

Сравнительная характеристика ряда препаратов для лечения острой респираторной вирусной инфекции и гриппа

М. В. Журавлёва¹, Т. Р. Каменева², Т. М. Черных³, Т. А. Чурсина⁴

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

² Государственная клиническая больница № 3 Департамента здравоохранения города Москвы

³ Воронежская государственная медицинская академия имени Н. Н. Бурденко

⁴ Государственная клиническая больница № 23 имени Медсантруд Департамента здравоохранения города Москвы

Цель обзора: выявление преимуществ и недостатков умифеновира, имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты, интерферона гамма, Кагоцела и эргоферона на основе сравнительного анализа данных, представленных в открытых источниках (1985–2013), для оптимизации выбора препарата для лечения острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в повседневной клинической практике.

Основные положения. Поскольку ОРВИ остаются плохо контролируруемыми инфекциями, для их лечения, предсезонной и экстренной профилактики важно применять лекарственные средства с одновременным противовирусным и иммуномодулирующим действием. Выбор конкретного препарата зависит от клинической ситуации и должен осуществляться на основе данных о его эффективности и безопасности и с учетом возможности его использования для многоцелевой моно- и комбинированной терапии.

Заключение. Проведенный анализ свидетельствует о перспективности применения эргоферона в свете вышеуказанных критериев.

Ключевые слова: эргоферон, умифеновир, Кагоцел, имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты, интерферон гамма, острая респираторная вирусная инфекция, лечение, профилактика.

Comparison of Some Drugs Used to Treat Acute Respiratory Viral Infection and Influenza

M. V. Zhuravlyova¹, T. R. Kameneva², T. M. Tchernykh³, T. A. Tchursina⁴

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

² State Clinical Hospital No. 3, Moscow Healthcare Department

³ N. N. Burdenko Voronezh State Medical Academy

⁴ Medsantrud State Clinical Hospital No. 23, Moscow Healthcare Department

Objective of the Review: To identify the advantages and disadvantages of therapy with umifenovir, pentanedioic acid imidazolyl ethanamide, interferon gamma, Kagocel and ergoferon by performing a comparative analysis of data from open sources (1985–2013). This was done to help doctors choose optimal agents to treat acute respiratory viral infections (ARVI) in their everyday clinical practices.

Key Points: Since ARVI remain poorly controlled, their treatment and pre-season and emergency prevention require drugs that have both antiviral and immunomodulatory effects. The drug choice depends on the clinical situation. The choice of a particular agent should be based on its effectiveness, safety and the possibility of being used as multi-purpose monotherapy or as part of combination therapy.

Conclusion: With the above-mentioned criteria applied, this review identified ergoferon as a promising agent.

Keywords: ergoferon, umifenovir, Kagocel, pentanedioic acid imidazolyl ethanamide, interferon gamma, acute respiratory viral infection, treatment, prevention.

Вирусы являются причиной большинства ОРЗ в мире, и количество смертей, сопряженных с вирусными болезнями, достигает 4 миллионов в год. Среди возбудителей ОРВИ наиболее часто встречаются вирусы гриппа, респираторно-синцициальный вирус, аденовирус и вирус парагриппа. Вирусы гриппа являются основными патогенами человека, имеют глобальное распространение, вызывают более 500 000 смертей в год по всему миру, отрицательно влияют на качество жизни и продуктивную деятельность общества. Мировое научное сообщество немало озабочено проблемой ограниченной эффективности вакцинации и возрастающей резистентности к специфическим противо-

вирусным антибиотикам, включая ингибиторы нейраминидазы [7].

Сложившаяся ситуация не только делает актуальным поиск новых способов профилактики и лечения ОРВИ, но и указывает на необходимость оценивать эффективность существующих препаратов и искать возможности их использования в комбинированной терапии для осуществления действенного контроля эпидемий и пандемий гриппа.

В нашей стране проблему лечения ОРВИ в повседневной клинической практике усугубляют неоправданно широкое применение антибиотиков и неадекватная тактика: неиспользование современных возможностей этиотропной и па-

Журавлёва Марина Владимировна — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: clinpharm23@mail.ru

Каменева Татьяна Рудольфовна — к. м. н., доцент, врач — клинический фармаколог ГБУЗ ГКБ № 3 ДЗМ. 124489, г. Москва, Зеленоград, Каштановая аллея, д. 2, стр. 1. E-mail: tkatenek@mail.ru

Черных Татьяна Михайловна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии ГБОУ ВПО «ВГМА им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России. 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. E-mail: Tatiana.m.chernykh@gmail.com

Чурсина Тамара Алексеевна — заместитель главного врача ГБУЗ «ГКБ № 23 им. Медсантруд» ДЗМ. 109240, г. Москва, ул. Яузская, д. 11. E-mail: info@gkb23.mosgorzdrav.ru

тогенетической терапии на фоне перенасыщенности рынка фармацевтической продукции препаратами для симптоматической терапии заболевания. Такое положение дел тем более удивительно, что вклад отечественных ученых в создание противовирусных препаратов для лечения и профилактики широко распространенных и социально значимых вирусных инфекций, в частности гриппа, герпесвируса, гепатита, достаточно весом.

Среди большого количества разнообразных лекарственных средств, рекомендуемых производителями и широко применяемых в системе российского здравоохранения, наиболее перспективными в лечении и профилактике ОРВИ представляются безрецептурные препараты умифеновир, имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (ИПК), ИФН- γ , Кагоцел и эргоферон. Интерес к ним вызван и впечатляющими результатами научных исследований, и рядом особенностей их клинического применения.

Цель обзора: выявление преимуществ и недостатков умифеновира, ИПК, ИФН- γ , Кагоцела и эргоферона на основе сравнительного анализа данных, представленных в открытых источниках (1985–2013), для оптимизации выбора препарата для лечения ОРВИ в повседневной клинической практике.

Умифеновир — противовирусный препарат широкого спектра, который используется для лечения гриппа [19]. Впервые он появился на рынке в 1988 г. для борьбы с вирусами гриппа типов А и В [37]. Умифеновир способен ингибировать конформационные изменения гемагглютинина вирусов в процессе их слияния (фузии) с мембраной эндосомы, блокируя тем самым это слияние — процесс, необходимый для размножения вирусов [55, 59]. Таким образом, основное действие умифеновира направлено против определенного вирусного белка гемагглютинина. В природных условиях процессы генетического дрейфа и шифта геномов вирусов гриппа происходят непрерывно. Гены нейраминидазы и гемагглютинина вирусов наиболее подвержены мутациям, что является основным механизмом уклонения вирусов от контроля иммунной системы и развития устойчивости к противовирусным препаратам [7]. Помимо реассортации происходит постепенное накопление точечных мутаций, в основном это касается гена гемагглютинина. Так, в исследовании, проведенном в 2009 г., показано, что целый ряд мутаций устойчивости к умифеновиру картирован в гене гемагглютинина на границе субъединиц HA1 и HA2 вирусов гриппа. В процессе изучения механизма действия препарата методом реассортации геномов различных вирусов гриппа были созданы мутантные вирусы, резистентные к действию умифеновира. Устойчивость обуславливалась неспособностью умифеновира связываться с мутировавшим гемагглютинином. Таким образом, показана возможность мутаций, связанных с единичными аминокислотными заменами и приводящих к появлению резистентных к умифеновиру штаммов вирусов [64].

