

© И. А. ЛЕНЕВА, А. М. ШУСТЕР, 2006  
УДК 615.281:578.832.1].036

И. А. Ленева, А. М. Шустер

## Противовирусные этиотропные химиопрепараты: эффективность против вирусов гриппа А подтипа H5N1

Центр химии лекарственных средств Всероссийского научно-исследовательского химико-фармацевтического института, ЗАО "Мастерлек", Москва

Проанализированы экспериментальные данные изучения эффективности противовирусных химиопрепаратов (амантадин, ремантадин, озельтамивир, занамивир, арбидол, рибавирин) в культуре клеток и на модели гриппозной пневмонии мышей в отношении вирусов гриппа А подтипа H5N1. Приведены сведения об их использовании для лечения людей во время вспышек заболевания птичьим гриппом. Рассматриваются механизм действия препаратов, фармакокинетика, побочные эффекты, возможность формирования резистентности к ним.

Ключевые слова: вирус гриппа А, подтип H5N1, противовирусные препараты

The paper analyzes data of an experimental study of the efficacy of antiviral agents (amantadine, remantadine, ozeltamivir, zanamivir, arbidol, ribavirin) in the cultured cells and on a model of murine influenza pneumonia against influenza A viruses subtype H5N1. It also gives data on their use in the treatment of human beings during avian influenza outbreak. The mechanism of action of the agents, pharmacokinetics, adverse reactions, and their potential resistance are considered.

Key words: influenza A viruses subtype H5N1, antiviral agents.

Грипп — заболевание, способное создать чрезвычайные эпидемиологические ситуации, — является одной из наиболее актуальных медицинских и социально-экономических проблем. В последние годы эпидемиологическая ситуация по гриппу осложнилась случаями инфицирования людей вирусами гриппа птиц, которые могут играть существенную роль в формировании нового пандемического штамма вируса гриппа А. В 1997 г. в Гонконге вирус гриппа птиц А H5N1 вызвал заболевания гриппом у 18 людей, 6 из которых умерли [15, 17, 36]. Через год другой птичий вирус H9N2 также вызвал несколько случаев заболевания у людей [33]. С 2000 г. в странах Южной и Юго-Восточной Азии наблюдались эпизоотии среди кур, сопровождавшиеся заболеваниями людей, иногда с высокой смертностью. Наибольшее количество смертных случаев среди людей отмечено во время вспышки птичьего гриппа во Вьетнаме [10]. Всего к началу 2006 г. зарегистрировано 107 случаев заболевания птичьим гриппом, закончившихся смертельными исходами. В конце 2005 г. — начале 2006 г. в 6 странах Евросоюза, а также в России и сопредельных с ней государствах наблюдалось распространение гриппа среди птиц, вызванного патогенным вирусом H5N1. Все это вызывает оправданные опасения, что данные события могут стать началом новой пандемии гриппа [6, 10].

Всемирной организацией здравоохранения в качестве основной стратегии борьбы с гриппом рекомендована вакцинация. Учитывая, что вероятность выпуска достаточного количества вакцины для защиты населения в первую пандемическую волну невелика, ключевую роль в профилактике и лечении гриппа до начала использования специфической вакцины будут играть этиотропные химиопрепараты, используемые для лечения обычного гриппа. К ним относятся препараты адамантанового ряда (амантадин и ремантадин), ингибиторы нейраминидазы (озельтамивир и занамивир). В России широкое распространение получил арбидол. Эффективность

этих препаратов в первую очередь была изучена в отношении вируса птичьего гриппа, и данный обзор охватывает исследование, касающиеся этого вопроса.

### Препараты адамантанового ряда

Амантадин и ремантадин относятся к препаратам 1-го поколения, эффективным в отношении гриппа. Оба препарата выпускаются в виде таблеток и в жидкой суспензионной форме, что является удобным для их применения у детей и взрослых, имеющих проблемы, связанные с проглатыванием таблеток. Использование препаратов адамантанового ряда ограничено отсутствием активности в отношении вирусов гриппа В, наличием серьезных побочных эффектов и возможностью возникновения резистентных к ним штаммов вируса гриппа [13, 26]. Показано, что мишенью для амантадина и ремантадина является М2-белок вируса гриппа, который формирует ионные каналы в вирусной мембране и помогает созданию локальных изменений градиента pH, необходимых для освобождения нуклеокапсида, начала транскрипции на ранних стадиях репродукции вируса гриппа и препятствующих конформационным изменениям НА вируса гриппа на поздних стадиях вирусной репродукции [25]. Резистентность к препаратам адамантанового ряда обусловлена мутациями в положениях 26, 27, 30, 31 или 34 гидрофобной области М2-белка [24].

