

ЛИТЕРАТУРА

1. Fan H.L., Yang P.S., Chen H.W. et al. Predictors of the outcomes of acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18(36): 5078–83.
2. Погорельская Л.В., Никитина Г.Ю., Алешкович Т.В., Чермерис О.Ю. Применение стимфорте при хроническом гепатите В. Актуальные вопросы организации лечебно-диагностического процесса в многопрофильной клинической больнице. В кн.: Тезисы докладов на научно-практической конференции, посвященной 100-летию Государственной клинической больницы имени С.П. Боткина. 1910–2010. М.; 2010: 218–9.
3. Ильичев А.В., Бельков А.П., Мальдов Д.Г., Асташкин Е.И. Секреция гранул нейтрофилов человека под действием формил пептида и препарата «Стимфорте». *Иммунология.* 2009; 3: 159–61.
4. Мальдов Д.Г., Бельков А.П., Ильичев А.В., Асташкин Е.И. Влияние комплексного гидрофильного низкомолекулярного препарата «Стимфорте» на функциональную активность фагоцитов крови человека. *Иммунология.* 2009; 2: 95–7.
5. Хоперская О.А. (RU), Мальдов Д.Г. (RU), Асташкин Е.И. (RU). Патент № 008646. Реестр евразийских патентов. Евразийское патентное ведомство; 2007: 10.
6. Российский статистический ежегодник. Заболеваемость населения по основным классам болезней. М.: 2012. Федеральная служба государственной статистики.

REFERENCES:

1. Fan H.L., Yang P.S., Chen H.W. et al. Predictors of the outcomes of acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18(36): 5078–83.
2. Pogorel'skaja L.V., Nikitina G.Ju., Aleshkovich T.V., Chemeris

- O.Ju. The use of “Stimforte” in chronic hepatitis B. Topical questions of the organization of diagnostic and treatment process in a multi-disciplinary hospital. Abstracts of the scientific-practical conference dedicated to the 100th anniversary of the CCH name Botkin. 1910–2010. M.; 2010: 218–9 (in Russian).
3. Il'ichev A.V., Bel'kov A.P., Mal'dov D.G., Astashkin E.I. The secretion granules of human neutrophils under the formil peptides and preparation “Stimforte.” *Immunologiya.* 2009; 3: 159–61 (in Russian).
4. Mal'dov D.G., Bel'kov A.P., Il'ichev A.V., Astashkin E.I. The influence of complex hydrophilic low molecular “Stimforte” on the functional activity of phagocytes of human blood. *Immunologiya.* 2009; 2: 95–7 (in Russian).
5. Hoperskaja O.A. (RU), Mal'dov D.G. (RU), Astashkin E.I. (RU). Patent number 008646. Register of Eurasian patents. The Eurasian Patent Office; 2007: 10 (in Russian).
6. Russian statistical year-book. Morbidity of the main classes of diseases. Federal State Statistics Service; Moskva, 2012.

Поступила 29.05.13

Сведения об авторах:

Хлопова Ирина Николаевна, канд. мед. наук, ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского» Минздрава России; **Трякина Ирина Петровна**, канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней ГБОУ ДП РМАПО Минздрава России; **Мальдов Дмитрий Григорьевич**, канд. биол. наук ЗАО «Скай ЛТД»; **Григорян Седя Суменовна**, проф. доктор мед. наук ГУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалея» РАМН; **Рик Наталия Андреевна**, ординатор каф. инфекционных болезней ГБОУ ДП РМАПО Минздрава России.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 615.281.8.036.8

Э.Г. Деева¹, О.И. Киселев¹, Т.И. Мельникова¹, А.А. Шалджан¹, П.А. Некрасов¹, А.С. Киселев², К.А. Загородникова³, В.Н. Чарушин⁴, В.Л. Русинов⁵, Е.Н. Уломский⁵, О.Н. Чупахин⁴

НОВЫЙ ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ПРЕПАРАТ «ТРИАЗАВИРИН». РЕЗУЛЬТАТЫ I ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

¹ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 15/17; ²Санкт-Петербургский «Научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева», 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3, корп. 6; ³Санкт-Петербургская «Государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова», 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47; ⁴«Институт органического синтеза УрО РАН им. И.Я. Постовского», 620219, Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 20; ⁵«Уральский Федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина», 620002, Екатеринбург, ул. С. Мира, 19

В работе представлены результаты исследования по изучению фармакокинетики, переносимости и безопасности нового противогриппозного препарата «Триазавирин» в нескольких дозовых режимах, проведенного с участием 30 добровольцев. Не было зарегистрировано неблагоприятных реакций, связанных с приемом препарата. Изучение фармакокинетики показало, что максимальная концентрация триазавирина в плазме крови достигается в среднем через 1–1,5 ч, кривая убывания концентраций двухфазна, период полувыведения в первой фазе составляет 0,5–1,4 ч. Нельзя исключить полиморфный характер метаболизма. Степень системного воздействия зависит в большей степени от кратности приема, чем от дозы препарата. При этом не отмечено существенной кумуляции при длительном применении. В исследовании триазавирин хорошо переносился всеми участниками во всех изученных дозовых режимах. Предпочтительным режимом, обеспечивающим поддержание эффективных и безопасных концентраций, признан прием по 250 мг 2 раза в сутки.