Эффективность препарата не только против вирусов гриппа, но и против вирусов, вызывающих другие ОРВИ, отчасти связывают с его способностью стимулировать выработку ИФН, хотя индукция ИФН не является основным механизмом действия умифеновира [6]. По данным исследований *in vitro* у здоровых добровольцев, ИФН-индуцирующее действие препарата при его повторном введении ослабевает [6, 29]. Ранее в анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификации умифеновир был отнесен к группе «Прочие иммуностимуляторы» под кодом L03AX. В настоящее время его АТХ-код — J05AX, который определяет группу «Прочие противовирусные препараты» [19].

Известно, что циркулирующие метаболиты могут влиять на эффективность умифеновира и вызывать побочные эффекты. Причем внимание ученых и практиков должно уделяться метаболитам, составляющим более 10% от содержания исходного препарата. Циркулирующие метаболиты изменяют фармакологическую активность исходного препарата, поэтому очень важно изучение именно их безопасности. Кроме того, выявление путей обмена препарата значимо для прогнозирования лекарственных взаимодействий. Подробные данные о метаболитах умифеновира в плазме крови, а также в моче и кале человека появились совсем недавно. Согласно этим сведениям, в общей сложности в моче обнаружен 31 метаболит, в кале их выявлено 24 и в плазме крови — 16. У умифеновира имеются как минимум три значимых метаболита, влияние которых на эффективность и безопасность препарата и индивидуальную вариабельность этих параметров не изучено [59].

Наиболее важна оценка эффективности и безопасности метаболита умифеновира М6-1 из-за его высокой концентрации в плазме крови и длительного периода полувыведения. Предполагают, что М6-1 может вызывать некоторые фармакологические эффекты [59]. Кроме того, рекомендуемая дозировка препарата для лечения гриппа (200 мг 3 раза в день) курсом 5–10 дней и длительный период полураспада М6-1 свидетельствуют о его накоплении при повторных приемах. Измерения концентрации умифеновира без учета концентраций его метаболитов могут приводить к недооценке фармакологических эффектов препарата, и в первую очередь — его безопасности. Принимая во внимание высокую концентрацию в плазме крови и длительный период полувыведения М6-1 (17–21 ч), необходимы дальнейшие исследования, чтобы оценить влияние этого метаболита на эффективность и безопасность умифеновира [18, 55, 59].

Основные механизмы взаимодействия лекарств связаны с изменением их фармакокинетики или фармакодинамики. Наиболее существенными, согласно современным представлениям, являются изменения фармакокинетики при метаболизме лекарств с участием цитохрома P450.

Умифеновир подвергается биотрансформации в печени [18]. Самым активным ферментом, участвующим в метаболизме умифеновира в печени и кишечнике, является CYP3A4. Кроме того, выявлено еще несколько изоферментов цитохрома, участвующих в метаболизме данного препарата. Цитохром P3A4 метаболизирует более 60% всех известных лекарственных средств. Влияние изоферментов цитохрома P450 на метаболизм умифеновира говорит о возможности неблагоприятных лекарственных взаимодействий с индукторами и ингибиторами этих изоферментов. Известно, что ингибирование изофермента CYP3A4 кетоконазолом приводит к увеличению концентрации М6-1 в плазме крови (до 185%). Эти данные показывают, что между умифеновиром и ингибиторами, индукторами CYP3A4 возможны лекарственные взаимодействия [59].

Следует отметить, что в краткой аннотации по применению умифеновира, опубликованной 23 марта 1988 г., когда препарат был разрешен к медицинскому применению в СССР, он был показан взрослым в качестве лечебного средства при гриппе, вызванном вирусами гриппа типов А и В (без сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, печени и почек). Рекомендуемая продолжительность приема не превышала трех дней [37]. В современной инструкции по применению умифеновира предосторожность относительно сопутствующей патологии отсутствует, а курсовая доза пре-

парата увеличена в 1,5 раза [18], при этом данных по фармакокинетике препарата у пациентов групп риска (лиц с хроническими заболеваниями печени, почек, пожилых и детей, а также беременных и кормящих женщин) пока недостаточно.

Таким образом, безопасность и возможные лекарственные взаимодействия умифеновира представляются недостаточно изученными, чтобы можно было с уверенностью назначать препарат, в частности, пациентам с хроническими заболеваниями печени, почечной недостаточностью, пожилым пациентам, в период беременности и лактации. Из-за вероятности лекарственного взаимодействия с осторожностью нужно рассматривать назначение умифеновира в комбинации с другими лекарственными препаратами, например макролидами, противогрибковыми лекарствами, а также со многими препаратами, применяемыми для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (аторвастатин, ловастатин, лозартан, амлодипин и др.).

Клинические исследования, доказывающие противовирусную эффективность умифеновира, проводились в основном с участием больных гриппом и недифференцированными ОРВИ [2, 8, 28, 30, 31, 42, 48, 52, 65, 73]. Так, например, клинические испытания показали, что прием 200 мг умифеновира 3 раза в день в течение 3 суток сокращает на 1,7–2,65 дня продолжительность симптомов гриппа [31]. Лишь сравнительно недавние исследования расширили представления об активности умифеновира в отношении других вирусов человека, таких как вирус гепатита С, рино-, аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус Чикунгунья [58, 68, 71]. По данным китайских авторов, умифеновир проявил выраженную активность *in vitro* до, во время и после инфицирования в отношении РНК-вирусов (вируса гриппа А, респираторно-синцитиального, риновируса). Однако в отношении аденовируса препарат показал селективную противовирусную активность *in vivo* только при его применении после инфицирования [71].

Имидазолэтанамид пентандиовой кислоты, согласно инструкции, обладает выраженным противовирусным действием в отношении вирусов гриппа типов А, В и парагриппа, аденовируса, а также вирусов, вызывающих респираторно-синцитиальную инфекцию [19].

