

doi: 10.21518/1561-5936-2021-1-43-49

В схватке против вирусов

Ирина Широкова, «Ремедиум», Юлия Прожерина, к.б.н., «Эр Эм Аналитика»

Конец XX в. – начало XXI в. ознаменовались бурным развитием вирусологии в связи с активизацией вирусных инфекций. Новые мутации вируса гриппа, широкое распространение инфекций с персистирующими в организме вирусами, а также не побежденные до настоящего времени респираторные вирусные заболевания послужили мощным толчком к дальнейшему развитию данного направления [1].

Ключевые слова: противовирусные препараты, умифеновир, кагоцел, имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты

In combat against viruses

Irina Shirokova, Remedium, Yuliya Prozherina, Cand. Sci. (Bio.), RM Analytics

The late 20th century and the early 21st century have been marked by the explosive development of virology due to activation of viral infections. New mutations of the influenza virus, high incidence of persistent virus infections in humans, as well as respiratory viral diseases that have not yet been eradicated has boosted further development of this direction [1].

Keywords: antiviral drugs, umifenovir, kagocel, pentanedioic acid imidazolethamide

Острые инфекции верхних дыхательных путей традиционно считаются самой распространенной патологией у детей и взрослых. При этом 90–95% всех острых респираторных инфекций имеют вирусное происхождение. По данным лабораторных исследований, наиболее частыми возбудителями ОРВИ с поражением различных отделов дыхательного тракта являются вирусы гриппа, парагриппа, риновирусы, респираторно-синцитиальные вирусы. Наиболее тяжелое течение заболевания наблюдается при гриппе. В мире ежегодно регистрируют от 3 до 5 млн случаев тяжелого течения гриппа, летальность составляет от 250 до 500 тыс. [2]. В 2020 г. в связи с внезапно постигшей человечество пандемией COVID-19 проблема ОРВИ приобрела еще более масштабное значение.

Следует отметить, что на сегодняшний день этиотропная терапия разработана не для всех вирусов, вызывающих ОРВИ. Основной группой препаратов, рекомендованных для лечения этих инфекций, являются противовирусные средства, которые зачастую обладают дополнительными иммуномодулирующими свойствами. В настоящее время на российском фармацевтическом рынке насчитывается порядка

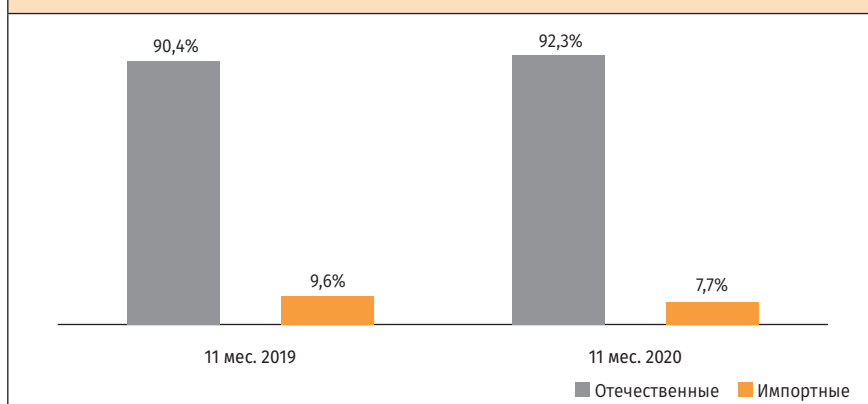
45 таких ЛП¹. При этом наибольшую долю продаж в данной группе составляют препараты отечественного производства. Востребованность отечественных противовирусных лекарств существенно выросла в последнее время. По итогам 11 мес. 2020 г. их доля в сегменте увеличилась на 2% в натуральном выражении, преодолев рубеж 92% (рис.). Это свидетельствует о все возрастающей лояльности потребителей

¹ Розничный аудит IQVIA по итогам 11 мес. 2020 г. Экспертная оценка авторов. Учитывались ЛП АТС-группы «J05 – Противовирусные препараты системного действия», выборка согласно инструкциям по применению ЛП по показаниям ОРВИ, грипп и коронавирусная инфекция.

