

АМІНОКАПРОНОВА КИСЛОТА — ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ ГРИПУ ТА ГРВІ

В.П. Лозицький, А.С. Федчук, Т.Л. Гридiна, С.В. Поздняков

ДУ «Український науково-дослідний протичумний інститут ім. І.І. Мечнікова» МОЗ України, Одеса

Резюме. Розробка методів та засобів для профілактики та лікування грипу та ГРВІ є актуальним завданням системи охорони здоров'я. Результати даного дослідження обґрунтовують використання амінокапронової кислоти як ефективного протигрипозного засобу.

Ключові слова: грип та ГРВІ, хіміотерапія та хіміопротифілактика вірусних інфекцій, амінокапронова кислота, інгібітор протеолізу.

АМИНОКАПРОНОВАЯ КИСЛОТА — СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА И ОРВИ

В.П. Лозицкий, А.С. Федчук, Т.Л. Гридина, С.В. Поздняков

Резюме. Разработка методов и средств для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ — актуальная задача системы здравоохранения. Результаты представленного исследования обосновывают использование аминкапроновой кислоты в качестве эффективного противовирусного средства.

Ключевые слова: грипп и ОРВИ, химиотерапия и химиопротифілактика вирусных инфекций, аминкапроновая кислота, ингибитор протеолиза.

AMINOCAPROIC ACID IS MEAN FOR TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF INFLUENZA AND ARI

V.P. Lozickiy, A.S. Fedchuk, T.L. Gridina, S.V. Pozdnyakov

Summary. The elaboration of the methods and means for prevention and treatment influenza and ARVI is the actual task for health care system. The results of the present study allow usage aminocaproic acid as effective anti-influenza mean.

Keywords: influenza and ARVI, chemotherapy and chemoprophylaxis of viral infections, aminocaproic acid, proteolysis inhibitor.

Адреса для листування:

Лозицкий Виктор Петрович
Тел.: 066-013-81-07

ВСТУП

Грип є найбільш масовим вірусним захворюванням, що спричиняє значну шкоду здоров'ю населення та призводить до величезних економічних збитків. Щорічні епідемії грипу та після грипозні ускладнення призводять до загибелі значно більшої кількості людей, ніж усі відомі інфекційні захворювання. У 2005 р. значно загострилася ситуація з пташиного грипу, який викликаний штамом H5N1. У кінці квітня 2009 р. у світі почав швидко розповсюджуватись вірус грипу A/California/04/2009(H₁N₁), геном якого містить гени вірусів грипу птахів, свиней і людини. ВООЗ оголосила пандемію і вводить в дію Глобальний план підготовки усіх країн на випадок виникнення пандемії [1]. В межах цього Глобального плану ВООЗ рекомендує у кожній країні створити необхідний резерв хіміотерапевтичних засобів, які могли б забезпечити профілактичні та лікувальні заходи у разі різкого підйому кількості захворюлих на грип серед населення.

Пошук активних хіміотерапевтичних засобів проти грипу залишається дуже актуальним і перспективним завданням. Розробка нових фармакологічних засобів є досить тривалим і фінансово витратним шляхом створення медикаментів. Виявлення противірусних властивостей у офіційних лікарських препаратів, які вже використовуються за іншим призначенням, виробництво яких налагоджено, активність та побічна дія яких відома через багаторічне застосування, є дуже перспективним і економічно виправданим на-

прямком [2]. Це дає можливість розширювати показання для застосування таких препаратів.

Метою проведеної нами роботи було отримання та систематизація доказів протигрипозної ефективності інгібітору протеолізу амінокапронової кислоти (АКК) та поновлення розділу про її використання для профілактики та лікування грипу та ГРВІ в інструкції про медичне застосування препарату.

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В роботі були використані:

Культура клітин: фрагменти хоріон-алантоїсної оболонки 11–14-добових курячих ембріонів (ХАО).

Експериментальні тварини: самці білих безпородних мишей вагою 12–15 г.

Віруси: в роботі використані високо вірулентний для мишей штам вірусу грипу A/PR/8/34 (H₁N₁), штам вірусу грипу A/Гонконг/1/68 (H₃N₂) з колекції музею лабораторії імунологічних та хіміотерапевтичних препаратів ДУ «Український науково-дослідний протичумний інститут ім. І.І. Мечнікова» МОЗ України (УНДПЧІ). Використаний в роботі вірус грипу птахів H₅N₃ був наданий в колекцію музею тієї ж лабораторії ООО «Відродження М», (Одеса) та задепонований сектором депонування наукового центру штамів мікроорганізму Державного науково-контрольного інституту біології штамів мікроорганізмів (Київ, Україна).