Ключевые слова: триазавирин, грипп, клиническое исследование, безопасность, фармакокинетика

Для корреспонденции: Деева Элла Германовна, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, e-mail: edeeva@hotmail.com

E. G. Deeva¹, O. I. Kiselev¹, T. I. Melnikova¹, A. A. Shaldzhan¹, P. A. Nekrasov¹, A. S. Kiselev², K. A. Zagorodnikova³, V. N. Charushin⁴, V. L. Rusinov⁵, E. N. Ulomsky⁵, O. N. Chupakhin⁴

NEW ANTIVIRAL DRUG TRIAZAVIRIN. RESULTS OF PHASE 1 CLINICAL TRIAL

¹Research Institute of Influenza, 15/17, prof. Popov Str., Saint-Petersburg, Russian Federation, 197376; ²The St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, 3, Bekhterev Str., Saint-Petersburg, Russian Federation, 192019; ³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 41, Kirochnaya street, Saint Petersburg, Russian Federation, 191015; ⁴Institute of organic synthesis of the Urals Branch of Russian Academy of Sciences named after I. Ya. Postovsky, 22/20, S. Kovalevskoy / Akademicheskaya Str., Ekaterinburg, Russian Federation, GSP-147, 620990; ⁵Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin, 19, Mira Str., Ekaterinburg, Russian Federation, 620002

In the work there are presented results of the study of the pharmacokinetics, tolerability and safety of a new anti-influenza preparation Triazavirin in several dose regimes, performed in 30 volunteers. There were no recorded adverse reactions associated with the administration of the drug. Study of the pharmacokinetics showed that the maximum concentration of Triazavirin in blood plasma is achieved on average 1 - 1.5 hours after, the curve of decreasing concentrations is two-phase, half-life elimination period in the first phase is 0.5 - 1.4 hour. It is impossible to exclude polymorphic character of metabolism. The extent of systemic exposure depends on the dosage frequency more than the dose of the drug. In this case, there was no noted significant accumulation in long-term use. In the study Triazavirin was well tolerated by all participants in all the studied dose regimes. The preferred regime, providing the maintenance of an effective and safe concentrations is recognized as dosage of the 250 mg twice a day.

Key words: triazavirin, influenza, clinical trial, safety, pharmacokinetics.

Создание новых лекарственных средств, эффективных в отношении инфекций вирусной этиологии, является одной из наиболее актуальных задач современной медицины. Это продиктовано полиэтиологичностью и контагиозностью вирусных инфекций, высокой изменчивостью вирусов и появлением новых особо опасных агентов. Так, новый высокопатогенный вирус гриппа птиц H5N1 вызвал беспрецедентную смертность (до 60%) среди заболевших в странах Юго-Восточной Азии [11, 12]. Пандемия гриппа A/H1N1/2009 также стала достаточно серьезной проблемой вследствие отсутствия выбора средств противовирусной терапии, инъекционных лекарственных форм для лечения тяжелых форм заболевания, ограничения использования препаратов по причине появления резистентных штаммов [13, 14]. Перечисленные проблемы противовирусной терапии диктуют необходимость разработки и практического внедрения новых эффективных средств профилактики и лечения вирусных заболеваний. Скрининг, проведенный среди соединений азолазинов, структурных аналогов пуринов, позволил выявить ряд наиболее перспективных соединений с высокой противовирусной активностью, в ряду которых особое место занимает триазабирин. Триазабирин представляет собой натриевую соль 7-метилтио-3-нитро-4-оксо-1,4-дигидро[1,2,4]триазоло[5,1-С] [1,2,4]-триазин-1-ид дигидрата и по результатам доклинических исследований в системах *in vitro* и *in vivo* обладает высокой противовирусной активностью в отношении штаммов вируса гриппа, в том числе «птичьего» и «свиного» происхождения, вирусов клещевого энцефалита [1, 2, 10]. Триазабирин относится к V классу «практически нетоксичных» лекарственных средств по классификации Hodge [8]. Полученные результаты доклинического исследования триазабирина явились основанием проведения клинического исследования I фазы для оценки переносимости, безопасности и фармакокинетики препарата и отработки режима дозирования.

Материалы и методы

Клиническое исследование проводилось в ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России (Санкт-Петербург) в соответствии с этическими нормами, определенными Правилами проведения качественных клинических испытаний в РФ и Хельсинской декларацией [3–7, 9].

