



**В.А. ИСАКОВ, Е.А. Ошапкина, В.Д. Евграфов**

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

# Эффективность Амизона в терапии и 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)**

**Г**рипп 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 – гемагглютину (НА) и нейраминидазе (НА). 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.; S.J. 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 послевиральной астении регистрируется у 65% больных и может сохраняться 2–3 месяца.

Лечение больных гриппом и другими ОРВИ затруднено из-за полиэтиологичности ОРВИ (вызванных в том числе герпесвирусами). Возможны формирование резистентности вирусов к химиопрепаратам (ХП), развитие 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/Aichi 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 происходили активация экспрессии генов ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-18 и ингибирование уровня фактора некроза опухоли- $\alpha$ , способствующего развитию воспалительной реакции. Применение Амизона по лечебной схеме вызывало синтез ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1 $\beta$ , 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,

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 (Ашленд, Массачусетс, США). Клетки от одного донора были использованы для анализа однородности. Апикальную поверхность клеток подвергали влиянию влажного 95% воздуха / 5% CO<sub>2</sub>, 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 условия 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



ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ  
ДЕЙСТВИЕ



ЖАРОПНИЖАЮЩЕЕ  
ДЕЙСТВИЕ

Современный противовирусный препарат  
с комплексным действием

НЕ ИМЕЕТ АНАЛОГОВ



Рег. номер: ЛП-000230

Представительство ПАО «Фармак» в России:  
121357, Москва, ул. Верейская, д. 29, стр. 154, 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)**<sup>1</sup>D. Boltz, <sup>1</sup>X. Peng, <sup>1</sup>M. Muzzio (USA), <sup>2</sup>V. Margitich (ПАО «Фармак», Киев, Украина), 2014

Доза препарата (µM) <sup>a</sup>	Титры вируса гриппа, log <sub>10</sub> TCID <sub>50</sub> /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 <sup>b</sup> Энисамиум	6,0±0,4 (-0,9)	3,08±0,6 (-2,5) <sup>c</sup>	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) <sup>c</sup>	4,83±0,1 (-2,8)	4,1±0,7 (-2,6)	4,6±0,1 (-2,2)

<sup>a</sup>NHBE-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 CO<sub>2</sub> на уровне 5%. Вирусы, высвобождавшиеся с апикальной стороны NHBE-клеток, собирали через 24 ч после инокуляции

<sup>b</sup>Концентрация озелтамивира карбоксилата составляла 1 µM

<sup>c</sup>Титры вирусов определялись в MDCK-клетках при помощи TCID<sub>50</sub> анализа и выражались в log<sub>10</sub> TCID<sub>50</sub>/мл. Разность средних титров вируса (выраженных как log<sub>10</sub> TCID<sub>50</sub>/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)** (Э.Г. Деева, Т.И. Мельникова, 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- $\alpha$ (нормальные значения 30–50 пкг/мл)				ИФН- $\gamma$ (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 1 (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 назначенные препараты и посещали врача-исследователя в определенные для визитов дни. Сроки исследования для 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 Хельсинкской декларацией. Все кли-

нические 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 визиты/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- $\alpha/\beta$  и - $\gamma$ , которые обеспечивают широкий спектр противовирусной активности (таблица 4). Особое значение имеет повышение продукции ИФН- $\gamma$ , 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. ■