



В.А. ИСАКОВ, Е.А. Охалкина, В.Д. Евграфов

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Росздрава, Санкт-Петербург

Эффективность Амизона в терапии профилактике гриппа и ОРВИ

В статье представлены результаты 10-летнего применения нового препарата Амизон в лечении и профилактике вирусных инфекций. При клиническом использовании Амизона в полной мере реализуются его разнообразные фармакологические эффекты: интерференогенный, противовоспалительный, жаропонижающий, антиоксидантный, иммунокорректирующий, гепатозащитный, анальгезирующий.

ГРИПП И ДРУГИЕ ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ (ОРВИ)

Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) по своей социальной значимости, ущербу здоровью населения и экономике страны занимают одно из первых мест среди всех болезней человека. Ежегодно в РФ болеют гриппом и ОРВИ более 37 млн человек, а экономические потери составляют 50–100 млрд руб. в год (Т.В. Беляева и др., 2009 г.; Л.В. Осидак и др., 2009 г.). Известно, что подтипы вирусов гриппа определяются по поверхностным белкам вируса – гемагглюнину (HA) и нейраминидазе (NA). Гемагглютинин является основным антиге-

ном, который распознает иммунная система инфицированного человека и на который направлен иммунный ответ. Нейраминидаза участвует в проникновении вируса в клетку хозяина, репликации и созревании вирусных частиц (вирионов), способствуя отделению их от мембран клетки хозяина.

Более 200 различных представителей РНК- и ДНК-содержащих вирусов вызывают ОРВИ, которые всегда сопровождаются воспалением различных отделов респираторного тракта. Нередко регистрируются вирусно-бактериальные микст-инфекции, результатом чего может явиться угнетение факторов местной и общей защиты с развитием осложнений (бактериальные суперинфек-

ции). В частности, в 10–15% случаев грипп осложняется развитием внебольничной пневмонии, в 8–12% – поражением ЛОР-органов, в 2–3% – миокардитами (В.А. Исаков, 1996 г.; SJ Siegel et al., 2014 г.).

Нашими исследованиями, а также другими авторами показано, что тяжелые и осложненные формы гриппа и ОРВИ протекают с развитием транзиторной Т-клеточной иммуносупрессии, снижением функциональной активности натуральных киллеров, фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов периферической крови, наличием интерферонового дефицита, снижением антиоксидантного потенциала сыворотки крови и цереброспинальной жидко-

сти, развитием сенсбилизации лейкоцитов к бактериальным и вирусным антигенам. Нередко отмечаются лейкопения, лимфопения и нейтропения, наиболее выраженные в конце 1-й недели болезни при тяжелом течении ОРВИ (Л.В. Осидак и др., 2010 г.; В.А. Исаков и др., 2009 г.). Это во многом определяет возможность развития обострения хронических сопутствующих заболеваний органов дыхания (бронхиальной астмы (БА) или хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и сердечно-сосудистой системы, затяжного течения инфекции и персистенции респираторных вирусов. После перенесенной инфекции синдром поствирусной астении регистрируется у 65% больных и может сохраняться 2–3 месяца.

Лечение больных гриппом и другими ОРВИ затруднено из-за полиэтиологичности ОРВИ (в том числе герпесвирусы). Возможно формирование резистентности вирусов к химиопрепаратам (ХП), развития вторичной иммунологической недостаточности (ВИН), отягощающей течение и исход респираторной инфекции. Терапевтический эффект сохраняется на фоне раннего приема ХП только в отношении респираторных вирусов и не воздействует на другие звенья патогенеза, возможны побочные токсические эффекты (Л.В. Волощук и др., 2011 г.; В.А. Исаков, 2002 г.). Так, после приема ингибиторов нейраминидазы – озельтамивира (Тамифлю) возможно появление ряда нежелательных явлений (тошнота, рвота, диарея, боль в животе; бессонница, головокружение, проходящие психопатии, слабость, чувство усталости). Назначение занамивира может вызвать развития бронхоспазма на фоне бронхообструктивных заболеваний (ХОБЛ, БА), что ограничивает использование этих ХП (Е.И. Давидовская, 2006 г.).

ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА И ОРВИ.