Препараты адамантанового ряда были эффективны в отношении вирусов гриппа птиц подтипа H5, выделенных от заболевших людей в первую вспышку птичьего гриппа в 1997 г. Амантадин и ремантадин эффективно подавляли размножение этих вирусов в культуре клеток, их применение также значительно снижало смертность у мышей, зараженных этим вирусом [10, 15, 29]. Однако секвенирование штаммов, выделенных от заболевших людей и птиц позже во время вспышек птичьего гриппа в Китае, Вьетнаме, Лаосе в 2003—2004 гг., выявило на-

личие аминокислотной замены в положении 30 (серин на аспарагин), определяющей снижение чувствительности вирусов к препаратам адамантанового ряда [10, 15, 38]. Это было подтверждено в опытах в культуре клеток, где препараты адамантанового ряда не оказывали влияния на репродукцию этих вирусов. Возможно, причиной тому стало использование этих препаратов при лечении и профилактике гриппа у кур в некоторых азиатских странах. Эти данные совпадают с данными о резистентности к этим препаратам вирусов гриппа А человека. Исследования более 7500 изолятов показали, что удельный вес штаммов вируса гриппа А (H3N2), резистентных к адамантанам, чрезвычайно возрос в мире за последние 2—3 года и в некоторых странах достигает 60% [14]. В настоящее время в России среди циркулирующих эпидемических штаммов вирусов гриппа обнаруживается около 20%, резистентных к нему [9, 35]. Весьма возможно, что процент резистентных к препаратам адамантановых штаммов, по крайней мере в ближайшее время, будет увеличиваться во всем мире, и это обстоятельство не позволяет полагаться на адамантин и ремантадин как на единственные препараты для лечения и профилактики гриппа птиц. Следует отметить, что вирусы гриппа подтипа H5, выделенные на территории России от диких птиц, и патогенные штаммы вирусов гриппа птиц подтипа H5, выделенные во время вспышек гриппа птиц в Новосибирске и Кургане, также были чувствительны к ремантадину, о чем свидетельствуют и результаты изучения влияния ремантадина на вирусную репродукцию в культуре клеток. Ремантадин в концентрации 5 мкг/мл подавлял инфекционный титр вирусов в культуре клеток на 3 lg, также эффективно ингибировал экспрессию вирусных антигенов, выявляемую методом ИФА [6—8].

#### Ингибиторы нейраминидазы

Занамивир (Relenza) и озельтамивир (Tamiflu), созданные сравнительно недавно с использованием "drug design", ингибируют ферментативную активность вирусного поверхностного гликопротеида NA [26]. Первый из этих препаратов выпускается в виде аэрозоля, второй — в виде капсул. Изучение действия этих препаратов на репродукцию вирусов гриппа птиц подтипа H5, патогенных для человека, показало, что оба препарата эффективно подавляют активность их вирусной нейраминидазы (50% ингибирующая концентрация (ИК<sub>50</sub>) от 5 до 7,5 нМ) и размножение в культуре клеток (ИК<sub>50</sub> от 7,5 до 10 мкМ) [21, 29, 30]. Эти данные подтвердились в экспериментах на животных. Применение в течение 5 дней занамивира в дозе 50 мкг/кг/день интраназально или озельтамивира в дозах начиная с 1 мкг/кг/день перорально полностью защищало мышей, инфицированных вирусом гриппа А/Гонконг/156/97 (H5N1), от гибели, уменьшало снижение массы тела животных и титр вируса в легких по сравнению с контрольной группой. Кроме того, использование озельтамивира (0,1 мкг/кг/день в течение 5 дней) в этих опытах позволяло почти полностью подавить размножение вируса в мозге мышей [29]. Более поздние исследования с озельтамивиром на мышах, зараженных выделенными в 2004 г. от больных людей штаммами вируса гриппа H5N1, показали, что для достижения эффекта, полученного в первом случае, необходимы более высокие его дозы и увеличение продолжительности лечения до 8 дней [38]. Эти данные явились основанием для рекомендации увеличения однократной дозы озельтамивира с 75 мг 2 раза в день до 150 мг и продолжительности его приема с 5 до 10 дней при лечении случаев заболевания людей гриппом, вызванным штаммом H5N1. При изучении ингибиторов нейраминидазы большое внимание уделяется возникновению резистентности к ним. Резистентные к ингибиторам нейраминидазы вирусы имеют аминокислотные замены в 19, 152, 274 и 292-м положениях активного ферментативного центра нейраминидазы, причем замена в позиции 292 аргинина на лизин является наиболее часто встречаемой у