Пациенты

В исследование были включены здоровые добровольцы обоего пола в возрасте от 18 до 45 лет, подписавшие информированное согласие. Основными критериями исключения являлись: беременность или грудное вскармливание, наличие острых и хронических заболеваний, сопутствующая терапия, недавнее участие в каком-либо клиническом исследовании.

Дизайн исследования

В исследовании приняли участие 30 здоровых добровольцев, рандомизированных в 3 равные группы. В ходе испытания лабораторно-инструментальные исследования (осмотр, общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, ЭКГ в 12 стандартных отведениях, АД, ЧСС) проводились на 3, 8, 12, 19 и 23-й дни. Исследование включало 3 этапа: изучение фармакокинетики и переносимости при однократном приеме триазабирина; при многократном режиме дозирования (субъекты принимали препарат ежедневно однократно в течение 7 дней); при многократном режиме дозирования с увеличением кратности приема и суточной дозы препарата. В целом было проанализировано 9 схем приема триазабирина с эскалацией суточных доз от 250 до 1500 мг. «Период отмывания» составил в среднем 72 ч (четыре фазы полувыведения по данным доклинических испытаний).

Забор образцов крови для фармакокинетического анализа

В день госпитализации после общего врачебного осмотра, регистрации ЭКГ и АД волонтеры принимали препарат. Забор крови проводили в следующие

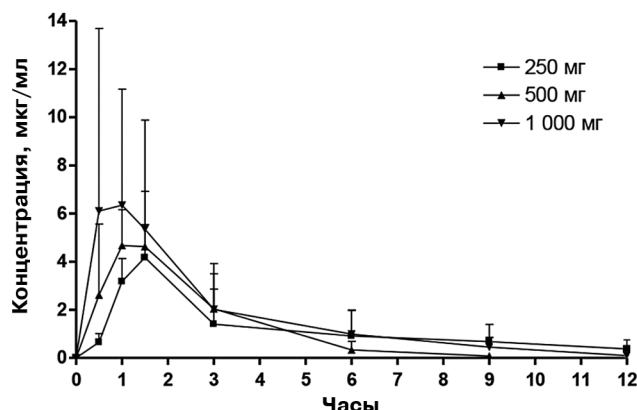


Рис. 1. Фармакокинетика триазавирина при однократном приеме внутрь в возрастающих дозах (сыворотка крови).

часы относительно приема: 0; 0,5; 1; 1,5; 3; 6; 9; 12; 24; 48; 72. Сбор мочи проводили у добровольцев 1-й группы, получавших 250 мг (1 капсула) триазавирина, в следующие интервалы времени: 0–2; 2–5; 5–7; 7–12; 12–24; 24–48 ч.

Препарат

Препарат «Триазабирин» выпущен ООО «Завод Медсинтез» в капсулах по 250 мг.

Изучение безопасности и переносимости

Основными показателями безопасности и переносимости являлись – частота возникновения и тип нежелательных явлений, их тяжесть и связь с приемом препарата, динамика лабораторных и инструментальных показателей.

Изучение фармакокинетических параметров

Триазабирин определяли в плазме крови и моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии обратной фазы. Использовалась хроматографическая система BioLogicDuoFlow Pathfinder 20, колонка Synergi MAX RP C12, подвижная фаза – линейный градиент ацетонитрила 0–100% в 20 mM Na-ацетатном буфере, pH 8,6. Нижний порог достоверного количественного определения составлял 100 нг/мл. Детекцию вещества осуществляли проточным УФ-детектором (поглощение на длинах волн 260, 280 и 360 нм). Калибровочная кривая была линейна в интервале от 0,1 до 200 мкг/мл.

В ходе исследования оценивались следующие фармакокинетические параметры – максимальная концентрация (C_{max}), время достижения максимальной концентрации (T_{max}), константа элиминации (k_{el}), период полувыведения ($T_{1/2}$), площадь под кривой концентраций за время наблюдения (AUC_{0-t}), площадь под кривой концентраций, экстраполированная до бесконечного времени ($AUC_{0-\infty}$), минимальная концентрация (C_{min}), фактор кумуляции (f_c), фракция, выводимая в неизменном виде (f_e), почечный клиренс (CL_R). Оценка фармакокинетических параметров проводилась модельно-независимым способом.

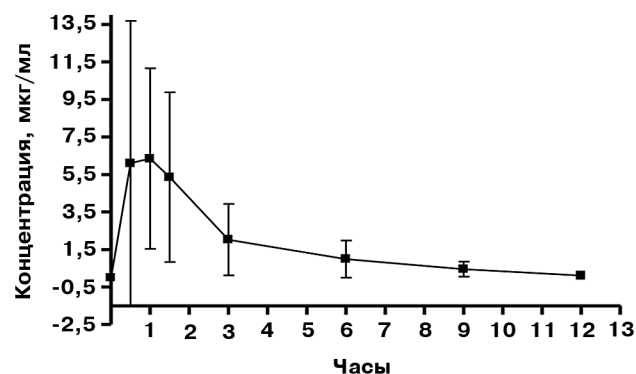


Рис. 2. Кривая концентраций триазавирина в 1-й группе после однократного приема 250 мг препарата (сыворотка крови).