В современной клинической практике предпочтительны ХП, обладающие поливалентностью фармакологического действия, что позволяет сократить общее число лекарственных средств, назначаемых одновременно больному, и избежать полипрагмазии. Перспективной считается разработка новых лекарственных препаратов, которые, обладая противовирусной активностью, способны существенно влиять на различные клинико-патогенетические синдромы инфекционных заболеваний (Э.Г. Деева 2008 г.; В.А. Исаков и др., 2013 г.; О.И. Киселев, 2012 г.).

К этой категории препаратов можно отнести новый противовирусный препарат **Амизон** для системного применения с выраженным противовоспалительным, жаропонижающим, анальгезирующим действием, одновременно являющийся индуктором синтеза эндогенного интерферона (ИФН). Повышение уровня ИФН вносит существенный вклад в реализацию противовирусного эффекта препарата, способствует нормализации иммунологических показателей, снижает интенсивность перекисного окисления липидов, усиливает действие антибактериальных препаратов. Препарат является оригинальным и не имеет зарубежных аналогов.

По химической структуре Амизон является производным изоникотиновой кислоты (N-метил-4-бензил карбамидопиридиния йодид). Препарат создан в Институте фармакологии и токсикологии АМН Украины, прошел полный цикл экспериментальных и клинических исследований и согласно решению Фармакологического комитета (протокол

№ 8 от 31.10.1996 г.) разрешен к применению в качестве противовирусного, противовоспалительного и жаропонижающего средства. Под торговой маркой Амизон этот препарат выпускается ПАО «Фармак».

В экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что Амизон обладает четко выраженными противовирусными, интерферогенными, антиоксидантными свойствами (Т.А. Бухтиарова, 1997 г.; отчет НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, 2007 г.; отчет НИИ фармакологии и токсикологии УССР, Киев, 1996 г.). Исследования *вирулицидного* действия препарата Амизон проводили на модели клеточной культуры МДСК и в опытах на мышах при заражении вирусом A/ichi 1/68 (H3N2) (отчет НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, 2007 г.). Препарат в различных концентрациях оказывал выраженный профилактический,





лечебно-профилактический эффект. Наибольший эффект Амизона проявляется при использовании его по профилактической схеме. При этом профилактическое и лечебно-профилактическое применение Амизона увеличивало время жизни животных на 2,5 дня и 1,5 дня соответственно, а титр вируса в легких мышей снижался на 2,25–2,37 lg и 0,87–1,25 lg соответственно. Использование препарата по лечебной схеме приводило к защите от инфекции 20% животных. При изучении терапевтического потенциала Амизона при гриппе и ОРВИ в клетках крови больных с различными инфекциями выявлена чувствительность к препарату в 60% случаев, что сопоставимо с эффектом индукторов ИФН циклоферона и ридостина.

На экспериментальных моделях вируса гриппа типа А(Н1N1) штамм № 209 и А(Н3N2) штамм «Виктория» изучен механизм противовирусного действия препарата Амизон (Т.А. Бухтиарова, 1997 г.).

В качестве препарата сравнения был выбран противо-

вирусный препарат Тамифлю (Oseltamivirum) производства компании Roshe (Швейцария). Установлено, что Амизон так же, как и препарат сравнения Тамифлю, ингибирует репликацию вируса гриппа типа А в культуре клеток МДСК и на куриных эмбрионах. Нейраминидаза вируса гриппа типа А под действием Амизона (в отличие от препарата сравнения) сохраняла свою активность, в то же время содержание гемагглютинина вируса гриппа типа А в культуральной среде достоверно уменьшалось в 2–4 раза (в зависимости от концентрации) по сравнению с контролем. Следовательно, показано *прямое вирусостатическое действие* Амизона, связанное с его влиянием на структуру и рецепторо-связывающие функции гемагглютинина возбудителя гриппа типа А, которые обеспечивают вируону возможность прикрепления к клетке-мишени с целью последующей репликации. Вирусостатическое действие Амизона было зафиксировано в эксперименте по признаку отсутствия гемаг-

глютининов вируса гриппа типа А в образцах инфицированной культуральной жидкости другого пассажа.

Экспериментальные исследования и клинические наблюдения доказали, что Амизон малотоксичен, не обладает канцерогенным, тератогенным, мутагенным, эмбриотоксическим эффектами. При приеме в терапевтических дозах препарат не вызывает развития каких-либо нежелательных побочных эффектов, в том числе аллергических реакций (Т.А. Бухтиарова, 1997 г.).

ИММУНОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА АМИЗОНА

При введении мышам Амизон в эффективных дозах по профилактической схеме происходила активация экспрессии генов ИФН- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-18 и ингибирование уровня фактора некроза опухоли- α , способствующего развитию воспалительной реакции. Применение Амизона по лечебной схеме вызывало синтез ИФН- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-18. Доказанная способность Амизона модулировать спектр цитокинопродукции приводит к повышению эффективности иммунной защиты организма. В частности, повышение уровня эндогенного ИФН обеспечивает рост числа Т-лимфоцитов хелперов I типа (Th1), контролирующих специфические противовирусные реакции. Это экспериментально обосновывает включение ХП Амизон в схемы профилактики гриппа и других ОРВИ.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АМИЗОНА

В опытах *in vivo* было установлено, что Амизон обладает не только противовирусной активностью, но и противовоспалительными, жаропонижающими,

АМИЗОН®

Всегда на страже вашего здоровья

анальгезирующими свойствами (Т.А. Бухтиарова, 1997 г.). Амизон нормализует уровень простагландинов и циклических нуклеотидов (соотношение цАМФ/цГМФ), а также микрогемодиализацию, уменьшает выраженность сладж-синдрома и периваскулярного отека, чем также объясняется его *противовоспалительное* действие (Т.А. Бухтиарова, 1997 г.; отчет НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, 2007 г.; отчет НИИ фармакологии и токсикологии УССР, Киев, 1996 г.). В отличие от большинства противовоспалительных ХП Амизон не оказывает раздражающего влияния на слизистую оболочку пищеварительного тракта, что позволяет назначать его пациентам с эрозивно-язвенной патологией гастродуоденальной зоны.

Анальгезирующий эффект Амизона реализуется через ретикулярную формацию ствола и периферические опиоидергические механизмы. *Жаропонижающие* свойства Амизона обусловлены влиянием на терморегулирующие центры мозга. По анальгезирующей активности препарат не уступает аминифеназону и метамизолу натрия, а по выраженности противовоспалительного и жаропонижающего действия превосходит салицилаты (ацетилсалициловую кислоту, салицилат натрия), а также бутадион и ибупрофен (Т.А. Бухтиарова, 1996 г.).

Важные результаты изучения противовирусной активности энисамиума (Амизона) в отношении вирусов гриппа были получены ведущими учеными в США и доложены на Третьем противовирусном конгрессе в Амстердаме 12–14 октября 2014 г. (D. Boltz, X. Peng, M. Muzzio, V. Margitich, 2014 г.).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Культура клеток: в исследовании были использованы дифференцированные клетки эпи-

телиа бронхов человека (NHBE) EpiAirway System компании MatTek (Ашланд, Массачусетс, США). Клетки от одного донора были использованы для анализа однородности. Апикальную поверхность клеток подвергали влиянию влажного 95% воздуха / 5% CO₂, а также меняли среду и отмывали муцин каждые 24–48 ч.

Исследуемые материалы: исследованный продукт – энисамиум (Амизон®), предоставленный ПАО «Фармак». Препарат для положительного контроля – озельтамивира карбоксилат, полученный от Toronto Research Chemicals, TRC (Торонто, Канада).

Вирусный агент: в NHBE-клетки были инокулированы вирусы гриппа А через апикальную поверхность. После инкубации в течение 1 ч вирусный инокулят удаляли из клеток, апикальную поверхность клеток промывали натрий-фосфатным буферным раствором (Phosphate Buffered Saline (PBS)).