к препаратам отечественного производства. Как показало исследование ВЦИОМ, проведенное в марте 2020 г. на фоне начала распространения коронавирусной инфекции в России, 66% граждан страны с доверием относятся к российским лекарственным препаратам [3]. Согласно экспертным оценкам, наибольшую долю продаж в стоимостном выражении на рынке противовирусных ЛП² заняли отечественные бренды Ингавирин®, Арбидол® и Кагоцел® (табл.). При этом согласно

² Розничный аудит IQVIA по итогам 11 мес. 2020 г. Учитывались объемы продаж ЛП АТС-группы «J05 – Противовирусные препараты системного действия».

РИСУНОК. Динамика долей отечественных и импортных противовирусных ЛП, применяемых для лечения ОРВИ, гриппа и коронавирусной инфекции, % упак.



Источник: розничный аудит IQVIA

ТАБЛИЦА. Топ-3 противовирусных ЛП АТС-группы «J05» по итогам 11 месяцев 2020 г.

№	Торговое наименование	% руб.	Прирост 11 мес. 2020 к 11 мес. 2019, % руб.
1	Ингавирин®	22,0%	145,0%
2	Арбидол®	13,1%	250,9%
3	Кагоцел®	9,5%	-8,5%

Источник: розничный аудит IQVIA

В реестре разрешений на проведение клинических исследований (РКИ), размещенного на сайте Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС)³, наибольшее число РКИ зарегистрировано для препарата Ингавирин® (6 РКИ завершены), в то время как для брендов Арбидол® и Кагоцел® – по 2 завершённых РКИ. Занимающий первую строчку в рейтинге продаж и лидирующий по числу РКИ среди топ-3 лидеров сегмента Ингавирин® (имидазоллилэтанамид пентандиовой кислоты) – оригинальный отечественный противовирусный препарат, который воздействует на ключевые механизмы системы врожденного иммунитета. Безопасность препарата в первую очередь была подтверждена серией доклинических испытаний, проведенных в течение 1997–2019 гг. в 5 ведущих научно-исследовательских центрах России и одном – европейском.

В ходе исследований было установлено, что Ингавирин® относится к 4-му классу токсичности – «малотоксичные вещества» по классификации ГОСТ 12.1.007–76 (при определении LD50 в исследованиях по острой токсичности летальные дозы препарата определить не удалось в связи с отсутствием гибели экспериментальных животных) [4, 5]. За период с 2007 по 2020 г. проведены 10 КИ препарата Ингавирин® (5 КИ зарегистрированы в базе международных КИ – clinicaltrials.gov), в т. ч. двойные слепые рандомизированные плацебо-контролируе-

мые КИ по оценке эффективности и безопасности. В исследованиях приняло участие более 1 860 человек (включая 680 детей в возрасте 3–17 лет). Применение Ингавирина изучено при инфекциях, вызванных гриппом А, В, парагриппом 1-го и 2-го типов, риновирусом, аденовирусом, респираторно-синцитиальным вирусом и др. [6].

В проведенных КИ показано, что препарат Ингавирин®:

- уменьшает длительность лихорадочного синдрома и общую продолжительность заболевания;
- снижает выраженность и продолжительность катаральных симптомов;
- снижает выраженность и продолжительность симптомов интоксикации;
- лечение препаратом безопасно и хорошо переносится больными, сопровождаясь минимальным количеством нежелательных явлений.

О возможности и целесообразности применения препарата в профилактических целях, в частности, свидетельствует двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности препарата Ингавирин® (капсулы 90 мг) для экстренной внутриочаговой профилактики в период подъема заболеваемости гриппом и другими ОРВИ у взрослых. КИ, проведенное с октября 2010 г. по апрель 2011 г., показало, что препарат эффективно защищает контактных лиц от заболевания в очаге инфекции, обладает широким спектром активности в отношении вирусов гриппа и эпидемически значимых ОРВИ негриппозной этиологии (аденовирус, вирус парагриппа) [6, 7].