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных была выполнена с использованием непараметрических и параметрических методов. При анализе фармакокинетических параметров для оценки непрерывных величин применялась описательная статистика. Для оценки различий C_{max} и AUC_t после одно- и многократного введения препарата применялся метод ANOVA, при этом величины были трансформированы в логарифмические.

Анализ выполнен с помощью программного обеспечения Statistica и GraphPad Prizm для персонального компьютера. Принимаемый уровень вероятности для отвержения нулевой гипотезы об отсутствии существования различий в группах и между группами соответствует $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведена оценка переносимости, безопасности и фармакокинетики триазавирина в дозах, покрывающих интервал 5–20 мг/кг, соответственно 250–1500 мг. Режим дозирования препарата составил 1, 2 и 3 раза в сутки.

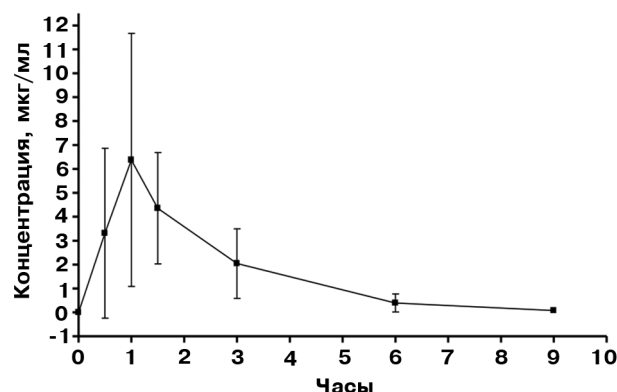


Рис. 3. Кривая концентраций триазавирина во 2-й группе после однократного приема 500 мг препарата (сыворотка крови).

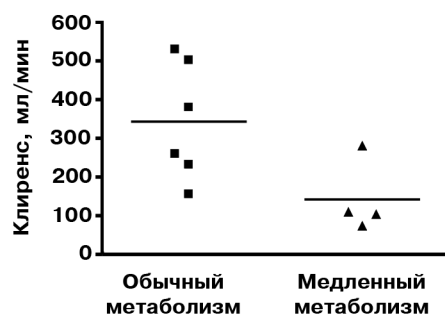


Рис. 4. Расчетный клиренс в 1-й группе после однократного приема 250 мг триазавирина при условном разделении на группы предположительно с различной скоростью метаболизма.

Безопасность

Все группы пациентов, получавших триазавирин в нарастающих дозировках (максимальная разовая доза 1000 мг, максимальная суточная доза 1500 мг, максимальная курсовая доза 10 500 мг), завершили исследование без неблагоприятных побочных реакций (НПР), связанных с приемом препарата.

Все зафиксированные в процессе исследования НПР можно разделить на группы: гастроинтестинальные ($n = 1$), респираторные ($n = 3$), неврологические ($n = 4$), кожные ($n = 1$), лабораторные ($n = 5$), другие ($n = 4$). НПР носили транзиторный характер, не требовали проведения дополнительной терапии и нормализовались на фоне приема препарата.

Среди клинических НПР были отмечены: головная боль, катаральные явления, кожный зуд, тошнота, околоушная атерома, гельминтоз. Среди НПР со стороны лабораторных показателей необходимо отметить следующие: транзиторное повышение трансаминаз ($n = 3$), уровня билирубина ($n = 1$), однократное повышение количества лейкоцитов и эпителиальных клеток в моче ($n = 1$). В результате проведенных расчетов статистической значимости числа НПР ни в одной из групп выявлено не было. Отслеживание НПР и динамическое наблюдение за изменениями лабораторных и инструментальных показателей не позволило выявить определенных закономерностей и достоверной статистической связи с приемом триазавирина. Колебания величин лабораторных показателей не выходили за пределы физиологических норм ни в одной из 9 испытанных схем применения препарата. НПР наблюдались в разные временные периоды (схемы приема) и не во всех группах, что позволяет сделать заключение об отсутствии связи с приемом препарата. Все зафик-

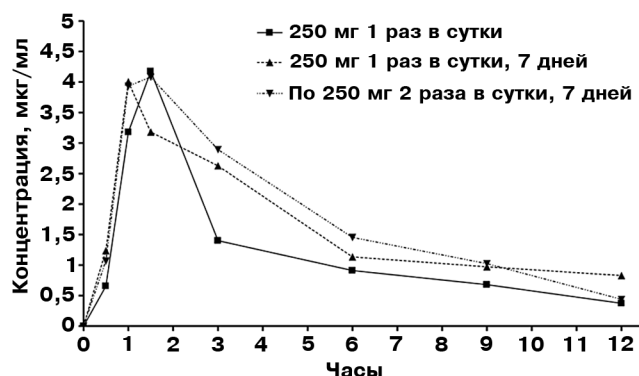


Рис. 5. Кривые концентраций триазавирина в 1-й группе после приема 250 мг препарата однократно; 1 раз в сутки в течение 7 дней и 2 раза в сутки в течение 7 дней (сыворотка крови).