Введение исследуемого материала: для проведения положительного контроля (использование озельтамивира карбоксилата) культура клеток NHBE инкубировалась с базальной стороны с озельтамивиром в течение 60 мин до заражения вирусом. Энисамиум или контроль добавлялся к базальному компартменту культуры клеток до или после инокуляции и инкубировался в течение определенного условиями эксперимента периода.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Энисамиум (Амизон) дозозависимо снижает репликацию всех исследуемых вирусов гриппа, в том числе сезонного вируса гриппа А(H1N1), который имел мутацию H275Y NA, и таким образом обнаруживает эффективность против озельтамивир-резистентного вируса. Противовирусная эффективность энисамиума является дозозависимой, а эффект более выражен при



ПРОТИВОВИРУСНОЕ
ДЕЙСТВИЕ



ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ
ДЕЙСТВИЕ



ЖАРОПОНИЖАЮЩЕЕ
ДЕЙСТВИЕ

Современный противовирусный препарат
с комплексным действием

НЕ ИМЕЕТ АНАЛОГОВ



Представительство ПАО «Фармак» в России:
121357, Москва, ул. Верейская, д. 29, стр. 15А, этаж 5, офис 44.
Телефон: +7 (495) 269-08-14.
Адрес в Интернете: www.farmak.com.ru

Фармак
Мы для Вас
и Вашего здоровья

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ
СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ЗА БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ОБРАТИТЕСЬ
К ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Таблица 1.

Противовирусная активность энисамиума (Амизона) в отношении вирусов гриппа в дифференцированных нормальных клетках эпителия бронхов человека (NHBE-клеток)¹D. Boltz, 1X. Peng, ¹M. Muzzio (USA), ²V. Margitich (ПАО «Фармак», Киев, Украина), 2014

| Доза препарата (µM) ^a | Титры вируса гриппа, log ₁₀ TCID ₅₀ /мл±SD | | | | |
|---------------------------------------|--|------------------------------|---------------------|---------------------|----------------|
| | A/GA/20/06(H1N1)N275Y | A/Brisbane/59/07(H1N1) | A/TN/1-560/09(H1N1) | A/Perth/16/09(H3N2) | B/Texas/06/11 |
| 0 | 6,9±0,4 | 5,58±0,1 | 7,58±0,7 | 6,7±0,5 | 6,8±0,4 |
| Озелтамивир ^b Энисамиум | 6,0±0,4 (-0,9) | 3,08±0,6 (-2,5) ^c | 3,75±0,4 (-3,8) | 3,0±0,4 (-3,2) | 4,9±0,3 (-1,8) |
| 40 | 6,5±0,0 (-0,4) | 5,67±0,1 (ND) | 6,50±0,3 (-1,1) | 6,2±0,9 (-0,5) | 6,2±0,6 (-0,6) |
| 200 | 6,2±0,6 (-0,8) | 5,50±0,3 (-0,1) | 6,75±0,0 (0,8) | 6,3±0,1 (-0,3) | 5,8±0,5 (-1,0) |
| 600 | 5,1±0,3 (-1,8) | 4,33±1,0 (-1,25) | 5,67±0,1 (-1,9) | 4,8±0,4 (-1,8) | 4,8±0,4 (-1,9) |
| 1000 | 4,8±0,5 (-2,1) | 3,25±0,5 (-2,3) ^c | 4,83±0,1 (-2,8) | 4,1±0,7 (-2,6) | 4,6±0,1 (-2,2) |

^aNHBE-клетки инокулированы вирусами гриппа в таком количестве, что показатель множественности инфекции (multiplicity of infection - MOI) составлял 0,01 PFU/клетку (PFU – plaque-forming unit, бляшкообразующая единица – отдельная инфекционная вирусная доля в суспензии вирусов, которую обнаруживают по образованию бляшки). После адсорбции в течение 1 ч энисамиум добавлялся к базальному компартменту в указанной дозе и инкубировался в течение 24 ч при 37 °C в среде с содержанием CO₂ на уровне 5%. Вирусы, высвобождавшиеся с апикальной стороны NHBE-клеток, собирали через 24 ч после инокуляции

^bКонцентрация озелтамивира карбоксилата составляла 1 µM

^cТитры вирусов определялись в MDCK-клетках при помощи TCID₅₀ анализа и выражались в log₁₀TCID₅₀/мл. Разность средних титров вируса (выраженных как log₁₀TCID₅₀/мл) между инфицированными вирусом необработанными препаратом и обработанными энисамиумом NHBE-клетками указана в круглых скобках

более низких инфекционных дозах. Максимальная эффективность энисамиума обнаружена при его добавлении в течение 8 ч после заражения. Внутриклеточная концентрация энисамиума, достигаемая при его добавлении в количестве 1000 µM во время инфицирования, коррелирует с противовирусной эффективностью энисамиума (таблица 1).