Механизм действия ИПК основан на угнетении репродукции вирусов на этапе ядерной фазы, а также торможении миграции вновь синтезированного нуклеопротеида вирусов [5]. Все вирусы с отрицательно-полярным геномом РНК кодируют одонитевый РНК-связывающий нуклеопротеид. Основной функцией нуклеопротеида является инкапсуляция генома вируса с целью транскрипции, репликации и упаковки РНК. Функции его молекулы гораздо шире, чем структурного РНК-связывающего белка, он также функционирует как основной молекулярный адаптер между процессами вируса и клетки. В эксперименте показано, что ИПК подавляет формирование специфического гемагглютинаина возбудителя на 66,7 и 58,3% соответственно [40]. Таким образом, описанный механизм действия ИПК, так же как и умифеновира, в первую очередь связан с определенными вирусными белками, подверженными мутациям в процессе жизненного цикла вирусов. Привязанность механизма действия к определенным белкам вируса в некоторой мере ограничивает возможность универсального действия ИПК в отношении различных вирусов. В последнее время надежды на развитие противовирусной терапии и вакцинации все больше связывают с активностью, опосредованной через специфические и неспецифические механизмы противовирусного иммунитета.

Клетки эпителия слизистой оболочки органов дыхания имеют механизмы защиты от вирусной инфекции, которые стимулируются вирусными РНК и белками и приводят к активации противовирусных программ клетки. Вирусы выработали способы противодействия клеточным факторам противовирусной защиты. Вирус преодолевает противовирусный статус клетки с помощью белка NS1. ИПК нейтрализует его действие, что приводит к более эффективной работе основных клеточных факторов противовирусной защиты — белков МхА и протеинкиназы PKR, за счет чего ускоряется элиминация вируса из респираторного тракта [9]. Противовирусная активность белка МхА направлена против ортомиксовирусов, типичным представителем которых является вирус гриппа, тогда как в отношении ДНК-содержащих вирусов, например аденовирусов, эта активность еще не определена в полной мере [74]. Это подтверждается опубликованными данными исследования эффективности ИПК *in vitro*, согласно которым морфогенез аденовирусной инфекции гепатоцитов после введения ИПК не отличался от контроля, а доля морфологически измененных вирионов в присутствии ИПК увеличивалась только номинально — с 35 до 46% [17].

Существуют два препарата, в состав которых в качестве активного вещества входит ИПК, но в различной дозировке, — Дикарбамина и Ингавирин. Фактически на сегодняшний день Дикарбамина — единственный в мире препарат, официально входящий в классификационную группу стимуляторов лейкопоза и одновременно отнесенный к средствам детоксикации при противоопухолевой терапии. Ингавирин относится к противовирусным средствам. По данным инструкции одно и то же вещество, входящее в состав обоих препаратов, имеет различный метаболизм и пути выведения [19]. При применении Дикарбамина ИПК выводится в значительной степени с мочой, тогда как при использовании Ингавирина 77% ИПК выводится в неизменном виде с калом, в то же время в плазме крови в терапевтической дозе вещество не определяется [19]. К сожалению, данных о фармакокинетике препарата недостаточно, отсутствует также информация о биодоступности, что принято связывать с его малыми терапевтическими дозами.

Эффективность ИПК против вирусов гриппа типов А, В, парагриппа, аденовируса, а также при вирусиндуцированных пневмониях, в том числе в сравнении с умифеновиром и осельтамивиром, изучена в доклинических исследованиях [5, 14–17, 33, 34, 40, 47, 66]. В частности, экспериментальные данные, полученные *in vitro* и *in vivo*, выявили противовирусную эффективность ИПК на интегральной модели гриппозной пневмонии мышей, вызванной вирусом гриппа А/Аичи/2/69 (H3N2), при отсутствии значимой активности в отношении репродукции пандемических вирусов А/California/04/2009 (H1N1), А/California/07/2009 (H1N1) и А/Moscow/01/2009 (H1N1) swl в культуре клеток MDCK (Madin-Darby canine kidney cell line). Умифеновир в данном исследовании обладал выраженным противовирусным действием как в культуре клеток, так и на модели гриппозной пневмонии [32].

Что касается клинической эффективности, найденные в открытом доступе данные довольно скудны [23–26, 45]. На сегодняшний день опубликованы результаты нескольких исследований по изучению эффективности ИПК, в основном при лечении гриппа типа А [23–25]. Начало терапии от момента заболевания составляло не более 36 часов, а в качестве сравнения использовали плацебо либо умифеновир [23]. С осельтамивиром ИПК сравнивали в пилотном

нерандомизированном исследовании с участием небольшого количества пациентов. Его результаты позволяют предположить, что в отношении основных симптомов гриппа эти лекарственные средства сравнимы по эффективности [24].

Интерферон гамма. Среди противовирусных средств особое место занимают препараты ИФН. Рекомбинантный ИФН- γ человека состоит из 144 аминокислотных остатков и лишен первых трех — Cys-Tyr-Cys, — которые заменены на Met [19]. Препарат получен путем микробиологического синтеза в рекомбинантном штамме *Escherichia coli* с последующим выделением и очисткой методом колоночной хроматографии и выпускается в виде лиофилизированного порошка для приготовления раствора во флаконах. ИФН- γ оказывает противовирусное, иммуностимулирующее и иммуномодулирующее действие. Это важный провоспалительный цитокин, продуцентами которого в организме человека являются NK-клетки, цитотоксические супрессорные клетки CD4 и CD8 [12].

Известно, что ИФН- γ вызывает множественные эффекты в организме и активирует ряд факторов и клеток, которые играют важную роль в развитии и становлении противовирусного иммунного ответа. Рецепторы к ИФН- γ имеют макрофаги, нейтрофилы, NK-клетки, цитотоксические Т-лимфоциты. ИФН- γ активирует эффекторные функции этих клеток, в частности их цитотоксичность, продукцию цитокинов, супероксидных и нитрооксидных радикалов, тем самым вызывая гибель внутриклеточных паразитов. ИФН- γ ингибирует В-клеточный ответ на ИЛ-4, подавляет продукцию IgE и экспрессию CD23-антигена и является индуктором апоптоза дифференцированных В-клеток, дающих начало аутореактивным клонам. Кроме того, он отменяет супрессивное воздействие ИЛ-4 на ИЛ-2-зависимую пролиферацию и генерацию лимфокинактированных киллеров, активирует продукцию белков острой фазы воспаления, усиливает экспрессию генов, кодирующих С2- и С4-компоненты системы комплемента [36].

Согласно инструкции, ИФН- γ , в отличие от других ИФН, повышает экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости как 1-го, так и 2-го класса на разных клетках, причем индуцирует экспрессию этих молекул даже на тех клетках, которые не экспрессируют их конститутивно [19, 36]. Тем самым повышаются эффективность презентации антигенов и способность их распознавания Т-лимфоцитами.