штаммов вирусов, резистентных к озельтамивиру [22, 23, 27, 33]. Трудность формирования мутантов, резистентных к этим препаратам, в культуре клеток (на протяжении от 15 до 20 пассажей) позволяла надеяться на то, что такие штаммы не будут широко распространены [22]. Это отчасти было подтверждено тем, что среди более чем 1000 клинических изолятов, собранных ВОЗ в различных частях мира в 1996—1999 гг. до применения ингибиторов нейраминидазы, не было обнаружено ни одного, изначально обладающего резистентностью к ним [12, 33]. Однако при применении озельтамивира у детей при обычном гриппе было выделено 16% резистентных к нему изолятов [27]. Резистентные к озельтамивиру вирусы были выделены у 2 пациентов, инфицированных H5N1 и принимавших препарат [28]. В настоящий момент нет данных, подтверждающих передачу таких резистентных к озельтамивиру штаммов от человека к человеку. Данные изоляты сохраняли чувствительность к другим ингибиторам нейраминидазы — занамивиру и пенамивиру [10, 27, 28].

В настоящее время озельтамивир применяется при лечении гриппа, вызванного вирусом H5N1, у людей. Показано, что прием озельтамивира при появлении первых признаков заболевания у выживших пациентов позволял полностью элиминировать вирус в течение 2—3 дней после начала курса лечения. Однако у пациентов с летальным исходом, несмотря на прием препарата с начала инфекции, не наблюдалось улучшения состояния и уменьшения титра вируса в носоглоточных смывах [10]. До настоящего времени занамивир в интраназальной форме для лечения больных, инфицированных H5N1, не применялся. Сейчас активно ведется разработка и испытания новой лекарственной формы занамивира для внутривенного использования, которую предполагают использовать для лечения людей, инфицированных вирусом гриппа H5N1.

Кроме того, продолжается активный поиск новых противогриппозных препаратов среди ингибиторов нейраминидазы. Один из таких препаратов — перамивир ("BioCryst Pharmaceuticals/ Johnson and Johnson"), который является производным циклопентана с отрицательно заряженной карбоксильной группой, положительно заряженной гуанидиновой группировкой и боковой липофильной цепью. При доклиническом изучении этого препарата были получены результаты, свидетельствующие о его высокой активности в отношении вируса гриппа в опытах *in vitro* и *in vivo*. Также была показана его эффективность, сходная с эффективностью занамивира и озельтамивира, в отношении птичьего вируса гриппа А/Гонконг/156/97 (H5N1) в культуре клеток и на мышах [21]. Однако первые клинические испытания на людях показали его недостаточную эффективность при пероральном приеме вследствие низкой биодоступности [10]. В настоящее время ведутся клинические испытания этого препарата в форме инъекций. Другой ингибитор нейраминидазы CS-8958 ("Biota/Sankyo") представляет собой пролонгируемый препарат, проникающий глубоко в легкие и остающийся активным в течение 1 нед; он прошел тест на безопасность, и в ближайшее время планируется проведение клинических испытаний. В опытах *in vitro* этот препарат ингибировал активность нейраминидазы высокопатогенного штамма А/Chicken/Vietnam/8/2004 (H5N1) [32].

#### Арбидол

В России широкое распространение получил отечественный препарат "Арбидол". Он является оригинальным препаратом, с химической точки зрения представляющим 1-метил-2-фенилметил-3-карбозтокси-4-(диметиламинометил)-5-окси-6-броминдол гидрохлорид моногидрат. Арбидол рекомендован Фармакологическим комитетом Минздрава России в качестве профилактического и лечебного средства при гриппе А и В, а также при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) негриппозной этиологии для взрослых и детей.

Исследования показали, что высокая эффективность арбидола является результатом разнообразия его биологической активности и обусловлена специфическим действием на вирусную репродукцию, иммуностимулирующим действием, способностью индуцировать интерферон, антиоксидантной активностью [2, 20].

