

Вирулицидная эффективность таблеток для рассасывания с фиксированной комбинацией цетилпиридиния хлорида и бензидамина гидрохлорида против вируса гриппа А

О.В. Филиппова✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Цетилпиридиния хлорид (CPC) обладает эффективностью против респираторных вирусов, в том числе возбудителей гриппа. Препарат Септолете® Тотал, таблетки для рассасывания, содержащие CPC и бензидамин, продемонстрировал вирулицидную активность в отношении вируса гриппа А, более высокую, чем только CPC.

Ключевые слова: грипп, цетилпиридиния хлорид, бензидамин, Септолете® Тотал

Для цитирования: Филиппова О.В. Вирулицидная эффективность таблеток для рассасывания с фиксированной комбинацией цетилпиридиния хлорида и бензидамина гидрохлорида против вируса гриппа А. Consilium Medicum. 2022;24(9):588–594. DOI: 10.26442/20751753.2022.9.201857

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Virucidal efficacy of cetylpyridinium chloride and benzydamine hydrochloride fixed combination lozenges against influenza A virus: A review

Olga V. Filippova✉

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Cetylpyridinium chloride (CPC) is effective against respiratory viruses, including influenza. Septolete® Total, lozenges containing CPC and benzydamine, demonstrated virucidal activity against influenza A virus, higher than CPC alone.

Keywords: influenza, cetylpyridinium chloride, benzydamine, Septolete® Total

For citation: Filippova OV. Virucidal efficacy of cetylpyridinium chloride and benzydamine hydrochloride fixed combination lozenges against influenza A virus: A review. Consilium Medicum. 2022;24(9):588–594. DOI: 10.26442/20751753.2022.9.201857

На фоне борьбы с COVID-19 произошло снижение внимания к другим заболеваниям, в том числе к инфекциям дыхательных путей. Этому способствовали не только особенности течения коронавирусной инфекции, привлекающие внимание медицинского сообщества, но и медицинские факторы. В Российской Федерации обнаружена интерференция с респираторными инфекциями – гриппом и острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) – с явным преобладанием SARS-CoV-2. С начала зимы 2020 г. SARS-CoV-2 плотно захватил эпидемическое пространство, не оставляя места традиционным респираторным инфекциям, на долю которых пришлось в начале 2022 г. менее 5% [1]. Значительное влияние на число больных гриппом оказали меры по профилактике заражения, связанные с COVID-19 (ношение масок, соблюдение социальной дистанции и т.д.) [1, 2].

По мере уменьшения агрессивности пандемии COVID-19 следует ожидать возвращения частоты респираторных инфекций к доковидным временам. Особое место среди них занимает грипп. По данным Национального центра по гриппу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в России к 48–49-й неделе 2021 г. вирусы гриппа появились в циркуляции вновь, прогнозируя эпидподъем этого заболевания наряду с COVID [3]. Только за 1 нед (период

06.06–12.06.2022), по данным FluNet, в 112 странах мира лабораторно подтверждено 14 614 случаев гриппа, из них 98% составил грипп А и 2% – грипп В. При субтипировании 3465 вирусов гриппа А в 4,4% случаев выявлены вирусы гриппа А(H1N1)pdm09 и в 95,6% случаев – вирусы гриппа А(H3N2) [4].

Грипп и его последствия

Грипп (Grippus, Influenza) – острая инфекционная болезнь с аэрозольным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся массовым распространением, кратковременной лихорадкой, интоксикацией и поражением респираторного тракта [5]. Грипп проявляется множественным признаками и симптомами, которые могут варьироваться в зависимости от возраста, основного хронического заболевания, осложнений, иммунного статуса хозяина и типа или подтипа вируса гриппа [6].

Большинство людей выздоравливают после гриппа, но грипп может вызвать осложнения, которые приводят к тяжелым заболеваниям и смерти, особенно среди очень маленьких детей, пожилых людей, беременных и женщин в течение 2 нед после родов, а также людей с неврологическими расстройствами и людей с определенными хроническими заболеваниями, включая хронические заболевания

Информация об авторе / Information about the author

✉Филиппова Ольга Всеволодовна – д-р мед. наук, проф. каф. промышленной фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ffiona@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9470-6335

✉Olga V. Filippova – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ffiona@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9470-6335

легких, сердца и обмена веществ, и тех, у кого ослаблен иммунитет [6, 7]. Грипп является причиной значительной заболеваемости и смертности во всем мире. По оценкам, во всем мире грипп ежегодно оказывает негативное воздействие на 5–10% взрослых и 20–30% детей [7, 8].