Дослідження протигрипозної активності препаратів при їх комбінованому застосуванні *in vitro* проводили за авторським оригінальним модифіко-

ваним методом на культурі тканини хоріон-алантоїсних оболонки (ХАО) 10–12-добових курячих ембріонів, який на цей час є рекомендованим Державним Фармакологічним Центром [4, 5].

Протигрипозну захистну ефективність досліджували на моделі експериментального грипу у білих мишей, яких інфікували інтраназально вірусом грипу А/PR/8/34 (H₁N₁), адаптованим до мишей, або штамом А/Гонконг/1/68 (H₃N₂).

При проведенні експериментів додержувались вимог Європейської конвенції про захист хребетних, які використовуються для дослідницьких та інших наукових цілей (Страсбург, 18 березня 1986 г.).

ОТРИМАНІ РЕЗУЛЬТАТИ

Встановлено, що внаслідок взаємодії вірусу грипу з мембранами чутливих клітин підвищується протеоліз, призводячи до нарізання гем-аглютиніну вірусу. Це забезпечує проникнення віріонів до клітини, депротейнізацію і подальшу репродукцію вірусів. Інгібітори протеолізу (ІП), зокрема АКК, гальмують підвищення протеолізу та проникнення вірусів до клітин, зменшуючи врожай інфекційного вірусу [6–8]. Статистично значуще гальмування за допомогою ІП АКК репродукції вірусів грипу типів А, В, парагрипу, аденовірусів було виявлено у різних клітинних системах [8–10].

АКК зберігає структуру легеневої тканини і повнокровність судин, запобігає розвитку периваскулярного набряку, геморагічного синдрому, що перешкоджає виникненню порушень аеро-гематичного бар'єру, запобігає руйнуванню протеазами секреторних антитіл, неспецифічних вірусних інгібіторів, інтерферону. Введення АКК при експериментальному грипі стимулює захисні реакції: посилює секрецію бронхів, спричиняє периваскулярну та перибронхіальну лімфоїдну інфільтрацію, збільшує кількість гранулярних клітин в легенях [9].

При експериментальному грипі АКК використовували інтраназально, перорально або парентерально за лікувальною, екстрено-профілактичною та довгостроковою профілактичною (на протязі 5 днів з подальшим інфікуванням через 15–45 діб) схемами. Особливо слід відмітити, що тварини, яких лікували АКК, були набагато більш захищеними до повторного зараження через 30 діб, ніж ті, що при первинному інфікуванні отримували плацебо (контроль). Результатом егіотропної, патогенетичної та імуномодулюючої дії АКК при експериментальному грипі є суттєве зниження титрів інфекційного вірусу в легенях мишей як при моделюванні не смертельної форми захворювання за допомогою штаму А/Гонконг/1/68 (H₃N₂), так і важкої летальної інфекції, викликаній штамом А/PR/8/34 (H₁N₁), а також статистично значуще зменшення летальності [8].

Використання АКК в комплексі із розробленим в інституті специфічним імуноглобуліном супроводжувалось у експериментальних умовах по-

тенціюванням протигрипозної дії. Ці дані були підтверджені під час клінічних спостережень, що зумовило доцільність рекомендації впровадження комплексного застосування цих засобів в практику охорони здоров'я [10]. Це дозволило суттєво зменшити ефективну дозу імуноглобуліну, значно знизити медикаментозне навантаження на організм та здешевити лікування.

При комбінованому використанні АКК і вітчизняного противірусного засобу амізон («Амізон») було виявлено ефект потенціювання протигрипозної дії. Такий ефект мав місце *in vitro* як у відношенні вірусів грипу людей, так і птахів. При моделюванні у мишей тяжкої летальної інфекції зараженням високовірулентним вірусом А/PR/8/34, антигенна формула якого є H₁N₁, ефект потенціювання протигрипозної дії при комбінованому використанні АКК і «Амізону» також був виявлений.

Ці результати свідчать про можливість підвищити ефективність лікування грипу за допомогою комбінованої схеми з використанням виключно вітчизняних лікарських засобів, що є особливо актуальним у зв'язку з розповсюдженням пандемії грипу.

При комбінованому використанні АКК і інгібітору нейрамінідази осельтамівіра («Таміфлю»), який вважається найбільш ефективним засобом при грипі, викликаному штамом А/California/04/2009 (H₁N₁), також було виявлено ефект потенціювання протигрипозної дії. При моделюванні у мишей тяжкої летальної інфекції зараженням високовірулентним вірусом А/PR/8/34, антигенна формула якого є H₁N₁, і застосуванні осельтамівіра і АКК в дозах нижчих, ніж мінімальні ефективні, тільки комбінація препаратів демонструвала статистично значущий захисний ефект. Це свідчить про можливість за допомогою такої комбінованої терапії:

- знизити медикаментозне навантаження на організм;
- зменшити частоту токсичних проявів при застосуванні осельтамівіра;
- здешевити лікування.