Выявленная противовирусная активность энисамиума (Амизона) подтверждает данные о его клинической эффективности. Хотя молекулярный механизм действия энисамиума до сих пор до конца не идентифицирован, данные, представленные выше, указывают на то, что энисамиум влияет на репликацию вирусов гриппа. В случае, когда энисамиум добавляли перед инфицированием или вскоре после него, снижение экспрессии матричного гена и вирусных титров указывает на то, что энисамиум ингибирует синтез вирусной РНК. Интересно, что вирусные титры продолжали повышаться в присутствии энисамиума. Поэтому можно сделать вывод, что

энисамиум угнетает репликацию вируса гриппа, но не блокирует ее полностью. Необходимы дальнейшие исследования для обеспечения лучшего понимания механизма действия энисамиума.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АМИЗОНА

Эксперты ВОЗ прогнозируют, что весь XXI век будет ознаменован борьбой с вирусными инфекциями, поэтому создание препаратов против вирусных инфекций – это ближайшая перспектива развития медицинской науки в области лечения и профилактики вирусных заболеваний (Э.Г. Деева и др., 2013 г.; О.И. Киселев, 2012 г.).

Амизон выпускается в форме таблеток по 0,25 г (в упаковке 10 шт.). Таблетки следует проглатывать, не разжевывая, препарат применяют после еды, запивая небольшим количеством жидкости. Доза для взрослых – 0,25–0,5 г 2–4 раза в сутки (до 2 г в сутки), курс лечения – до 30 дней.

Несмотря на то, что в России Амизон зарегистрирован

для лечения гриппа и ОРВИ, личный опыт врачей позволяет применять препарат и для профилактики этих заболеваний. Официально утвержденные схемы применения описывают как лечебный, так и профилактический прием.

СХЕМЫ ПРИЕМА ПРЕПАРАТА АМИЗОН

Для профилактики гриппа и ОРВИ:

- детям в возрасте 6–12 лет – по 0,125 г через день в течение 3–4 недель, далее в той же дозе 2 раза в неделю на протяжении всего периода повышенного риска заболеваемости (2–3 месяца);
- подросткам 13–16 лет – по 0,25 г через день в течение 2–3 недель, далее по 0,25 г 2 раза в неделю на протяжении 1–2 месяцев;
- взрослым – по 0,25 г ежедневно в течение 3–5 дней, далее в той же дозе 1 раз в 2 дня на протяжении 2 недель, затем 2 раза в неделю до окончания периода высокого риска заболеваемости.

Таблица 2.

Динамика интоксикационного и катарального синдромов в группах Амизон и плацебо за 1–4 визиты/посещения

| Визит | АМИЗОН | | | | | | ПЛАЦЕБО | | | | | |
|-------|----------------|-------------|-------------|------------------|-------------|---------------|----------------|------------|-------------|------------------|-----------|---------------|
| | Катаральный | | | Интоксикационный | | | Катаральный | | | Интоксикационный | | |
| | Гиперемия зева | Кашель | Ринит | Слабость | Миалгии | Головная боль | Гиперемия зева | Кашель | Ринит | Слабость | Миалгии | Головная боль |
| 1 | 60 100% | 59 98,3% | 56 93,3% | 59 98,3% | 32 53,3% | 56 93,3% | 40 100% | 40 100% | 37 92,5% | 40 100% | 14 35% | 34 85% |
| 2 | 55 91,7% | 58 96,7% | 50 83,3% | 42 70% | 1 1,7% | 31 51,7% | 39 97,5% | 40 100% | 35 87,5% | 39 97,5% | 3 7,5% | 25 62,5% |
| 3 | 25 41,7% | 39 65% | 13 21,7% | 17 28,3% | 0 | 6 10% | 22 55% | 38 95% | 29 72,5% | 22 55% | 0 | 13 32,5% |
| 4 | 0 | 4 6,7% | 0 | 1 1,7% | 0 | 0 | 7 17,5% | 22 55% | 2 5% | 7 17,5% | 0 | 3 7,5% |

При контакте с больным ОРВИ и гриппом:

- детям 6–12 лет – по 0,125 г 2 раза в сутки в первые 3–5 дней контакта (до изоляции больного и 2–4 последующих дня), в дальнейшем – по 0,125 г ежедневно до ликвидации угрозы заражения;
- подросткам 13–16 лет – по 0,25 г 2 раза в сутки на протяжении 3–5 дней, в дальнейшем – по 0,25 г ежедневно или через день, в зависимости от степени вероятности заражения;
- взрослым – по 0,25 г 3 раза в сутки в течение 3–5 дней, затем по 0,25 г ежедневно на протяжении всего периода контактов с заразными больными.