сированные НПР не требовали проведения дополнительной терапии и изменения схем приема препарата.

Фармакокинетические параметры при однократном приеме препарата

При анализе фармакокинетических параметров было показано, что максимальные концентрации (C_{max}) пропорционально увеличивались в зависимости от дозы. C_{max} были достижимы в среднем через 1 ч после приема дозы, варьируя от 0,5 до 1,5 ч. Фармакокинетические кривые, построенные по средним величинам в каждой группе, представлены на рис. 1. На этом рисунке видно, что фаза элиминации носит нелинейный, двухфазный характер. На начальном этапе выведение препарата происходит с более высокой скоростью, затем замедляется. Наиболее отчетливо это было выражено в 1-й группе (250 мг).

Как видно на рис. 2, в каждой точке кривой, отражающей концентрации при однократном приеме триазавирина в дозе 250 мг (1-я группа), существует большой индивидуальный разброс. При этом у большинства добровольцев 1-й группы (см. рис. 2) изменения концентраций соответствовали форме, при которой пик концентрации наблюдался через 1,5 ч после приема, затем наблюдалась фаза быстрого убывания концентрации (к 3 ч наблюдения) и затем фаза медленного убывания. Аналогичная картина наблюдалась и в 3-й группе, принимавшей препарат по 1000 мг однократно.

Эти группы (1-я и 3-я) были условно разделены на подгруппы и при раздельном анализе этих искусственно выделенных подгрупп (группа «замедленно-

Фармакокинетика триазавирина в режимах приема 250 мг 1 раз в сутки однократно, 250 мг 1 раз в сутки, 7 дней; по 250 мг 2 раза в день 7 дней

Группа пациентов	Параметры						
	C_{max} , мкг/мл	T_{max} , ч	KeI	$T_{1/2}$, ч	AUC_{0-t} , мкг/ч·мл	$AUC_{0-\infty}$, мкг/ч·мл	F_c
250 мг 1 раз	$4,2 \pm 1,2$	1,5 (1,0–1,5)	1,4 [0,2–2,1]	0,5 [0,4–3,6]	8,8 [6,0–25,0]	9,2 [5,8–25,4]	1,1
250 мг 1 раз, 7 дней	$4,4 \pm 1,1$	1 (1,0–1,5)	0,4 [0,2–0,8]	1,4 [0,8–5,0]	12,0 [8,2–31,0]	13,2 [8,5–31,0]	1,1
По 250 мг 2 раза, 7 дней	$4,8 \pm 1,3$	1,5 (1,0–3)	0,5 [0,1–0,9]	1,0 [0,7–5,0]	12,4 [8,6–37,0]	12,8 [9,0–37,4]	1,03

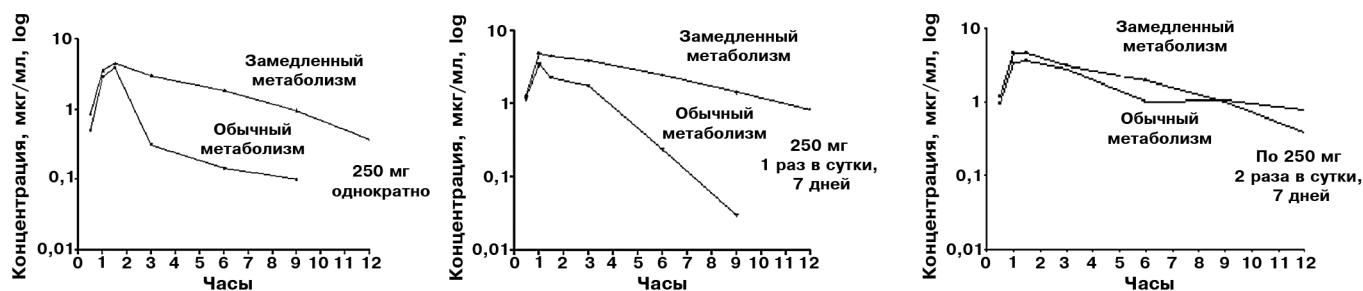


Рис. 6. Средние фармакокинетические кривые добровольцев 1-й группы с условно обычным и условно медленным типом метаболизма триазавирина при приеме препарата (250 мг) однократно 1 раз в сутки (левый график), 1 раз в сутки в течение 7 дней (средний график), и 2 раза в сутки в течение 7 дней (правый график).

го» метаболизма и группа «обычного» метаболизма) были получены следующие показатели основных фармакокинетических параметров. Существенно отличающимся параметром являлась площадь под кривой концентраций, указывающая на различия в этих подгруппах характера убывания концентраций в первой фазе – в промежутке 1,5–3 ч. Период полувыведения также был несколько длиннее во 2-й подгруппе.