В период с января по декабрь 2012 г. во время эпидемического подъема заболеваемости ОРВИ было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование по оценке эффективности и безопасности препарата Ингавирин® капсулы 30 мг для лечения гриппа и других ОРВИ у детей в возрасте 13–17 лет. Препарат Ингавирин® в суточной дозе 60 мг продемонстрировал высокую эффективность в лечении гриппа/ОРВИ в сравнении с плацебо у детей указанного возраста (всего в КИ было включено 180 детей), проявившуюся в более быстром (в среднем на 1-е сутки) исчезновении клинических проявлений болезни [8, 9].

Еще одно КИ с участием детей проводилось осенью и зимой 2014 г. В него были включены 310 детей обоих полов в возрасте 7–12 лет, у которых клинически диагностировали грипп или ОРВИ неосложненного течения. Двойное слепое многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое КИ III фазы подтвердило эффективность ЛП Ингавирин® (капсулы 30 мг, в суточной дозе 60 мг однократно) при лечении гриппа и ОРВИ у пациентов младшего и среднего школьного возраста [10–12]. Более того, Ингавирин® может назначаться и дошкольникам, о чем свидетельствуют результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования по оценке клинической эффективности и безопасности препарата Ингавирин® капсулы 30 мг у пациентов в возрасте 3–6 лет с гриппом и другими ОРВИ на фоне стандартной терапии [13, 14].

Значительным элементом доказательной базы также является проведенное в период 2014–2015 гг. двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование по оценке клинической эффективности и безопасности препарата Ингавирин® в дозе 90 мг в сутки для лечения гриппа и других ОРВИ у взрослых [15, 16].

³ Ингавирин® (РКИ 623, 102, 692, 129, 376, 319 завершены). Арбидол® (РКИ 283, 375). Кагоцел® (РКИ 650, 513). Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/CI/PermitReg.aspx>.

Таким образом, изучение безопасности препарата Ингавирин® продолжается на протяжении всего его жизненного цикла. Сейчас уже можно говорить о более чем 100 млн курсов приема действующего вещества этого ЛП за весь период его присутствия на рынке. Все это время за препаратом ведется пристальное наблюдение, в первую очередь – контроль за безопасностью активного действующего компонента. Ни у одного из регуляторов не возникло вопросов по действующему веществу. Сообщений, указывающих на небезопасность препарата, также не поступало.

В январе 2019 г. вступило в силу решение Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о включении имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты в международную систему классификации лекарственных средств и присвоении кода АТХ – J05AX21 «Прочие противовирусные препараты» [17]. Находящийся на второй позиции в рейтинге по объему продаж препарат Арбидол® (умифеновир) был разработан советскими учеными во второй половине прошлого столетия, в 1992 г. начался его промышленный выпуск в России.

Умифеновир прошел несколько исследований в Китае и России. С октября 2011 г. по декабрь 2017 г. на 29 клинических базах в разных регионах России было проведено рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое КИ АРБИТР. Всего в КИ было включено 865⁴ пациентов от 18 до 65 лет с неосложненной формой гриппа или других ОРВИ. Результаты КИ указывают на безопасность умифеновира и подтверждают его эффективность в терапии гриппа и других ОРВИ у взрослых пациентов [18].

⁴ Номер РКИ 375. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionReg.aspx>.

Примерно в эти же годы было проведено и крупное фармакоэпидемиологическое исследование ЭГИДА – ретроспективный анализ случайно выбранных историй болезни 5 287 пациентов в возрасте от 1 мес. до 89 лет, госпитализированных с диагнозами гриппа или ОРВИ в сезонах постпандемического периода 2010–2011 гг. и 2014–2015 гг. Пациенты находились на стационарном лечении в 88 лечебных учреждениях 50 регионов РФ. Исследование показало, что ранняя, начатая в первые 48 ч от начала болезни терапия умифеновиром позволяет сократить продолжительность лихорадки, свести к минимуму риск развития осложнений (пневмонии) у пациентов во всех группах риска и обеспечить скорейшее их возвращение к нормальной жизнедеятельности [19].