Изучение механизма вирусспецифического действия арбидола в отношении вируса гриппа показало, что препарат действует на ранние стадии вирусной репродукции. Арбидол взаимодействует с НА вируса гриппа, увеличивая его стабильность к конформационным изменениям, индуцированным низким рН, и как следствие ингибирует процесс слияния липидной оболочки вируса с мембранами эндосом, приводящий к освобождению вирусного нуклеокапсида и началу транскрипции вирусного генома [1, 3, 31]. Путем многократных пассажей в культуре клеток в присутствии увеличивающихся концентраций арбидола были получены мутанты, резистентные к нему. При определении нуклеотидной последовательности генов арбидолрезистентных мутантов были найдены мутации только в участке гена, кодирующем геммаглоутинин НА2. Арбидолрезистентные мутанты имели по одной аминокислотной замене в положениях 27, 42, 51, 87 и 117 НА2, и только 1 из полученных мутантов имел 2 аминокислотные замены [31]. Несмотря на широкое использование препарата в России, резистентных к нему эпидемических штаммов вируса гриппа, выделяемых в последние несколько лет, не обнаружено [35]. Также пока не удалось выделить резистентные к арбидолу штаммы от пациентов, принимающих препарат.

При исследовании арбидола большое внимание было уделено изучению его активности в отношении птичьих вирусов гриппа. Арбидол в культуре клеток ингибировал репродукцию 2 вирусов гриппа — А/Гонконг/156/97 (H5N1) и А/Цесарка/Гонконг/G1/97 (H9N2), вызвавших заболевания у людей (ИК<sub>50</sub> 30 и 15 мкг/мл соответственно), однако арбидол менее активен в отношении этих вирусов, чем в отношении антигенных серотипов вируса гриппа А H1N1, H2N2, H3N2, циркулирующих в человеческой популяции [4]. Арбидол в культуре клеток MDCK также оказывал селективное ингибирующее действие на репродукцию вирусов гриппа А подтипа H5, изолированных от диких птиц Восточной Сибири, антигенная и первичная структура НА которых была сходна с такой у вирусов, обусловивших вспышки заболевания среди людей и кур в странах Юго-Восточной Азии. Арбидол в концентрации 10 мкг/мл подавлял инфекционный титр вирусов в культуре клеток в среднем на 2–3 lg и эффективно ингибировал экспрессию вирусных антигенов, выявляемых методом ИФА. Активность арбидола в отношении этих вирусов (ИК<sub>50</sub> от 4,5 до 7,5 мкг/мл) была сходна с активностью арбидола в отношении антигенных серотипов вируса гриппа А человека [7]. Арбидол также ингибировал репродукцию патогенного вируса гриппа птиц А/Новосибирск, выделенного во время вспышки гриппа у домашних кур (ИК<sub>50</sub> от 7,0 до 9,0 мкг/мл) [6]. Данные об активности арбидола в отношении вирусов гриппа подтипа H5 в культуре клеток получили подтверждение в экспериментах на мышах. Лечение арбидолом перорально (10 и 30 мг/кг/день) в течение 5 дней полностью защищало от смертности мышей, зараженных патогенным вирусом гриппа птиц А/Курица/Курган/2005 (H5N1), выделенным во время вспышки гриппа у кур в России (персональное сообщение).

Таким образом, многочисленные исследования показали эффективность арбидола в отношении вирусов гриппа птиц подтипа H5. Однако для достижения в культуре клеток ингибирующего эффекта в отношении патогенных вирусов гриппа А подтипа H5, сходного с эффектом, оказываемым препаратом на репродукцию вирусов гриппа А и В человека, так же, как и в случае с озельтамивиром, требовались большие концентрации арбидола. Фармакокинетические исследования показали, что концентрация арбидола зависит от дозы, при этом однократная терапевтическая доза составляет 200 мг, а таксико-

логические исследования показали безопасность и хорошую переносимость препарата при однократном приеме 1000 мг [2, 20]. Таким образом, возможно увеличение дозы препарата для усиления его эффекта на вирусную репродукцию. Кроме того, имеется еще одно обстоятельство, которое также может иметь важное значение при использовании арбидола для лечения птичьего гриппа. На модели гриппозной пневмонии мышей показано, что вирусы H5N1, вызвавшие заболевания у людей, нейротропны [10, 29–31]. Есть данные о поражении этими вирусами клеток головного мозга, что явилось причиной смерти 2 вьетнамских детей, которые умерли от энцефалита в отсутствие каких-либо респираторных симптомов [10]. Фармакокинетические исследования не выявили наличия ингибиторов нейраминидазы в мозге животных, в то время как арбидол проникает через гематоэнцефалический барьер [2].