Для лечения гриппа и ОРВИ:

- взрослым и детям от 12 до 16 лет – по 1–2 таблетки 2–4 раза в день (5–7 дней);
- детям от 6 до 12 лет – по 1/2 таблетки 2–3 раза в день (5–7 дней).

К настоящему времени убедительно доказана высокая эффективность Амизона в качестве противовирусного средства и индуктора ИФН для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ (Э.Г. Деева, Т.И. Мельникова, 2011 г.; Т.И. Мельникова и др., 2010 г.; А.Ф. Фролов и др.,

1999 г., 2010 г.; А. Ф. Фролов, В.М. Фролов, 2005 г.).

Сотрудниками НИИ гриппа СЗО РАМН (Санкт-Петербург) проведено проспективное рандомизированное параллельное простое слепое сравнительное контролируемое исследование по изучению эффективности и безопасности препарата

Амизон (таблетки 0,25 г). Препарат Плацебо (ПАО «Фармак») имеет такой же вид и название, как апробируемый препарат, представляя собой основу, состоящую из вспомогательных веществ. Под наблюдением находилось 100 больных в возрасте от 18 до 60 лет с ОРВИ, в том числе с гриппом, возникшим не позднее чем за 1 сутки

Таблица 3.

Влияние Амизона на клиническое течение гриппа (M±m) (Деева Э.Г., Мельникова Т.И., 2011)

| Клинический симптом | Длительность симптомов, в днях | | p* |
|---------------------------|--------------------------------|------------------|-------|
| | Группа больных | | |
| | основная (n=208) | сравнения (n=96) | |
| Лихорадка | 3,5±0,2 | 7,6±0,35 | <0,01 |
| Кашель | 4,8±0,3 | 8,9±0,3 | <0,01 |
| Головная боль | 3,3±0,2 | 6,9±0,4 | <0,01 |
| Боль в глазных яблоках | 3,1±0,2 | 4,8±0,2 | <0,05 |
| Общая слабость | 4,7±0,3 | 7,9±0,3 | <0,05 |
| Недомогание | 4,7±0,3 | 8,0±0,4 | <0,05 |
| Снижение аппетита | 4,2±0,3 | 6,9±0,3 | <0,01 |
| Диффузная миалгия | 3,8±0,4 | 7,2±0,4 | <0,01 |
| Боль в поясничной области | 3,1±0,2 | 5,1±0,3 | <0,05 |
| Нарушения сна | 2,7±0,2 | 4,9±0,3 | <0,01 |
| Тахикардия | 2,5±0,2 | 4,4±0,3 | <0,05 |
| Заложенность носа | 4,2±0,2 | 6,6±0,3 | <0,05 |
| Жесткое дыхание | 4,5±0,3 | 7,2±0,3 | <0,01 |
| Саднение за грудиной | 3,5±0,2 | 6,5±0,2 | <0,01 |

*p – достоверность различий в показателях между группами основная / сравнения

Таблица 4.

Динамика уровня циркулирующих интерферонов разных типов в сыворотке крови волонтеров с острой респираторной инфекцией в группах Амизон/плацебо

| Визит | Показатель | ИФН-α (нормальные значения 30–50 пкг/мл) | | | | ИФН-γ (нормальные значения 30–50 пкг/мл) | | | |
|-------|------------|---|---------|-------|-----------------|---|---------|-------|-----------------|
| | | Группа | Среднее | P | Ошибка среднего | Медиана | Среднее | P | Ошибка среднего |
| 1 | Плацебо | 22,541 | 0,941 | 1,676 | 22,5 | 33,008 | 0,943 | 1,280 | 31,8 |
| | Амизон | 22,290 | | 1,264 | 23,7 | 33,168 | | 0,912 | 33,25 |
| 3 | Плацебо | 31,768* | <0,001 | 1,345 | 30,75* | 30,478* | <0,001 | 0,694 | 30,45* |
| | Амизон | 37,563* | | 1,308 | 37,4* | 44,670* | | 0,765 | 45,85* |
| 4 | Плацебо | 29,388* | 0,625 | 1,592 | 30,6* | 30,393* | <0,001 | 0,892 | 30,9* |
| | Амизон | 30,072* | | 1,123 | 30,55* | 41,313* | | 0,770 | 40,1* |