ИФН- γ блокирует репликацию вирусных ДНК и РНК, синтез вирусных белков и сборку зрелых вирусных частиц и оказывает цитотоксическое воздействие на инфицированные клетки. Он также блокирует синтез трансформирующего ростового фактора TGF- β , влияющего на развитие фиброза легких и печени [12].

Следует отметить, что, по данным литературы, противовирусная активность ИФН- γ значительно выше при профилактическом применении в системах как *in vitro*, так и *in vivo* [12, 36]. Таким образом, в настоящее время известно, что ИФН- γ обеспечивает комбинированный эффект: этиотропный (противовирусный) широкого спектра действия и мощный иммуномодулирующий (иммуностимулирующий и индуцирующий неспецифическую защиту) [36].

При ОРВИ и гриппе, включая «птичий», ИФН- γ рекомендуют применять в составе комплексной терапии интраназально, предварительно растворив содержимое флакона в 5 мл воды для инъекций, с лечебной целью 5 раз в день в течение 5–7 дней и с профилактической — через день в течение 10 дней с повторением профилактических курсов при необ-

ходимости. Противопоказаниями для использования препарата при интраназальном введении, помимо индивидуальной непереносимости его компонентов, являются беременность и возраст младше 7 лет. О побочных действиях при местном применении не сообщается [26].

Результаты испытаний в ФГБУ НИИ гриппа Минздрава России показали, что препарат проявляет выраженную противовирусную активность в отношении различных штаммов вируса гриппа, в том числе вирусов гриппа птиц, в ряде случаев значительно превосходящую активность использованного в качестве препарата сравнения римантадина [36].

Кагоцел — натриевая соль сополимера (1→4)-6-0-карбоксиметил- β -D-глюкозы, (1→4)- β -D-глюкозы и (21→24)-2,3,14,15,21,24,29,32-октагидрокси-23-(карбоксиметоксиметил)-7,10-диметил-4,13-ди(2-пропил)-19,22,26,30,31-пентаоксагептацикло-[23.3.2.2^{16.20}.0^{5.28}.0^{8.27}.0^{9.18}.0^{12.17}] дотриаконта-1,3,5(28),6,8(27),9(18),10,12(17),13,15-декаена [19]. По химической структуре Кагоцел является полимером, получаемым путем химического синтеза из растительного сырья — водорастворимой карбоксиметилцеллюлозы и госсипола. Госсипол содержится в препарате в связанном виде и в процессе метаболизма не выделяется. Сама по себе карбоксиметилцеллюлоза ИФН-индуцирующей активностью не обладает, но с введением в молекулу госсипола образует новое соединение с высокой биологической активностью [20].

Основным механизмом действия сополимера госсипола и карбоксиметилцеллюлозы (СГК) является способность индуцировать продукцию ИФН [19]. Он вызывает образование в организме человека смеси ИФН- α и - β , обладающих высокой противовирусной активностью. Госсипол, входящий в состав СГК, имеет способность стимулировать интерфероногенез и оказывать противовирусное действие [63, 69]. С другой стороны, госсипол в чистом виде в опытах *in vitro* показал способность индуцировать апоптоз макрофагов, которые являются важным звеном противовирусного иммунитета и источником ИФН [60]. Кроме того, для госсипола, входящего в состав СГК, *in vitro* показана способность нарушать продукцию цитокинов Th1 и Th2, уменьшать популяцию CD4⁺ Т-лимфоцитов и соотношение CD4⁺/CD8⁺ [72]. Экспериментальные данные *in vitro* показывают, что госсипол обладает иммуносупрессивным эффектом за счет ингибирования активации Т-лимфоцитов, в отличие от релиз-активных (РА) антител к CD4, входящих в состав эргоферона и стимулирующих противовирусный ответ Th (CD4⁺) [19]. Кроме того, *in vitro* показаны цитотоксичность госсипола в отношении клеток рака различной локализации (легких, поджелудочной и предстательной железы) [54, 67, 75], а также его отрицательное влияние на сперматогенез *in vivo* у людей [56, 57, 70].

Несмотря на наличие у госсипола цито- и гонадотоксического действия, в составе СГК госсипол находится в связанном с полимерами состоянии, что уменьшает его токсичность. В исследовании на белых крысах показано отсутствие у СГК отрицательного действия на гонады животных и их плодовитость [39]. Однако опубликованных данных о безопасности препарата в отношении сперматогенеза у людей на сегодняшний день нет.

В отношении клинической эффективности ряд авторов приводят результаты применения СГК у взрослых пациентов в дополнение к стандартной симптоматической терапии как осложненного, так и неосложненного гриппа и ОРВИ [3, 11, 38, 43, 44]. Во всех исследованиях СГК назначали не позднее

48 часов от начала заболевания. Через 24–36 часов от начала терапии отмечали уменьшение клинических симптомов гриппа (температуры, интоксикации, кашля, ринита). Изучение терапевтической эффективности СГК, проведенное на клинической базе НИИ гриппа Минздрава России у 51 пациента с диагностированным гриппом, показало, что назначение СГК приводит к статистически значимому уменьшению числа осложненных форм гриппа — в 2 раза по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$) [10]. Другие авторы приводят оценку клинической эффективности СГК при ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеитом у детей от 6 до 15 лет при назначении препарата не позднее 48 часов от начала заболевания ($n = 60$), у детей 2–6 лет с подобной симптоматикой срок назначения СГК от начала заболевания составляет не позднее 48 часов ($n = 60$). СГК в сравнении с плацебо уменьшал среднюю продолжительность лихорадки, катаральных явлений, сухого кашля, ларингита, сокращал количество койко-дней [43, 44]. Таким образом, в доступной литературе приведены результаты исследований, в которых терапия СГК начиналась не позднее 1–2 суток и приводила к значимому в сравнении с плацебо уменьшению продолжительности и выраженности клинических проявлений ОРВИ в течение первых дней от начала лечения. Клиническая эффективность СГК при более позднем (на 4–6-е сутки) назначении требует отдельных оценок и доказательств.

В клинических исследованиях СГК показал эффективность в профилактике ОРВИ в различных группах населения (дети дошкольного возраста, военнослужащие, работники ОАО «Российские железные дороги») [10, 13, 35, 41].