Среди добровольцев 2-й группы, принимавших 500 мг препарата однократно, также наблюдалась индивидуальная вариабельность концентраций (рис. 3). Однако данная группа представляется более однородной и характер убывания может быть представлен как моноэкспоненциальный.

Оценка клиренса по данным 1-й группы (250 мг однократно)

Как следует из полученных данных, с мочой в неизменном виде выводилось от 15 до 45% препарата. В среднем 30%. Большая часть (20%) всей выводимой в неизменном виде фракции препарата обнаруживалась в моче уже спустя 5 ч после приема.

Рассчитанный клиренс различался между индивидами и в среднем составил 246 [107; 441] мл/мин (указаны медиана и межквартильный промежуток). Клиренс значимо различался у добровольцев с предположительно различной скоростью метаболизма (рис. 4) и составлял 320 [194; 516] мл/мин в подгруппе условно «обычного» и 107 [59; 196] мл/мин в подгруппе условно «замедленного» метаболизма.

Фармакокинетические параметры при многократном и длительном приеме

При анализе фармакокинетических параметров, полученных при различных схемах приема триазавирина, было показано, что триазавирин обладал незначительной способностью к кумуляции при многократном приеме. При увеличении кратности приема фаза элиминации становилась более сглаженной, элиминация в первой фазе замедлялась в большей степени. Общие вычисленные параметры для 1-й группы представлены в таблице и на рис. 5.

В 1-й группе при многократном длительном приеме препарата, так же как и при однократном приеме, индивидуальные данные существенно различались у добровольцев; в связи с чем также были выделены

две более однородные подгруппы с предполагаемой различной скоростью метаболизма триазавирина. Различия между подгруппами сохранялись при режиме приема препарата 1 раз в сутки и имели тенденцию нивелироваться при многократном приеме в режиме 2 раза в сутки. Наглядно это проиллюстрировано на рис. 6.

При анализе фармакокинетических параметров у добровольцев 3-й группы, принимавших триазавирин в дозе 1000 мг однократно, а затем по 750 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, было выявлено, что с увеличением суточной дозы и кратности приема наблюдалась тенденция к более позднему нарастанию концентраций (тенденция к увеличению T_{max}). Период полувыведения при этом увеличивался незначительно. Так же, как в 1-й группе, очевидно, что при увеличении кратности приема нивелировалась индивидуальная вариабельность значений площади под кривой концентраций.

Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о нелинейном характере фармакокинетики триазавирина с быстрой первой и медленной второй фазой элиминации. Было показано, что с увеличением дозы триазавирина пропорционально увеличивается максимальная концентрация, а также несколько сокращается время ее достижения, что может указывать на возрастание биодоступности. Также имеется тенденция к увеличению периода полувыведения и площади под кривой концентраций. Характер кривой убывания концентраций существенно различался у участников

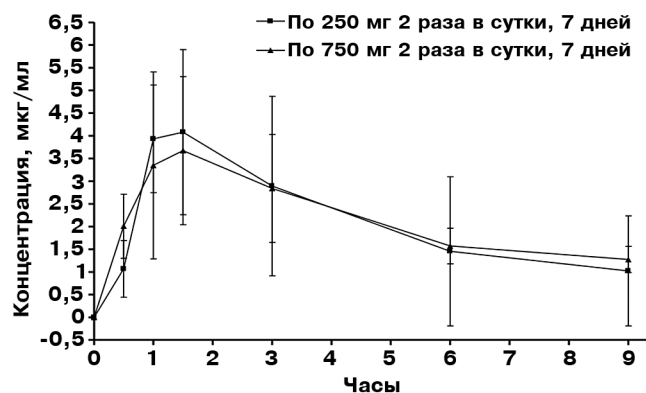


Рис. 7. Фармакокинетические кривые триазавирина в режимах многократного длительного приема в дозах 250 и 750 мг.

исследования. Представленные индивидуальные различия фармакокинетических кривых могут свидетельствовать о полиморфном метаболизме триазавирина, что обуславливает различия в биодоступности и характере первой фазы элиминации препарата, в ходе которой выводится большая часть абсорбированной дозы. Уменьшение выраженности индивидуальных различий и очевидное увеличение биодоступности при увеличении дозы препарата может быть связано с насыщением метаболизирующих систем, что нуждается в дальнейшем изучении. При длительном приеме триазавирина фармакокинетические параметры изменялись незначительно. Ожидаемое несколько замедленное выведение препарата свидетельствует о том, что длительный прием не вызывает существенной кумуляции. Анализ различных режимов приема триазавирина свидетельствует, что только величина дозы влияет на максимально достижимые концентрации препарата в плазме крови, в то время как более длительному удержанию концентрации способствует регулярный прием и большая кратность дозирования. Различия заключались в скорости первой фазы элиминации, за счет чего изменялась площадь под кривой концентрации препарата в плазме крови до 3,5 раза. Указанные различия в группах исчезали при увеличении кратности приема препарата.