## Рибавирин

Нередко при лечении тяжелых случаев ОРВИ применяется рибавирин. Точный механизм его действия окончательно не установлен. Показано, что рибавирин ингибирует инозинмонофосфатдегидрогеназу, что приводит к уменьшению синтеза гуанизинтрифосфата, необходимого для вирусной транскрипции. Вероятно, препарат взаимодействует с 5'-кэпированной областью и-РНК и вследствие этого ингибирует транскрипцию и-РНК. Кроме того, показано, что рибавирин ингибирует инициацию и элонгацию вирусспецифической РНК-полимеразы [19]. Имеются данные, подтверждающие наличие у препарата иммуномодулирующего действия. Однако последние исследования позволяют предполагать, что основной механизм, обеспечивающий вирусспецифическое действие препарата в отношении РНК-содержащих вирусов, связан с мутагенной активностью рибавирина, обуславливающей возникновение так называемых летальных мутаций в геноме этих вирусов [17]. До сих пор не выявлены мутанты, резистентные к рибавирину.

До настоящего времени известны только исследования в опытах *in vitro*, касающиеся изучения активности этого препарата в отношении вируса гриппа подтипа H5. Показано, что рибавирин эффективно подавляет в культуре клеток репродукцию вирусов гриппа птиц подтипа H5N1 (ИК<sub>50</sub> от 1 до 32 мкг/мл) [7, 8, 11, 36], а также патогенного вируса гриппа птиц А/Новосибирск, выделенного во время вспышки заболевания от кур в России (ИК<sub>50</sub> 4,5 мкг/мл) [6]. Лечение рибавирином (перорально) было предпринято во время первой вспышки птичьего гриппа у людей в Гонконге в 1997 г. (1 пациент), а также во время вспышки во Вьетнаме в 2004 г. (2 пациента), однако убедительных данных, позволяющих сделать вывод об эффективности этого препарата, получено не было [10].

## Заключение

Угроза возникновения вызванной циркулирующим среди птиц вирусом гриппа А новой эпидемии или пандемии гриппа, последствия которой могут быть непредсказуемы, является реальной [6]. В настоящее время за рубежом для лечения и профилактики так называемого птичьего гриппа у людей в основном рекомендуется озельтамивир. Однако в России отсутствуют отечественные аналоги этого препарата, а стоимость озельтамивира импортного производства довольно высока. По данным ВОЗ, существующее в настоящее время обеспечение многих стран этим препаратом очень ограничено, производственные мощности незначительны, а для не производящих его стран озельтамивир вообще будет малодоступен. Кроме того, опыт, накопленный в химиотерапии инфекционных заболеваний, свидетельствует об опасности использования в борьбе с ними только одного препарата. В связи с этим для борьбы с птичьим гриппом наряду с поиском новых препаратов, несомненно, актуальным является изучение уже существующих противогриппозных препаратов в аспекте эффективности их при-