Эргоферон. Хотя у многих противовирусных препаратов отмечена способность положительно влиять на индукцию ИФН, субпопуляционный состав лимфоцитов, а также оказывать некоторое противовоспалительное действие, это влияние, как правило, не прямое и является вторичным ответом иммунной системы на праймирование вирусными РНК и белком. Основные механизмы противовирусного иммунитета являются практически универсальными по отношению к различным возбудителям ОРВИ. Наиболее перспективным направлением считается индукция клеточных и цитокиновых механизмов защиты от вирусов в связи с их универсальностью и независимостью от мутаций вирусного генома. На сегодняшний день единственным препаратом, обладающим таргетным действием на основные звенья противовирусного иммунитета и воспаления, является эргоферон.

Эргоферон представляет собой таблетки для рассасывания, активное вещество которых представлено комбинацией аффинно очищенных антител в РА-форме к ИФН- γ человека, к гистамину, к CD4 [19, 50]. Главная особенность данного препарата заключается в том, что благодаря уникальному составу он одновременно действует на разные звенья иммунитета, оказывая комплексное противовирусное и противовоспалительное действие.

В аспекте фармакологических свойств относительным недостатком эргоферона является отсутствие данных о его фармакокинетике, что связано с низкой чувствительностью существующих на данный момент методик. Чувствительность современных физико-химических методов анализа (газо-жидкостной хроматографии, высокоэффективной жидкостной хроматографии, хромато-масс-спектрометрии) не позволяет оценивать содержание сверхмалых доз антител в биологических жидкостях, органах и тканях, что делает технически невозможным изучение фармакокинетики препарата [51].

При заражении вирусом в организме включаются врожденные механизмы противовирусной защиты и клетка параллельно осуществляет две стратегии — апоптоз с целью умереть и не дать вирусу распространиться и стимуляция противовирусного статуса окружающих клеток. При гибели клеток через апоптоз воспалительная реакция не развивается, таким образом, активация клеточных протеинкиназ PKR и запуск апоптоза инфицированных клеток в какой-то мере «предупреждают» развитие воспаления. В процессе реализации второй стратегии инфицированная клетка «сообщает» окружающим клеткам, что произошла инвазия. Это осуществляется прежде всего с помощью ИФН, а также других цитокинов. Сигнальные пути ИФН- α/β (относятся к ИФН I типа), ИФН- γ (относится к ИФН II типа) неоднократно пересекаются (имеют множество точек соприкосновения), что дает возможность синергичного или антагонистического взаимодействия между ИФН I и II типов в зависимости от состояния организма. Такое пересечение биологически целесообразно, так как *in vivo* клетки подвергаются воздействию не какого-то одного цитокина, а «цитокинового коктейля», вызывающего экспрессию генов через интеграцию множественных сигнальных путей. Например, по данным А. Такаока и соавт. (2005), один из вариантов процесса передачи сигнала ИФН- γ может требовать дополнительного установочного подпорогового сигнала ИФН- α/β [62]. Таким образом, ИФН-I промотируют взаимодействие ИФН- γ с клеточной мембраной. При гриппе и ОРВИ противовирусный иммунный ответ зачастую сопровождается недостаточностью резервных возможностей иммунной системы, дефектом синтеза и рецепции ИФН- γ , нарушением субпопуляционного соотношения Т-лимфоцитов, синдромом иммунологической недостаточности. Среди этих биологических механизмов преимущество в стимуляции противовирусного ответа имеют препараты, оказывающие стимулирующее действие на обе системы ИФН и в большей степени активирующие эффекты ИФН- γ и CD4⁺ Т-лимфоцитов.

Такие препараты, как Кагоцел, ИПК, стимулируют главным образом первое звено врожденного противовирусного иммунитета через активацию механизмов клеточной защиты и противовирусного статуса клеток с участием ИФН-I. Система ИФН-I и врожденные молекулярные механизмы клеточной защиты далеко не всегда способны успешно противостоять вирусной инфекции. В том случае, когда организму не удается справиться с вирусной инвазией локально средствами врожденного иммунитета, происходит активация специфического противовирусного иммунного ответа, и в пораженном вирусом эпителии развивается полноценная воспалительная реакция с повышением проницаемости сосудов, диапедезом иммунных клеток и белков плазмы. Кроме того, самым важным звеном противовирусного иммунитета являются CD4⁺ Т-лимфоциты (хелперы), выполняющие ключевую, дирижирующую роль в развитии противовирусного иммунного ответа, контролирующие его качество, выраженность и продолжительность. На примере ВИЧ установлено, что без участия CD4-лимфоцитов организм не способен развивать полноценный иммунный ответ на вирусную инвазию.

Преимуществом эргоферона является наличие в его составе компонентов, оказывающих модулирующее влияние на основное звено противовирусного иммунитета — на CD4⁺ Т-лимфоциты, ИФН- γ , — а также РА-антител к гистамину, обеспечивающих облегчение симптомов воспаления (отека слизистых, гиперемии, покраснения, боли в горле, гипертер-

мии). РА-антитела к гистамину эргоферона, регулируя активность H_1 -рецепторов, оказывают симптоматическое противовоспалительное действие, уменьшая клиническую выраженность и продолжительность симптомов воспаления [1].

РА-антитела к CD4 не только обладают опосредованными через лимфоциты противовирусными свойствами, но и активно участвуют в регуляции воспалительного процесса у больных с ОРВИ. Известно, что в норме основной чертой противовирусного иммунитета является преобладание Th1-иммунного ответа с гиперпродукцией Т-хелперами ИФН- γ и макрофагов с избыточным для организма синтезом провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и др.) [7].

Следует отметить особенности инфекционно-воспалительного процесса при ОРВИ у пациентов, склонных к аллергическим проявлениям, бронхообструкции, при бронхиальной астме, у часто болеющих детей. Персистенция вирусной инфекции у таких пациентов ассоциируется с недостаточностью Th1-зависимого иммунитета, преимущественно за счет дефицита продукции ИФН- γ , и избыточным Th2-ответом. Иммуный ответ Th2-типа обладает относительно слабой антивирусной активностью, а при определенных условиях может даже мешать противовирусной защите, увеличивая шансы успешной вирусной репликации. Кроме того, Th2-ответ при респираторных вирусных инфекциях способствует транзиторному повышению общего IgE и синтезу вирусспецифических IgE-антител, которые вызывают дегрануляцию базофилов и тучных клеток в легких с выходом гистамина в назофарингеальный секрет и секрет бронхов, что коррелирует с утяжелением течения инфекции, развитием гипоксии и одышки [61].

Особенностью эргоферона является то, что входящие в его состав РА-антитела к CD4 оказывают не столько стимулирующее, сколько регулирующее действие, усиливая недостаточно выраженные компоненты и сдерживая чрезмерные цитотоксические и гуморальные реакции. РА-антитела к CD4 усиливают противовирусное и противовоспалительное действие других компонентов эргоферона — РА-антител к ИФН- γ и гистамину, — уменьшают выраженность инфекционно-аллергических проявлений вирусиндуцированного воспаления.