В конце 2013 г. умифеновир (Арбидол®) был включен ВОЗ в группу противовирусных препаратов прямого действия в международный классификатор лекарственных средств АТС [20]. В 2005 г. в России началось производство противовирусного препарата Кагоцел®. Начиная с 1994 г. был проведен целый ряд КИ по всем показаниям, внесенным в инструкцию, причем активное изучение этого ЛП продолжается и сегодня. Результаты пяти пострегистрационных КИ эффективности противовирусного препарата Кагоцел® размещены в международной базе клинических испытаний ClinicalTrials.gov⁵, двух – на сайте ГРЛС⁶.

Самым крупным среди инициированных в пострегистрационном периоде КИ наблюдательно-

⁵ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04626622, NCT04664127, NCT04611061, NCT04651491, NCT02983019. Available at: <https://clinicaltrials.gov/>

⁶ Кагоцел® (РКИ 650, 513). Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionReg.aspx>.

го типа стало неинтервенционное наблюдательное исследование FLU-EE «Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике» с вовлечением более 20 тыс. пациентов⁷. Оно проводилось в 202 медицинских центрах нескольких стран (Россия, Армения, Молдова и Грузия) Международным обществом внутренней медицины (International Society of Internal Medicine, ISIM) при взаимодействии в Восточной Европе с Лигой содействия клиническим исследованиям и Евро-Азиатским обществом инфекционистов в период с ноября 2013 г. по январь 2015 г. В КИ продемонстрирована эффективность ЛП Кагоцел® в динамике вне зависимости от времени назначения терапии, в т. ч. у лиц пожилого возраста [21]. Проведенное в эпидемиологическом сезоне 2017 г. исследование «Клинико-эпидемиологическая эффективность индуктора поздних интерферонов при профилактике ОРВИ и гриппа в предэпидемический период 2017–2018 года» показало, что у медицинских работников, которые непосредственно работают с больными гриппом и ОРВИ, на фоне профилактики препаратом Кагоцел® достоверно реже развиваются бактериальные осложнения, которые требуют назначения антибактериальных препаратов [22].

Кагоцел®, Арбидол® и Ингавирин® входят в перечень ЖНВЛП⁸.



⁷ Наблюдательные (обсервационные) исследования – это неинтервенционные (без всякой степени вмешательства) исследования, проводимые без стратегии, на группах людей при обычном наблюдении за естественным ходом лечения заболевания. Отсутствие вмешательства в решение врача о фармакотерапии (в отличие от КИ) в условиях рутинной клинической практики – основное условие проведения неинтервенционных исследований.

⁸ Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) для медицинского применения на 2021 год. Режим доступа: <http://static.government.ru/media/files/XSa8p715b55HKbAYdXmfVzBsoxagSe.pdf>.

1. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дьячкова С.Я., Николаевский В.А. Противовирусные средства: учебно-методическое пособие по фармакологии для фармацевтических факультетов. Воронеж; 2008:5.

2. Тихонова Е.П. и др. Изучение эффективности противовирусных препаратов (умифеновира, триазавирина) в отношении острых респираторных вирусных инфекций. Казанский медицинский журнал. 2018;99 (2):216.