менения против этого заболевания. При назначении того или иного препарата для лечения или профилактики необходимо учитывать его побочные эффекты и фармакокинетические особенности, возраст и состояние пациента, доступность, простоту в применении, стоимость курса лечения. Серьезное внимание необходимо уделять возникновению резистентности к противовирусному препарату, что особенно опасно в условиях пандемии, вызванной высокопатогенным вирусом. Одним из путей преодоления этой проблемы, а также проблем, связанных с возникновением побочных эффектов при использовании высоких доз препаратов, уменьшением стоимости дорогих препаратов, является изучение комбинированного использования противогриппозных препаратов с различным механизмом действия, а также изучение возможности их комбинации в одной лекарственной форме. Решить проблему с нехваткой препаратов помогло бы создание средств пролонгированного действия, 1 доза которых обеспечивала бы защиту или давала лечебный эффект в течение 1 нед. В случае возникновения пандемии необходимо иметь достаточный резерв противогриппозных препаратов, что требует налаживания отечественного производства данных препаратов, а также изучения их стабильности в условиях длительного хранения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Глушков Р. Г., Фадеева Н. И., Ленева И. А. и др. Молекулярно-биологические особенности действия арбидола — нового противовирусного препарата // Хим.-фарм. журн. — 1992. — № 2. — С. 8—15.
2. Гуськова Т. А., Глушков Р. Г. Арбидол — иммуномодулятор, индуктор интерферона, антиоксидант. — М., 1999.
3. Ленева И. А., Фадеева Н. И., Федякина И. Т. и др. Применение иммуноферментной индикации вирусспецифических антигенов в изучении нового противовирусного препарата // Хим.-фарм. журн. — 1994. — № 9. — С. 4—15.
4. Ленева И. А., Федякина И. Т., Гуськова Т. А. и др. Чувствительность различных штаммов вируса гриппа к арбидолу. Изучение эффекта арбидола на репродукцию вируса гриппа А в комбинации с различными противовирусными препаратами // Тер. арх. — 2005. — № 8. — С. 84—88.
5. Львов Д. К., Ямникова С. С., Забережский А. Д. и др. Межпопуляционные взаимодействия в системе вирусы гриппа А—животные—человек // Вопр. вирусол. — 2005. — № 4. — С. 4—11.
6. Львов Д. К., Федякина И. Т., Щелканов М. Ю. и др. Действие *in vitro* противовирусных препаратов на репродукцию высокопатогенных штаммов вируса гриппа А-Н5N1, вызвавших эпизоотию среди домашних птиц летом 2005 г. // Вопр. вирусол. — 2006. — № 2. — С. 20—22.
7. Федякина И. Т., Ленева И. А., Ямникова С. С. и др. Чувствительность вирусов гриппа А/Н5, изолированных от диких птиц на территории России, к арбидолу в культуре клеток MDCK // Вопр. вирусол. — 2005. — № 6. — С. 22—25.
8. Федякина И. Т., Ямникова С. С., Галегов Г. А., Львов Д. К. Действие официальных противовирусных препаратов на репродукцию вирусов гриппа птиц А/Н5, изолированных в России // Вопр. вирусол. — 2005. — № 4. — С. 35—37.
9. Шевченко Е. С., Бурцева Е. И., Слепушкин А. Н. и др. Спектр чувствительности к ремантадину вирусов гриппа А, циркулировавших в эпидемических сезонах 2002—2004 гг. // Вопр. вирусол. — 2005. — № 5. — С. 32—35.
10. Avian Influenza A (H5N1) Infection in Humans. The Writing Committee of the WHO Consultation on Human Unfluenza A/H5 // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 353. — P. 1374—1385.
11. Balasingam S., Esquivel J. D. Antiviral activity of ribavirin against NIBRG-14 (H5N1) influenza virus // Bird Flu: The First Pandemic of the 21<sup>st</sup> Century: a central role for antivirals. — 2006, London, 19—20 January. — P. 32.
12. Barnett J. M., Gadman A., Gor D. et al. Zanamivir susceptibility. Monitoring and characterization of influenza virus clinical isolates obtained during phase II clinical efficacy studies // Antimicrob. Agents Chemother. — 2000. — Vol. 44. — P. 78—87.
13. Belshe R. B., Birk B., Newman F. et al. Resistance of influenza A viruses to amantadine and rimantadine. Results of one decade of surveillance // J. Infect. Dis. — 1989. — Vol. 159. — P. 430—435.
14. Bright R., Medina M., Xu X. et al. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern // Lancet. — 2005. — Vol. 366. — P. 1175—1181.
15. CDC/WHO Avian Influenza Response Team. Outbreaks of Avian Influenza A (H5N1) (in Asia and Interim Recommendations for Evaluation and Reporting of Suspected Cases—United States — 2004 // MMWR Morbid. Mortal. Wkly Rep. — 2004. — Vol. 53. — P. 97—100.