Для отработки различных режимов дозирования триазавирина для дальнейшего клинического использования было проведено непосредственное сравнение режимов многократного длительного приема в дозах разной величины – 250 и 750 мг (рис. 7).

Было показано, что фармакокинетические кривые практически не различались у пациентов двух групп и максимальные концентрации были незначительно выше при трехкратном увеличении дозы препарата и в обоих случаях были в несколько раз выше эффективных концентраций.

Заключение

В ходе проведенного исследования установлена безопасность и хорошая переносимость триазавирина. Изучение фармакокинетики препарата показало, что после приема внутрь триазавирин быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальные концентрации достигаются в среднем через 1–1,5 ч и возрастают пропорционально принятой дозе. Период полувыведения в среднем составляет 1,0–1,5 ч. Фармакокинетика триазавирина носит нелинейный двухфазный характер. Анализ различных режимов приема триазавирина свидетельствует, что только величина дозы влияет на максимально достижимые концентрации препарата в плазме крови, в то время как более длительному удержанию концентрации способствует регулярный прием и большая кратность дозирования. Исходя из полученных данных, наиболее предпочтительным режимом, обеспечивающим достижение стабильных фармакодинамически эффективных концентраций препарата в крови, является режим приема по 250 мг 2 раза в сутки. Результаты прове-

денного клинического исследования первой фазы по протоколу «Оценка безопасности, переносимости и фармакокинетики препарата «Триазавирин» при применении у добровольцев» позволили рекомендовать данный препарат к испытанию второй фазы по оценке безопасности и эффективности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ligon B.L. Avian influenza virus H5N1: a review of its history and information regarding its potential to cause the next pandemic. *Semin. Pediatr. Infect. Dis.* 2005; 16: 326–35.
2. Monto A.S. The treat of an avian influenza pandemic. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (4): 323–5.
3. Reddy D. Responding to pandemic (H1N1) 2009 influenza: the role of oseltamivir. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010; 65 (2): ii35–40.
4. Update: Drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses. *J.A.M.A.* 2009; 301 (20): 2086–7.
5. Деева Э.Г. Грипп. На пороге пандемии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
6. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Максимов В.А., Бондарев В.П., Котовская С.К., Русинов В.Л., Чарушин В.Н. Изучение противовирусной активности триазавирина в отношении возбудителя гриппа А(H5N1) в культуре клеток. *Антибиотики и химиотерапия.* 2007; 52: 18–20.
7. Karpenko I., Deev S., Kiselev O., Charushin V., Rusinov V., Ulomskiy E., Deeva E. et al. Antiviral properties, metabolism, and pharmacokinetics of a novel Azolo 1,2,4-Triazine derived inhibitor of influenza A and B virus replication. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010; 54 (5): 2017–22.
8. Hodge H. et al. Clinical toxicology of commercial products. *Acute Poisoning.* IV ed. Baltimore; 1975.
9. Национальный стандарт РФ «Надлежащая клиническая практика» от 04.01.2006 г. М.; 2006.
10. Приказ Минздрава России № 266 от 19.06.2003 «Об утверждении правил клинической практики в Российской Федерации». М.; 2003.
11. Guideline for good clinical practice, 1996. ICH harmonised tripartite guideline. International Conference on Harmonisation: [<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf>].
12. Федеральный Закон от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». М.; 2010.
13. Хабриев П.В. Руководство по проведению клинических исследований новых лекарственных средств. М.: ФГУ НИЦСМП; 2005.
14. Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. 2005. FDA/CDER: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>

REFERENCES

1. Ligon B.L. Avian influenza virus H5N1: a review of its history and information regarding its potential to cause the next pandemic. *Semin. Pediatr. Infect. Dis.* 2005; 16: 326–35.
2. Monto A.S. The treat of an avian influenza pandemic. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (4): 323–5.
3. Reddy D. Responding to pandemic (H1N1) 2009 influenza: the role of oseltamivir. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010; 65 (2): ii35–40.
4. Update: Drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses. *J.A.M.A.* 2009; 301 (20): 2086–7.
5. Deyeva E.G. *Flu. On the verge of a pandemic.* Moscow: GEOTAR-Media; 2008 (in Russian).
6. Loginova S.J., Borisevich S.V., Maksimov V.A., Bondarev V.P., Kotoskaya S.K., Rusinov V.L., Charushin V.N. The study of antiviral activity of Triazavirin in relation to the influenzavirus A(H5N1) (causative agent of influenza) on cellular culture. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2007; 52: 18–20 (in Russian).
7. Karpenko I., Deev S., Kiselev O., Charushin V., Rusinov V., Ulomskiy E., Deeva E. et al. Antiviral properties, metabolism, and pharmacokinetics of a novel Azolo 1,2,4-Triazine derived inhibitor of influenza A and B virus replication. *Antimicrob.*