Застосування такої комбінації може дати можливість використати наявну кількість осельтамівіра для профілактики та лікування грипу у значно більшій кількості пацієнтів. Крім того, в останній час з'являються повідомлення про виявлення резистентних до осельтамівіра штамів, а також частішають випадки проявів побічної дії препарату, особливо у дітей. Таким чином, проблема зниження дози осельтамівіра при профілактиці та лікуванні грипу є вкрай актуальною. Одним з ефективних шляхів вирішення цієї проблеми може бути комплексне використання осельтамівіра з АКК. Також відомо, що комплексне застосування засобів з різними механізмами противірусної дії запобігає розвитку резистентності у вірусів.

Встановлено, що АКК захищає вірусні антигени від аутолізу в процесі зберігання інактивованих

вакцин, продовжуючи строк їх придатності, та збільшує захисну дію вакцин (*Патент України. №9574 от 17.10.2005, Бюл. №10.3 «Спосіб виготовлення протівірусних вакцин»*). Комбіноване використання АКК з індуктором інтерферону рослинного походження спричиняє більш ефективну продукцію інтерферону, а також підвищує захищеність тварин при моделюванні експериментальної вірусної інфекції (*Патент України «Спосіб індукції інтерферону». Патент № 14402 от 15.05.2006, Бюл. №5, МПК (2006) А61К 45/00*).

Таким чином, наведені результати експериментальних досліджень *in vitro* та *in vivo* переконливо свідчать про протигрипозну активність АКК.

ДИСКУСІЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Клінічні спостереження, проведені разом з науковцями Одеського Державного медичного університету, продемонстрували ефективність препаратів АКК при лікуванні дітей різного віку, хворих на грип і інші ГРВІ [11, 12].

Встановлено, що АКК особливо ефективна на ранніх термінах хвороби через зниження частоти токсичних синдромів та вторинних бактеріальних ускладнень (в 2 та більше разів). Місцеве використання АКК призводить до прискорення відновлення співвідношення циліндричного і плоского епітелію, скорочення періоду вірусного антигенносійства і тривалості цитотоксичної дії вірусу [12].

Профілактичну ефективність АКК у дітей віком від 3 до 6 років, які часто хворіють, було виявлено при спостереженнях, проведених в дитячих дошкільних закладах [13]. Перший профілактичний курс проводили у вересні протягом 2-х тижнів. Дітям за допомогою пристрою для інтраназальної імунізації щодня двократно (зранку та ввечері) вводили по 0,5 мл 5% розчину АКК. Другий курс (аналогічний першому) діти отримували в період епідемічного підйому захворюваності грипом.

Аналіз епідеміологічної ефективності використання АКК показав, що діти, які отримали препарат, хворіли достеменно рідше, ніж ті, які не отримували його [13]. Ця тенденція збереглась і в наступні 4 місяці. Кількість дітей, які хворіли до 6-ти разів на рік, зменшилась на 60%. Курс профілактики скоротив тривалість одного захворювання в середньому на 2,7 дня.

Результати експериментальних досліджень та клінічних спостережень були надані до Державного Фармакологічного Центру МОЗ України (ДФЦ). Директор ДФЦ В.Т. Чумак своїм листом №6780/212-8 від 16.11.09 повідомив про наступне: «На засіданні науково-експертної ради Фармакологічного Центру МОЗ України від 29.10.2009 р. було ухвалено рішення рекомендувати внести до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Амінокапронова кислота в розділ «Показання»: «лікування і профілактика грипу та ГРВІ у дітей та дорослих» з відповідними змінами у розділ «Спосіб застосування та дози».

Слід зазначити, що для дітей цього віку в інституті була розроблена технологія отримання Імуноглобуліну подвійної спрямованої дії проти грипу та стафілококу. Цей протигрипозний імуноглобулін подвійної дії містить високі рівні антитіл до актуальних штамів вірусу грипу, а також збагачений антитілами до альфа-токсину стафілококу. Препарат був всебічно досліджений в експерименті та в клініці. Висока клінічна ефективність його була підтверджена в результаті клінічних спостережень у клініці кафедри дитячих хвороб Одеського медичного університету (ОМУ) та в НДІ грипу (Санкт-Петербург, Росія). У дітей, хворих на грип та ГРВІ, які отримували протигрипозний імуноглобулін подвійної дії, що містить високі рівні антитіл до актуальних штамів вірусу грипу, а також збагачений антитілами до альфа-токсину стафілококу, значно зменшувалась кількість ускладнень та пневмоній, скорочувались терміни періоду лихоманки та перебування в стаціонарі.