16. Claas E. C., Osterhaus A. D., van Beek R. et al. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus // Lancet. — 1998. — Vol. 351. — P. 472—477.
17. Crotty S., Cameron C., Andino R. Ribavirin's antiviral mechanism of action: lethal mutagenesis? // J. Med. Chem. — 2002. — Vol. 80. — P. 86—95.
18. De Jong J. C., Class E. C., Osterhaus A. D. M. E. et al. A pandemic warning? // Nature. — 1997. — Vol. 389. — P. 554.
19. FDA. Antiviral Drug Advisory Committee. — Gaithersburg; 2002. — P. 1—266.
20. Glushkov R. G. Arbidol. Antiviral, immunostimulant, interferon inducer. // Drug of the Future. — 1992. — N 17. — P. 1079—1081.
21. Govorkova E. A., Leneva I. A., Goloubeva O. G. et al. Comparison of the efficacy of RWJ—270201, zanamivir, and oseltamivir against H5N1, H9N2, and other avian influenza viruses // Antimicrob. Agents Chemother. — 2001. — Vol. 45. — P. 2723—2732.
22. Gubareva L. V., Bethell R. C., Hart G. J. et al. Characterization of mutants of influenza A virus selected with the NA inhibitor 4-guanidino-Neu5Ac2en // J. Virol. — 1996. — Vol. 70. — P. 1818—1827.
23. Gubareva L. V., Robinson M. J., Bethell R. C. et al. Catalytic and framework mutations in the neuraminidase active site of influenza viruses that are resistant to 4-guanidino-Neu5Ac2en // J. Virol. — 1997. — Vol. 71. — P. 3385—3390.
24. Hay A. J., Wolstenholme A. J., Skehel J. J. et al. The molecular basis of the specific antiinfluenza action of amantadine // EMBO J. — 1985. — Vol. 4. — P. 3021—3024.
25. Hay A. Amantadine and rimantadine—mechanisms // Antiviral Drug Resistance / Ed. D. Richman. — Chichester, 1996. — P. 44—58.
26. Hayden F. WHO Guidelines in the Use of Vaccines and Antivirals during Influenza. Annex 5—Considerations for the User of Antivirals during an Influenza pandemic, Geneva, 2—4 October, 2002.
27. Kiso M., Mitamura K., Sakai-Tagawa Y. et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study // Lancet. — 2004. — Vol. 364. — P. 759—765.
28. Le Q., Kiso M., Simeya K. et al. Avian flu: isolation of drug-resistant H5N1 virus // Nature. — 2005. — Vol. 438. — P. 754.
29. Leneva I., Roberts N., Govorkova E. et al. The neuraminidase inhibitor GS4104 (oseltamivir phosphate) is efficacious against A/Hong Kong/156/97 (H5N1) and A/Hong Kong/1074/99 (H9N2) influenza virus // Antiviral Res. — 2000. — Vol. 48. — P. 101—115.
30. Leneva I., Goloubeva O., Fenton R. et al. Efficacy of zanamivir against avian influenza A viruses that possess genes encoding H5N1 internal proteins and are pathogenic in mammals // Antimicrob. Agents Chemother. — 2001. — Vol. 45. — P. 1216—1224.
31. Leneva I., Hay A. The mechanism of action of arbidol against influenza virus—selection and characterization of arbidol-resistant mutants // 12<sup>th</sup> International Congress of Virology, Paris, 2002. — Abstr. 1077.
32. Macdonald S., Cameron R., Demaine D. et al. Dimeric zanamivir conjugates with various linking groups are potent, long-lasting inhibitors of influenza neuraminidase including H5N1 avian influenza // J. Med. Chem. — 2005. — Vol. 48. — P. 2964—2971.
33. McKimm-Breshlin J., Trivedi T., Hampson A. et al. Neuraminidase sequence analyses and susceptibilities of influenza virus clinical isolates to zanamivir and oseltamivir // Antimicrob. Agents Chemother. — 2003. — Vol. 47. — P. 2264—2272.
34. Peiris M., Yuen K. Y., Leung C. W. et al. Human infection with influenza H9N2 // Lancet. — 1999. — Vol. 354. — P. 916—917.
35. Schevchenko E., Burtseva E., Leneva I. et al. The sensitivity of A and B influenza viruses to arbidol and its protective action in children // Bird Flu: The First Pandemic of the 21<sup>st</sup> Century: A Central Role for Antivirals. — 2006, London, 19—20 January. — P. 33.
36. Sidwell R., Bailey K., Wong M. et al. In vitro and in vivo influenza virus-inhibitory effects of viraclidine // Antiviral Res. — 2005. — Vol. 68. — P. 10—17.
37. Subbarao K., Klimov A., Katz J. et al. Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from child with fatal respiratory illness // Science. — 1998. — Vol. 279. — P. 393—396.
38. Yem H., Monto A., Webster R. et al. // Virulence may determine the necessary duration and dosage of oseltamivir treatment for highly pathogenic A/Vietnam/1203/04 influenza virus in mice // J. Infect. Dis. — 2005. — Vol. 192. — P. 665—672.