P – уровень значимости различий между группами

* – различия показателей статистически значимы по отношению к визиту VI (выявлены при помощи ковариационного анализа)

до включения в исследование. В ходе исследования каждый пациент проходил клинико-лабораторное обследование в соответствии со схемой, представленной в протоколе. Пациенты были рандомизированы на 2 группы. В 1-ю группу вошли 60 пациентов с ОРВИ, в том числе гриппом, которые получали препарат Амизон. Во 2-ю группу (контрольную) вошли 40 пациентов с ОРВИ, в том числе гриппом, которые получали плацебо. Препарат Амизон назначали внутрь, после еды, не разжевывая по 0,5 г (2 таблетки по 250 мг) 3 раза в сутки в течение 7 дней. Плацебо – внутрь, после еды не разжевывая, по 0,5 г (2 таблетки по 250 мг) 3 раза в сутки в течение 7 дней.

В период лечения (7 дней) испытуемые получали назначенное лечение и посещали врача-исследователя в определенные для визитов дни. Сроки исследования для лиц всех групп составили 14 дней, за это время было сделано 4 посещения/визита. В процессе выполнения данного исследования все исследователи руководствовались Правилами проведения качественных клинических испытаний в РФ, Европейскими предписаниями по GCP и Хельсинской декларацией. Все клинические работы,

выполненные согласно данному отчету, соответствуют правилам GCP и Правилам проведения качественных клинических испытаний в РФ.

Статистический анализ результатов исследования показал, что включение Амизона (оптимально назначение Амизона в первые часы заболевания) в терапию ОРВИ (в том числе гриппа), способствует сокращению продолжительности основных симптомов заболевания в группах Амизон и плацебо за 1–4 визита/посещения (таблица 2).

Это подтверждает суммарная оценка положительного влияния Амизона на клиническое течение гриппа: достоверное уменьшение интоксикации, лихорадки, катаральных симптомов и снижение тяжести заболевания (таблица 3). Как следствие, назначение Амизона приводит к сокращению продолжительности приема дополнительных симптоматических средств. Реализация терапевтического действия препарата Амизон опосредуется рядом эффектов – противовирусным, иммуномодулирующим, противовоспалительным.

Более быстрой нормализации состояния пациентов способствует выраженный интерфе-

роногенный эффект препарата. Использование Амизона вносит вклад в формирование противовирусной защиты посредством стимуляции выработки ИФН-α/β и -γ, которые обеспечивают широкий спектр противовирусной активности (таблица 4). Особое значение имеет повышение продукции ИФН-γ, который, помимо противовирусной активности, оказывает многообразное влияние на клетки иммунной системы, миеломоноцитарные клетки и рассматривается как ключевой цитокин, сопровождающий антигенную стимуляцию лимфоцитов. Можно полагать, что воздействие препарата на клеточно-опосредованные иммунные реакции улучшает клиническое течение гриппа и ОРВИ, ограничивает возможность развития вирусной иммуносупрессии, осложнений и хронизации инфекции.

Доказаны длительная бессимптомная персистенция вируса гриппа А в организме человека и возможность выделения антигенов вируса гриппа А из носовых секретов больного до 14–17 дней (Т.В. Беляева и др., 2009 г.; В.А. Исаков, 1996 г.). На фоне приема Амизона сокращалась продолжительность выделения вирусных антигенов из носовых смывов, что также

указывает на положительную клиническую динамику и снижение эпидемиологической опасности для окружающих людей (таблица 5).

Амизон хорошо переносился участниками исследования в изучаемых дозовых режимах, не вызывал появления каких-либо существенных жалоб у пациентов. Проведенные наблюдения за реакциями на получаемое лечение свидетельствуют, что ни в одном случае не развивалось каких-либо существенных нежелательных явлений или аллергических реакций на введение Амизона, осложняющих течение инфекционного процесса. Нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (изжога, горечь во рту, чувство жжения) легкой степени выраженности зарегистрированы у 6% пациентов. Статистический анализ лабораторных показателей в динамике заболевания показал, что использование Амизона в терапии ОРВИ является безопасным для взрослых.