Слід підкреслити, що АКК є нетоксичним препаратом і може використовуватись навіть у дітей першого року життя, що не є дозволенням для інших протигрипозних засобів. Крім того, амінокапронова кислота запобігає розвитку токсичного та геморагічного синдромів або знижує їх інтенсивність, тоді як відомо, що ці синдроми сприяють розвитку ускладнень, в першу чергу пневмонії.

Необхідно зазначити, що АКК як субстанцію в Україні виробляє ДП «Хімітехнологія» (Северодонецьк), а лікарський засіб «Амінокапронова кислота» у формі розчину виробляють шість підприємств, у формі порошку — одне підприємство, у формі таблетки — одне підприємство. На цей час в УНДПЧІ розроблені необхідні зміни до інструкції для застосування різних лікарських форм амінокапронової кислоти (розчин, порошок, таблетки), які надані до ДФЦ. Розроблено текст «Пам'ятки» про використання АКК для профілактики та лікування грипу та ГРВІ у дітей та дорослих. Підготовлений «Інформаційний лист», присвячений цьому питанню.

Амінокапронову кислоту як протигрипозний засіб слід застосовувати таким чином.

При грипі А та В, інших гострих респіраторних вірусних інфекціях препарат застосовують ентально та місцево. Для перорального застосування використовують порошок або таблетки, готовий 5% розчин АКК або порошок попередньо розчиняють з розрахунку 1 г (1 пакет) АКК у 2-х столових ложках (20 мл) підсолодженої кип'яченої води, одержуючи таким чином 5% розчин. Для більш точного приготування розчину та його дозування доцільно використовувати медичний шприц без голки об'ємом 10 або 20 мл.

Перорально препарат призначають у дозах:

- дітям перших двох років життя — 1–2 г (1–2 пакети) на добу (20–40 мл 5% розчину) — по

- 1–2 чайні ложки 4 рази на день. Препарат можна додавати до їжі або питва;
- дітям у віці 2–6 років — 2–4 г (2–4 пакети або 4–8 таблеток) на добу, (40–80 мл 5% розчину) — 1–2 столові ложки 4 рази на день;
 - дітям у віці 7–10 років — 4–5 г (4–5 пакетів або 8–10 таблеток) на добу, запиваючи водою, або 80–100 мл 5% розчину (розділивши на 4–5 прийомів);
 - підліткам — 5–8 г (5–8 пакетів або 10–16 таблеток) на добу — по 1–2 пакети 4–5 разів на день, запиваючи водою, або 100–160 мл 5% розчину (розділивши на 4–5 прийомів).

Таблетовану форму АКК можна використовувати, починаючи з 3-х-річного віку.

Водночас обґрунтованим є використання АКК місцево. Рекомендовано кожні 2–3 год закладати у носові ходи на 5–10 хв ватні турунди, рясно зволожені 5% розчином АКК, або виготовленим з порошку на непідсолодженій воді, або у вказані строки інстилювати по 3–5 і більше крапель цього розчину у кожний носовий хід. Розчин також може використовуватись для інгаляцій.

При тяжких гіпертоксичних формах грипу або ГРВІ дози препарату можуть бути підвищені на 30–40%, при цьому половину добової дози може бути доцільним ввести внутрішньовенно по краплях. При внутрішньовенному введенні необхідний контроль коагулограми.

При лікуванні грипу та ГРВІ у дорослих препарат АКК може використовуватись у таких дозах, як для підлітків. АКК при необхідності може застосовуватись в комбінації з іншими відомими противірусними препаратами (амізон, осельтамівір та ін.) або інтерфероном чи його індукторами, що підвищує ефективність лікування.

Інтраназальні інстиляції АКК (3–4 рази на день) доцільно проводити дітям та дорослим на протязі епідемічного на грип періоду з метою профілактики. В осередках інфекції тим, хто контактує з хворим, рекомендовано доповнювати інтраназальні інстиляції пероральним застосуванням препарату, як при лікуванні.

Тривалість перорального застосування амінокапронової кислоти при грипі та ГРВІ складає зазвичай 3–7 днів. Тривалість лікування залежить від тяжкості захворювання і визначається лікарем індивідуально. Також лікар може коректувати дозу та призначити повторний курс лікування.

Протипоказаннями для використання є підвищена індивідуальна чутливість до АКК, схильність до тромбозів та емболій, усі спадкоємні і вторинні тромбофілії, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання, макрогематурія, тяжкі порушення функції нирок, вагітність та лактація.