Эффективность эргоферона в лечении ОРВИ и гриппа доказана в нескольких локальных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, а также многоцентровом рандомизированном исследовании в сравнении с осельтамивиром [1, 4, 21, 22, 27, 46]. Согласно полученным данным, у пациентов, входящих в группу эргоферона, течение заболевания не осложнялось развитием бактериальных осложнений и во всех случаях заканчивалось выздоровлением либо значительным улучшением за период наблюдения, в отличие от пациентов, принимавших плацебо [21, 27]. Кроме того, эргоферон показал эффективность при лечении ОРВИ у пациентов с хроническими заболеваниями легких, у которых на фоне ОРВИ, как правило, происходит обострение основного заболевания, что нередко сопровождается бронхообструкцией [22]. Была также продемонстрирована высокая терапевтическая эффективность эргоферона в отношении верифицированных с помощью ПЦР гриппозной, парагриппозной и других вирусных респираторных инфекций [4]. В одном из исследований эргоферон показал свою эффективность в составе комплексной терапии внебольничных пневмоний у взрослых, в сравнении с рутинной терапией значимо сократив продолжительность клинических симптомов (температурной реакции, боли в грудной клетке,

аускультативных признаков) и выраженность лабораторных признаков пневмонии (лейкоцитоза, фибриногена, СРБ). В основной группе продолжительность антибактериальной терапии составила $8,2 \pm 0,2$ дня, в группе сравнения — $10,4 \pm 0,2$ дня ($p < 0,05$). Полученные результаты позволили сделать вывод, что включение эргоферона в комплексную терапию внебольничных пневмоний, развившихся после перенесенных ОРВИ, позволяет статистически значимо уменьшить продолжительность основных симптомов заболевания, сократить длительность проведения антибактериальной терапии и сроки стационарного лечения [46].

Недавно было проведено многоцентровое рандомизированное клиническое исследование с целью сравнения эффективности и безопасности эргоферона и осельтамивира в лечении гриппа у взрослых [1]. В исследовании принимали участие 213 пациентов с симптомами гриппа. Больных включали в исследование в первые 48 часов от начала заболевания, продолжительность терапии составила 5 дней. Первичной конечной точкой был выбран процент пациентов с нормализацией температуры в период со второго по пятый день лечения. Максимальная эффективность в сравнении с осельтамивиром была проявлена эргофероном на вторые сутки терапии, когда нормализацию температуры отмечали у 48% пациентов в группе эргоферона против 28% в группе осельтамивира. При сравнении утренней и вечерней температуры тела в течение 5 дней терапии с помощью теста Кохрана — Мантеля — Хензеля была выявлена статистически значимая разница между группами в пользу эргоферона ($\chi^2 = 7,1$; $p = 0,008$). Доля пациентов, принимавших жаропонижающие препараты, на второй день терапии в группе эргоферона уменьшилась в 3 раза (до 17% против 41% в группе осельтамивира). Период лихорадки в обеих группах не превышал двух дней. В обеих группах на третий день терапии значительно уменьшалась тяжесть респираторных и общеинтоксикационных симптомов, большинство пациентов к этому периоду не имели симптомов гриппа, либо симптомы были минимальными. Клиническое улучшение сопровождалось позитивными изменениями качества жизни. За семидневный период наблюдения осложнений, требующих приема антибиотиков, не возникало. Нежелательных явлений, связанных с приемом исследуемого препарата, не наблюдалось. На основе полученных данных был сделан вывод, что эргоферон эффективен и безопасен при лечении гриппа. Клиническая эффективность эргоферона в исследовании была сравнима с эффективностью осельтамивира [1].

Данные, свидетельствовавшие о том, что эффективность эргоферона в лечении гриппа сравнима с золотым стандартом (осельтамивир), были представлены в 2013 г. на ежегодном конгрессе Европейского респираторного общества в Барселоне. В устном докладе д. м. н. А. В. Аверьянова были изложены результаты многоцентрового рандомизированного сравнительного клинического исследования эффективности и безопасности эргоферона в терапии гриппа. Проведенное исследование подтвердило высокий профиль безопасности препарата, а также клиническую эффективность, сопоставимую с эффективностью осельтамивира [53]. Доказательная база по эргоферону активно расширяется, в настоящее время проводятся четыре многоцентровых рандомизированных исследования (III и IV фаз) эффективности данного препарата при гриппе и ОРВИ в сравнении с плацебо и золотым стандартом противовирусной терапии — осельтамивиром [49]:

- многоцентровое открытое сравнительное рандомизированное клиническое исследование в параллельных

группах эффективности и безопасности применения эргоферона в лечении гриппа;

- сравнительное в параллельных группах рандомизированное клиническое исследование эффективности и безопасности эргоферона в сравнении с осельтамивиром при лечении гриппа;
- многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах безопасности и клинической эффективности жидкой лекарственной формы эргоферона в лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей у детей;
- многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах безопасности и клинической эффективности жидкой лекарственной формы эргоферона в лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей у взрослых пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Универсальная противогриппозная вакцина, способная защитить от всех вирусов гриппа, на сегодняшний день отсутствует, а к противовирусным препаратам, действу-

ющим на конкретные вирусные белки, вирусы, в силу своей изменчивости, со временем вырабатывают резистентность. Поэтому в настоящее время существует огромная потребность в противовирусных препаратах, действующих не на конкретный белок вируса, а на иммунные механизмы противовирусной защиты (клеточные или гуморальные).

Между умифеновиром, имидазолилэтанамидом пентандиовой кислоты (ИПК), интерфероном гамма (ИФН-γ) сополимером госсипола и карбоксиметилцеллюлозы — Кагоцелом и эргофероном существует довольно большая разница в механизме действия. Умифеновир и ИПК обладают прямой противовирусной активностью, направленной на изменчивые вирусные белки, а Кагоцелу, ИФН-γ и эргоферону присуще неспецифическое противовирусное действие в сочетании с иммуномодулирующим эффектом. Кроме того, эргоферон обладает выраженным противовоспалительным эффектом.

Очевидно, что сравнение данных препаратов друг с другом некорректно, поскольку они имеют различные механизмы действия и должны использоваться в соответствии с официальными показаниями, действующими российскими и международными рекомендациями и стандартами, а также данными о чувствительности возбудителя.