- Agents Chemother. 2010; 54 (5): 2017–22.
8. Hodge H. et al. Clinical toxicology of commercial products. Acute Poisoning. IV. ed. Baltimore. 1975.
 9. Russian Federation National Standard “Proper Clinical Practice” from 04.01.2006. М.; 2006 (in Russian).
 10. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation # 266 from 19.06.2003 “Regarding the establishment of regiment of clinical practice in Russian Federation”. М.; 2003 (in Russian).
 11. Guideline for good clinical practice, 1996. ICH harmonised tripartite guideline. International Conference on Harmonisation: [http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf].
 12. Federal Law form 12.04.2010 # 61-FL “Pharmaceuticals”. М.; 2010 (in Russian).
 13. Habriev R. U. The manual for conducting clinical trials with novel pharmaceutical drugs. Moscow, 2005, 357 pages (in Russian).
 14. Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. 2005. FDA/CDER: http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm.

Поступила 03.07.13

Сведения об авторах:

Киселев Олег Иванович (Kiselev Oleg Ivanovich), доктор биол. наук, проф., директор ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, e-mail: office@influenza.spb.ru; **Мельникова Татьяна**

на Ильинична (Melnikova Tatjana Ilinichna), канд. биол. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, e-mail: melnicov12@mail.ru; **Шалджан Арам Арутюнович** (Shaldghjan Aram Arutjunovich), лаборант-исследователь ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России; **Некрасов Петр Алексеевич** (Nekrasov Petr Alexeevich), науч. сотр. ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России; **Киселев Алексей Сергеевич** (Kiselev Alexey Sergeevich), специалист по биомедицинской статистике Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева; **Загородникова Ксения Александровна** (Zagorodnikova Ksenia Alexandrovna), канд. мед. наук, доцент курса клинической фармакологии каф. госпитальной терапии СПбГМА им. И.И. Мечникова; **Чарушин Валерий Николаевич** (Charushin Valeriy Nikolaevich), доктор хим. наук, акад., директор, Институт органического синтеза УрО РАН; **Русинов Владимир Леонидович** (Rusinov Vladimir Leonidovich), доктор хим. наук, проф. каф. органической химии Уральского федерального университета; **Уломский Евгений Нарциссович** (Ulomskiy Evgeniy Narcissovich), доктор хим. наук, проф. каф. органической химии Уральского федерального университета; **Чупахин Олег Николаевич** (Chupahin Oleg Nikolaevich), доктор хим. наук, акад., науч. рук., Институт органического синтеза УрО РАН.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 615.281.8.03:616.921.5

Э.Г. Деева, Т.И. Мельникова, Т.В. Сологуб, О.И. Киселев**ХИМИОПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА – СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ**

ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 15/17

В статье представлен анализ современных химиопрепаратов для лечения гриппа, даны основные характеристики препаратов – механизмы действия, спектр противовирусной активности, параметры эффективности. Проведен анализ современного состояния исследований по разработке противогриппозных препаратов.

Ключевые слова: грипп, противовирусные химиопрепараты, эффективность, клинические исследования

E. G. Deeva, T. I. Melnikova, T. V. Sologub, O. I. Kiselev.

ANTIVIRAL DRUGS FOR INFLUENZA TREATMENT – CURRENT STATUS.

IResearch Institute of Influenza, 15/17, prof. Popov Str., Saint-Petersburg, Russian Federation, 197376

In the paper an analysis of modern chemotherapy preparations for the treatment of influenza is presented, there are given the main characteristics of drugs - mechanisms of action, spectrum of antiviral activity, efficacy parameters. The analysis of the current state of research on the development of anti-influenza drugs has been performed.

Key words: flu, antiviral chemotherapy preparations, efficacy, clinical research

История химиотерапии вирусных инфекций начинается с конца 60-х – начала 70-х гг., когда были установлены противовирусные свойства производных адамантана, и началось широкое применение амантадина и реимантадина в период пандемии Гонконгского гриппа 1967–1968 гг. В 70–80-е гг. СССР был лидирующей страной в мире по разработке и применению противовирусных препаратов для лечения и профилактики гриппа [1, 2]. За прошедшие годы накоплен значительный опыт в при-

менении химиопрепаратов, разрабатываются новые средства лечения и профилактики гриппа и острых респираторных вирусных инфекций [3, 4]. Однако этиотропные средства для лечения гриппа и ОРВИ представляют собой крайне ограниченную группу лекарственных препаратов. Если сравнить выбор противовирусных препаратов с современным набором антибиотиков, то станет понятно, что создание препаратов против вирусных инфекций – это ближайшая перспектива развития медицинской науки в области создания средств лечения и профилактики вирусных инфекций.

Всемирной организацией здравоохранения для лечения гриппа рекомендовано применение препаратов этиотропного действия, оказывающих непо-

Для корреспонденции: Деева Элла Германовна, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, e-mail: edeeva@hotmail.com