Экспериментальные и эпидемиологические исследования доказали профилактическую эффективность Амизона среди взрослых, а также часто и длительно болеющих детей в период повышенного сезонного уровня заболеваемости ОРВИ и во время эпидемии гриппа, что позволило обосновать использование Амизона в 8 странах СНГ (Э.Г. Деева, Т.И. Мельникова, 2011 г.; Т.И. Мельникова и др., 2010 г.; А.Ф. Фролов и др., 1999 г., 2010 г.; А.Ф. Фролов, В.М. Фролов, 2005 г.; З.Н. Третьякевич, Е.А. Лысенко, 2005 г.).

Прием Амизона в рекомендуемых дозировках повышает выработку ИФН в 3–4 раза и обеспечивает поддержание его оптимальной концентрации в течение 2,5 месяца, что достаточно для окончания сезонной вспышки ОРВИ. Амизон за счет своих иммунокорректирующих

Таблица 5.

Динамика выявления вирусных антигенов в мазках из носа в группах Амизон и плацебо

| Показатели | Количество пациентов (%) с наличием антигенов в мазках из носа во время 1–3 визита к врачу (на 1–7-е сутки) | | |
|------------|---|------------------|------------------|
| | 1 (на 1-е сутки) | 2 (на 3-е сутки) | 3 (на 7-е сутки) |
| Амизон | 100 | 28,3* | 1,7* |
| Плацебо | 100 | 72,5 | 15 |

* - $p < 0,05-0,001$ – достоверность различий в показателях между группами Амизон/плацебо в указанные сроки

своих свойств усиливает не только гуморальный иммунитет (повышает уровень интерферона и титра антител), но и клеточное звено иммунного ответа (стимулирует активность макрофагов и Т-лимфоцитов). Кроме того, он оказывает влияние на поддержание необходимого уровня лизоцима.

За последние 10 лет лечебная и профилактическая эффективность Амизона установлена для широкого круга вирусных и смешанных вирусно-бактериальных инфекций. Амизон показал терапевтическую эффективность при лечении кори, краснухи, ветряной оспы, эпидемического паротита, ангины, серозных менингитов. Назначение препарата (взрослым и детям начиная с 6-летнего возраста) способствовало быстрому снижению повышенной температуры тела, устранению других симптомов интоксикации, а также обратному развитию местных воспалительных процессов. У больных корью, принимавших ХП, уменьшалось число осложнений воспалительного генеза, особенно пневмоний и отита, у взрослых заболевание протекало в более легкой форме, улучшалось общее состояние больных. Больные краснухой при приеме Амизона констатировали уменьшение продолжительности лихорадочного периода, быстрее исчезали симптомы интоксикации и лимфаденопатии. При ветряной оспе Амизон способствовал уменьшению продолжительности лихора-

дочного периода и высыпаний, предотвращал пустулизацию везикул, существенно уменьшал выраженность экссудативного компонента.

Применение Амизона позволяет оптимизировать лечение больных с эпидемическим паротитом. Раннее назначение препарата не только ускоряло исчезновение явлений интоксикации и воспаления в пораженных слюнных железах, но и предотвращало развитие таких осложнений, как орхит и орхоэпидидимит у мужчин, и оофорит у женщин. При лечении Амизоном в 3–5 раз уменьшалась частота возникновения панкреатита (А.Ф. Фролов и др., 1999 г., 2010 г.; А.Ф. Фролов, В.М. Фролов, 2005 г.; В.М. Фролов и др., 2010 г.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Амизон обладает противовирусным и интерферон-индуцирующим действием. Спектр фармакологической активности препарата удачно дополняют противовоспалительные, жаропонижающие, анальгезирующие свойства. Суммирование фармакологических эффектов Амизона позволяет рекомендовать препарат для использования в терапии и профилактике гриппа и ОРВИ у взрослых и детей с 6 лет (в том числе часто и длительно болеющих). Безопасность и хорошая переносимость препарата, отсутствие гастроинтоксичности увеличивают комплаентность его применения. ■