ЛИТЕРАТУРА¹

1. Аверьянов А. В., Бабкин А. П., Барт Б. Я., Волчецкий А. Л. и др. Эргоферон и осельтамивир в лечении гриппа — результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования // *Антибиотики и химиотерапия*. 2012. Т. 57. № 7–8. С. 23–30.
2. Бурцева Е. И., Шевченко Е. С., Ленева И. А., Шустер А. М. и др. Чувствительность к Ремантадину и Арбидолу вирусов гриппа А и В, вызвавших эпидемические подъемы заболеваемости в России в сезоне 2004–2005 гг. // *Вопр. вирусологии*. 2007. № 2. С. 24–29.
3. Вартанян Р. В., Сергеева Э. М., Чешик С. Г. Оценка терапевтической эффективности препарата Кагоцел® у детей младшего и дошкольного возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями // *Дет. инфекции*. 2011. Т. 10. № 1. С. 36–41.
4. Вревщиков В. К., Борзунов В. М., Шемякина Е. К. Оптимизация этиопатогенетической терапии гриппа и ОРВИ у взрослых при применении эргоферона // *Антибиотики и химиотерапия*. 2011. Т. 56. № 9–10. С. 23–26.
5. Галегов Г. А., Андропова В. Л., Небольсин В. Е. Изучение противовирусной активности Ингавирина® в отношении «сезонного» вируса гриппа А/Н1N1 в культуре клеток МДСК // *Антибиотики и химиотерапия*. 2009. Т. 54. № 9–10. С. 19–22.
6. Глушков Р. Г., Гуськова Т. А. Арбидол — иммуномодулятор, индуктор интерферона, антиоксидант. М.: Тимотек, 1999. 93 с.
7. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия / Под ред. О. И. Киселева, И. Г. Маринича, А. А. Сомининой. Монография. СПб., 2003. 245 с.
8. Дриневский В. П., Осидак Л. В., Нацина В. К. и др. Химиопрепараты в терапии гриппа и других респираторных вирусных инфекций // *Антибиотики и химиотерапия*. 1998. Т. 43. № 9. С. 29–34.
9. Егоров А. Ю. Новый противовирусный препарат Ингавирин восстанавливает клеточный противовирусный ответ в инфицированных вирусом гриппа А клетках. 2013. URL: http://optionsviii.controlinfluenza.com/optionsviii/assets/File/Options_VIII_Abstracts_2013.pdf (дата обращения — 24.01.2015).
10. Ершов Ф. И. Новое поколение препаратов для профилактики вирусных инфекций // *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2007. № 4. С. 100–103.
11. Ершов Ф. И., Бурцева Е. И., Кудряшова О. В., Колобухина Л. В. и др. Терапевтическая эффективность Кагоцела при лечении больных неосложненным гриппом и гриппом, осложненным ангиной // *Клин. фармакология и терапия*. 2002. № 5. С. 21–23.
12. Ершов Ф. И., Киселев О. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 368 с.
13. Зайцев А. А., Синопальников А. М., Токмачев Е. В. Профилактика острых респираторных вирусных инфекций в организованном коллективе // *Воен.-мед. журн.* 2009. № 10. С. 31–37.
14. Зарубаев В. В., Гаршинина А. В., Калинина Н. А., Беляевская С. В. и др. Влияние Ингавирина на ультраструктурные особенности морфогенеза парагриппозной инфекции *in vitro* и *in vivo* // *Вопр. вирусологии*. 2012. № 5. С. 32–38.
15. Зарубаев В. В., Гаршинина А. В., Калинина Н. А., Штро А. А. и др. Протективная активность препарата Ингавирин® при экспериментальной летальной гриппозной инфекции, вызванной пандемическим вирусом гриппа А(Н1N1)у, у белых мышей // *Антибиотики и химиотерапия*. 2010. Т. 55. № 5–6. С. 24–31.
16. Зарубаев В. В., Гаршинина А. В., Калинина Н. А., Штро А. А. и др. Противовирусная активность Ингавирина® при экспериментальной летальной гриппозной инфекции у белых мышей, вызванной вирусом гриппа В // *Антибиотики и химиотерапия*. 2010. Т. 55. № 3–4. С. 8–11.
17. Зарубаев В. В., Сироткин А. К., Беляевская С. В., Небольсин В. Е. и др. Влияние Ингавирина® на ультраструктурные особенности морфогенеза аденовирусной инфекции *in vivo* // *Вопр. вирусологии*. 2012. № 3. С. 17–23.
18. Инструкции по медицинскому применению препаратов в базе Государственного реестра лекарственных средств². URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения — 17.01.2015).
19. Инструкция по медицинскому применению препарата Арбидол. URL: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_4196.htm (дата обращения — 17.01.2015).

¹ С полным перечнем литературы можно ознакомиться в редакции журнала «Доктор.Ру». — Примеч. ред.

² Инструкции по медицинскому применению препаратов умифеновир, имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты, интерферон гамма, Кагоцел, эргоферон.