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень та рішення Державного Фармакологічного Центру МОЗ України дозволили розширити асортимент офіційно рекомендованих засобів для профілактики та

лікування грипу та ГРВІ у дорослих та дітей, у тому числі у віці до 1 року, за рахунок амінокапронової кислоти. Це особливо важливо в умовах розвитку пандемії грипу в Україні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Weekly C. Epidemiological record [Text] // 2000. — Vol.75, №35. — P. 281–288.
2. Заліська, О. М. Фармакоеконіміка. Фармакоеконімічний аналіз «вартість-ефективність» [Текст] / О. М. Заліська // Фармацевт-практик. — 2003. — №4. — С. 38–39.
3. Лоцицкий, В.П. Некоторые методические подходы при изучении противогриппозных свойств ингибиторов протеолиза [Текст] / В. П. Лоцицкий // Методические проблемы экспериментальной химиотерапии вирусных инфекций. — Минск, 1980. — С. 120–125.
4. Доклинические исследования лекарственных средств [Текст] // Методические рекомендации: [ред. А.В. Стефанов]. — К.: Авиценна, 2002. — 568 с.
5. Лоцицкий, В. П. Участие системы протеолиза в реализации вирулентности вируса гриппа и развитии инфекционного процесса; Противовирусное действие ингибиторов протеаз [Текст] / В. П. Лоцицкий, А. С. Федчук, Л. Е. Пузис [та ін.] // Вопр. вирусол. — 1987. — №4. — С. 413–419.
6. Lozitsky, V.P. «Anti-infectious actions of proteolysis inhibitor E-aminocaproic acid (E-ACA)» [Text] // NIAID, NIH, Vol.1 Frontiers in Research, Ed. V.S. Georgiev, K.A. Western, J.J. McGowan. Humana Press Inc., Totowa NJ, USA, 2008, Chapter 19, pp. 193–198.
7. Лоцицкий, В. П. Противовирусное действие официальных препаратов E-аминокапроновой кислоты и унитиола относительно вирусов гриппа птиц [Текст] / В. П. Лоцицкий [и др.] // Одесский медицинский журнал. — 2006. — №3. — С. 4–7.
8. Парусов, В. Н. Влияние ингибиторов протеаз на течение экспериментальной гриппозной инфекции [Текст] / В. П. Лоцицкий, В. П. Мажинская [та ін.] // Пат. физиология и эксперим. терапия. — 1978. — № 2. — С. 16–19.
9. Методические рекомендации: «Профилактика, этиотропная и патогенетическая терапия гриппа и других ОРЗ у детей». // Одесса, 1988. — С. 16–21.
10. Буйко, В. П. «Обоснование применения ингибиторов протеолиза как этиопатогенетических средств при респираторных вирусных инфекциях у детей» [Текст] / В. П. Буйко, В. П. Лоцицкий // Журнал им. Г.Н. Сперанского. Педиатрия. — М. №9, — 1984. — С. 23–26.
11. Буйко, В.П. Эффективность местного применения аминакапроновой кислоты в предупреждении суперинфекций у детей раннего возраста, больных ОРВИ [Текст] / В.П. Буйко, Ю.И. Бажора, В.П. Лоцицкий // Вирусы и вирусные заболевания. Республиканский межведомственный сборник. — К., 1987. — Вып. 15. — С. 21–26.
12. Тэфанова, В. Т. Автореф. дис. на соискание ученой ст. канд. мед. наук. «Оценка иммунологических показателей у часто болеющих детей и динамика их изменений при профилактике острых респираторных заболеваний неспецифическими средствами» [Текст] / В. Т. Тэфанова // М. — 1986. — С. 12–19.
13. Фролов, А. Ф. «Противовирусное действие официальных препаратов различной природы на вирус гриппа птиц» / А. Ф. Фролов, В. П. Лоцицкий, Т. Л. Гридина, А. С. Федчук, И. Н. Григорашева, В. И. Задорожная // Тезисы докладов международной научно-практической конференции «Перспективы сотрудничества государств-членов ШОС в противодействии угрозе инфекционных болезней» (14–15 мая 2009 г. Новосибирск, Россия). — Издательство «Серис». — 2009. — С. 270–273.
14. Lozitsky, V. «Anti-influenza efficacy of combination apply of proteolytic inhibitor E-aminocaproic acid with neuraminidase inhibitor Tamifly» [Text] / V. Lozitsky, A. Frolov, A. Fedchuk [et al.] // Antiviral Research. — 2009. — V. 82, № 2. — P. 34.