3. Режим доступа: <https://remedium.ru/news/vtsiom-rossiyane-doverayayutotechstvennym-lekarst/>.
4. Доклиническое исследование токсичности препарата Витаглутам. М.: НПО ВНИИ лекарственных и ароматических растений Всероссийской академии сельскохозяйственных наук; 1997.
5. Изучение острой токсичности лекарственного препарата Ингавирин® на аутбредных крысах и мышах. СПб.: Санкт-Петербургский институт фармации; 2011.
6. Study of Post-Exposure Ingavirin® Prophylaxis of Influenza and Acute Respiratory Viral Infections. ClinTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03189537>.
7. Шульдяков А.А. и др. Клинико-эпидемиологическая эффективность противовирусного препарата Ингавирин®. Пульмонология. 2012; (4):62–69.
8. Efficacy and Safety Study of Ingavirin® to Treat Influenza and Acute Respiratory Viral Infections in Patients 13–17 y.o. ClinTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03206346>.
9. Шульдяков А.А. и др. Новые возможности терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. Вопросы практической педиатрии. 2015;10 (5):21–28.
10. Efficacy and Safety Study of Ingavirin® 90 mg Once Daily to Treat Influenza and Other Acute Viral Infections in Adults. ClinTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03154515>.
11. Геппе Н.А. и др. Инновации в педиатрии: оптимальный клинический эффект при лечении ОРВИ у детей препаратом комплексного действия. Педиатрия. 2016; (2):96–103.
12. Фарбер И.М. и соавт. Терапия гриппа и прочих ОРВИ у детей младшего и среднего школьного возраста: влияние препарата Ингавирин® на интоксикационный, лихорадочный и катаральный синдромы. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; (2):115–120.
13. Efficacy and Safety Study of Ingavirin® to Treat Influenza and Other Acute Respiratory Viral Infections in Patients 3–6 y.o. (ACCORD). ClinTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02644018>.
14. Геппе Н.А. и др. Обоснование выбора противовирусной терапии ОРВИ в педиатрии (мета-анализ клинических исследований эффективности имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты у детей разных возрастных групп). Вопросы практической педиатрии. 2020;15 (3):106–114. doi: 10.20953/1817-7646-2020-3-106-114.
15. Efficacy and Safety Study of Ingavirin® 90 mg Once Daily to Treat Influenza and Other Acute Viral Infections in Adults. ClinTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03154515>.
16. Колобухина Л.В. Итоги эпидемического сезона 2014–2015 гг.: результаты госпитального мониторинга гриппа и современные возможности эффективной терапии. Эффективная фармакотерапия. Эпидемиология и инфекции. 2016; (1):8–10.
17. WHO. J Antiinfectives For Systemic Use. Available at: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J05AX21.
18. Пшеничная Н.Ю. и др. Клиническая эффективность умифеновира при гриппе и ОРВИ (исследование АРБИТР). Терапевтический архив. 2019;91 (3):56–63. doi: 10.26442/00403660.2019.03.000127.
19. Булгакова В.А. и др. Фармакоэпидемиологическое исследование течения гриппа и других ОРВИ в группах риска. Терапевтический архив. 2017;89 (1):62–71. doi: 10.17116/ter-arkh201789162-71.
20. WHO. J Antiinfectives For Systemic Use. Umifenovir. Available at: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J05AX13.
21. Ситников И.Г. и др. Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике: результаты промежуточного анализа неинтервенционного, открытого, проспективного, наблюдательного исследования. Лечащий врач. 2015; (9).
22. Петров В.А. и др. Клинико-эпидемиологическая эффективность индуктора поздних интерферонов при профилактике ОРВИ и гриппа в предэпидемический период 2017–2018 года. Лечащий врач. 2018; (6):66–70.



кроме того...

Минздрав РФ разрешил клинические исследования первого в России биомедицинского клеточного продукта

Минздрав России выдал разрешение на проведение клинического исследования биомедицинского клеточного продукта для восстановления хрящевой ткани коленного

сустава, разработанного российскими учеными, который способен заменить поврежденную ткань, избавив пациента от необходимости травматичного эндопротезирования. Чья это разработка – не уточняется. Это первый биомедицинский клеточный продукт в России, поданный на государственную регистрацию в соответствии с одноименным федеральным законом. Разрешение

выдано на основании результатов первого этапа биомедицинской экспертизы, проведенной Научным центром экспертизы средств медицинского применения Минздрава РФ. Ранее министр здравоохранения М. Мурашко оценил передовые разработки НМИЦ им. академика Мешалкина (г. Новосибирск) по протезированию клапанов сердца. Там уже делают

операции с применением биопротезов аортального клапана сердца и ведут разработку первого в мире транскатетерного протеза митрального клапана, для установки которого не нужна полостная операция: достаточно небольшого прокола, через который по крупным сосудам устройство будет доставлено к сердцу.