20. Кагоцел. URL: <http://www.kagocel.ru/> (дата обращения — 18.01.2015).
21. Княжеская Н. П. Новые эффективные методы лечения ОРВИ у пациентов с сопутствующей патологией респираторной системы (по материалам XIX Российского национального конгресса «Человек и лекарство») // Поликлиника. 2012. № 3. С. 92–95.
22. Княжеская Н. П., Баранова И. А., Фабрика М. П., Белевский А. С. Новые возможности лечения и профилактики ОРВИ у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких // Пульмонология и аллергология. 2012. № 3. С. 37–40.
23. Колобухина Л. В., Малышев Н. А., Меркулова Л. Н., Бурцева Е. И. и др. Изучение эффективности и безопасности нового противовирусного препарата Ингавирин® при лечении больных гриппом // Рус. мед. журн. 2008. Т. 16. № 22. С. 1502–1506.
24. Колобухина Л. В., Меркулова Л. Н., Щелканов М. Ю., Бурцева Е. И. и др. Первый опыт применения препарата Ингавирин® при лечении больных гриппом, вызванным новым пандемическим вирусом А/Н1N1 swl // Consilium Medicum. 2009. Т. 11. № 11. С. 83–86.
25. Колобухина Л. В., Меркулова Л. Н., Щелканов М. Ю., Бурцева Е. И. и др. Эффективность Ингавирина в лечении гриппа у взрослых // Терапевт. арх. 2009. Т. 81. № 3. С. 51–53.
26. Колобухина Л. В., Меркулова Л. Н., Щелканов М. Ю., Исаева Е. И. и др. Эффективность ингавирина в комплексной терапии ОРВЗ, осложненных ангиной // Вестн. оториноларингологии. 2011. № 6. С. 91–95.
27. Костинов М. П. Новый препарат для лечения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций // Инфекц. болезни. 2011. Т. 9. № 4. С. 29–34.
28. Крамарев С. А., Палатная Л. А., Литус В. И. Опыт применения Арбидола при лечении и профилактике гриппа и ОРВИ у детей на Украине // Рус. мед. журн. 2003. № 21. С. 1050–1051.
29. Кубарь О. И., Степанова Л. А., Сафонова Л. С., Розаева Н. Р. Клиническая аппликация иммуномодулирующих свойств Арбидола при ОРВИ // Тез. докл. IV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 1997. С. 269.
30. Ленева И. А. Арбидол® — эффективный препарат для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ у детей // Рус. мед. журн. 2005. Т. 13. № 1. С. 72–76.
31. Ленева И. А., Гуськова Т. А. Арбидол — эффективный препарат для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ: обзор результатов клинических исследований // Рус. мед. журн. 2008. Т. 16. № 29. С. 1972–1976.
32. Ленева И. А., Федякина И. Т., Еропкин М. Ю., Гудова Н. В. и др. Изучение противовирусной активности отечественных противогриппозных химиопрепаратов в культуре клеток и на модели животных // Вопр. вирусологии. 2010. Т. 55. № 3. С. 19–27.
33. Логинова С. Я., Борисевич С. В., Лыков М. В. и др. Изучение эффективности Ингавирина® *in vitro* в отношении «мексиканского» пандемического подтипа H1N1 вируса гриппа А, штаммы А/California/04/2009 и А/California/07/2009 // Антибиотики и химиотерапия. 2009. Т. 54. № 3–4. С. 15–17.
34. Логинова С. Я., Борисевич С. В., Максимов В. А., Бондарев В. П. и др. Лечебная эффективность нового отечественного химиопрепарата Триазавирин в отношении возбудителя гриппа А (H5N1) // Антибиотики и химиотерапия. 2011. Т. 56. № 1–2. С. 10–12.
35. Лыткина И. Н., Малышев Н. А. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения // Лечащий врач. 2010. № 10. С. 66–69.
36. Малеев В. В., Киселев О. И., Сологуб Т. В., Шмелев В. А. и др. Использование препаратов Ингарон и Альфарона в лечении и профилактике гриппа, в том числе птичьего происхождения // Врач. 2006. № 6. С. 47–53.
37. О разрешении к медицинскому применению: приказ Минздрава СССР от 23.03.1988 № 229. URL: <http://rudocor.net/medicine/bz-yw/med-smnek.htm> (дата обращения — 17.01.2015).
38. Рогова Л. А., Харламова Ф. С., Учайкин В. Ф., Фельдфикс Л. И. и др. Клиническая эффективность препарата Кагоцел® при гриппе и ОРВИ у детей с 2 до 6 лет // Дет. инфекции. 2010. Т. 9. № 4. С. 34–40.
39. Рыбалкин С. П., Ковалева Е. В., Гуськова Т. А., Савинова Т. Б. Экспериментальная оценка влияния препарата Кагоцел на генеративную функцию животных // Токсикол. вестн. 2013. № 2. С. 33–38.
40. Семенова Н. П., Прокудина Е. Н., Львов Д. К., Небольсин В. Е. Влияние противовирусного препарата Ингавирин® на внутриклеточные преобразования и импорт в ядро нуклеокапсидного белка вируса гриппа А // Вопр. вирусологии. 2010. № 5. С. 17–20.
41. Сергеева Э. М., Нестеренко В. Г., Суслов А. П., Алпаев Д. В. Профилактика гриппа и других ОРВИ у лиц операторских профессий — сотрудников ОАО «РЖД» // Железнодорож. медицина и профес. биоритмология. 2011. № 19. С. 48–54.
42. Учайкин В. Ф., Харламова С. Г., Чешик С. Г., Балаболкин И. И. и др. Применение Арбидола и Амиксина в качестве этиотропной терапии гриппа и ОРВИ у детей // Педиатрия. 2004. № 5. С. 73–77.
43. Харламова Ф. С., Учайкин В. Ф., Бевза С. Л., Ершов Ф. И. и др. Клиническая эффективность Кагоцела при ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеитом у детей // Дет. инфекции. 2008. Т. 7. № 4. С. 28–34.
44. Харламова Ф. С., Учайкин В. Ф., Кладова О. В., Сергеева Э. М. и др. Клиническая и профилактическая эффективность индуктора интерферона при ОРВИ у детей младшего дошкольного возраста // Педиатр. фармакология. 2012. Т. 9. № 1. С. 81–88.
45. Чучалин А. Г., Бурцева Е. И., Малышев Н. А., Львов Д. К. и др. Эффективность и безопасность препарата Ингавирин® в лечении гриппа и других ОРВИ у взрослых // Справочник поликлин. врача. 2010. № 9. С. 22–27.
46. Шестакова Н. В., Загоскина Н. В., Самойленко Е. В., Минакова Е. Ю. и др. Эффективность и безопасность применения Эргоферона в комплексной терапии внебольничных пневмоний // Доктор.Ру. 2012. № 8 (76). С. 44–47.
47. Шишкина Л. Н., Ставский Е. А., Небольсин В. Е., Мазуркова Н. А. и др. Эффективность Ингавирина® *in vitro* и *in vivo* в отношении штаммов пандемического вируса гриппа А(H1N1/09)V // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2011. № 2. С. 93–96.
48. Шумилов В. И., Шустер А. М., Лобастов С. П. и др. Эффективность Арбидола в профилактике и лечении острых респираторных инфекций у военнослужащих // Воен.-мед. журн. 2001. Т. 323. № 3. С. 51–53.
49. Электронный ресурс. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ergoferon&Search=Search> (дата обращения — 18.01.2015).
50. Эпштейн О. И. Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного» гомеостаза // Успехи физиол. наук. 2013. Т. 44. № 3. С. 54–76.
51. Эргоферон. URL: <http://www.ergoferon.ru/> (дата обращения — 18.01.2015).
52. Якимова С. С. Стратегия противовирусной терапии при гриппе как лечение и профилактика тяжелых осложнений: обзор результатов клинических исследований препарата Арбидол // Consilium Medicum. 2010. Т. 12. № 4. С. 21–24.
53. Averyanov A., Andrianova E. The efficacy and safety of new combined medicinal product in the treatment of influenza: The results of a multicenter randomized comparative clinical trial. URL: http://erj.ersjournals.com/content/42/Suppl_57/1496 (дата обращения — 18.01.2015). ■

Библиографическая ссылка:

Журавлёва М. В., Каменева Т. Р., Черных Т. М., Чурсина Т. А. Сравнительная характеристика ряда препаратов для лечения острой респираторной вирусной инфекции и гриппа // Доктор.Ру. Педиатрия. 2015. № 13 (114). С. 12–19.