Грипп является важной причиной внебольничной пневмонии у взрослых, как вирусной, так и вызванной бактериальной коинфекцией [6]. Вирусная инфекция дыхательных путей, вызванная вирусом гриппа, может привести к тяжелым внегочным осложнениям (например, миокардиту, рабдомиолизу, энцефалиту и гиповолемическому шоку с гипертермией или гипотермией) [6, 9, 10]. Миокардит и энцефалит стали наиболее часто описываемыми внегочными осложнениями, связанными с гриппом у взрослых, что подтверждается в недавнем обзоре [11]. Обострение хронических заболеваний (например, ишемической болезни сердца, хронических заболеваний легких, астмы, сердечной недостаточности) при заражении вирусом гриппа может привести к тяжелому течению заболевания [6, 9–13]. Грипп может спровоцировать острый инфаркт миокарда [14].

В промышленно развитых странах большинство смертей, связанных с гриппом, приходится на людей в возрасте 65 лет и старше [15, 16]. Эпидемии гриппа приводят к высокому уровню невыходов на работу/в школу и снижению производительности труда. Клиники и больницы могут быть перегружены в периоды пика эпидемии, что сопровождается снижением доступности и качества медицинской помощи для пациентов с другими заболеваниями. Последствия сезонных эпидемий гриппа в развивающихся странах полностью неизвестны, но, по оценкам исследований, до 99% случаев смерти детей в возрасте до 5 лет наблюдается от инфекций нижних дыхательных путей, связанных с гриппом. Ежегодные эпидемии гриппа в Соединенных Штатах Америки приводят к потере почти 600 тыс. лет жизни, 3,1 млн дней госпитализации и 31,4 млн амбулаторных посещений; кроме того, общее экономическое бремя гриппа превышает 80 млрд дол. США [8, 17].

Возбудителем гриппа являются РНК-содержащие вирусы семейства *Orthomyxoviridae*. Согласно данным ВОЗ [7] существует 4 типа вирусов сезонного гриппа: А, В, С и D. Вирусы гриппа А и В циркулируют и вызывают сезонные эпидемии заболеваний, которые приводят примерно к 3–5 млн случаев тяжелых заболеваний и примерно к 290–650 тыс. случаев смерти ежегодно. Ежегодно только в США, как правило, происходит 12–61 тыс. смертей от гриппа [18]. В Европе грипп ассоциирован с 4–50 млн симптоматических случаев ежегодно, примерно 15–70 тыс. случаев смерти и 150 тыс. связанных с гриппом госпитализаций [19, 20].

Во время сезона гриппа 2021–2022 гг. большинство (96,7%) госпитализаций в США, связанных с гриппом, обусловлено вирусами гриппа А (98,8% из этих подтипов являлись вирусами А[Н3N2]) [2]. Известно, что пандемии вызывали только вирусы гриппа типа А [7]. Вирусы гриппа А подразделяются на подтипы на основе поверхностных гликопротеинов гемагглютинаина и нейраминидазы. В настоящее время вирусы гриппа А(Н1N1)pdm09 и А(Н3N2) циркулируют среди людей по всему миру. Белок гемагглютинин является основным антигеном, который содержит сайт связывания сиаловой кислоты с рецептором, а нейраминидаза способствует высвобождению вирусных частиц из инфицированных клеток [21].

Одной из особенностей вируса гриппа А является способность к появлению новых штаммов, в том числе с повышенной вирулентностью [21]. Так, в апреле 2014 г. в провинции Сычуань, Китай, зарегистрировано первое заражение человека вирусом HPAI A(H5N6) [22]. К концу 2021 г. во всем мире зарегистрировано 66 случаев заболевания, 36 из которых закончились смертельным исходом. По данным китайских исследователей, в случае заражения

гриппом А(Н5N6) тяжелое заболевание возникло в 93,8% случаев, а летальность составила 55,4% [23].

Способы профилактики и лечения гриппа

Наиболее эффективным способом профилактики заболевания является **вакцинация**. Безопасные и эффективные вакцины доступны и используются уже более 60 лет. Однако эффективность профилактики заболевания гриппом и его тяжелых последствий путем вакцинации снижается, если охват значительно ниже целевого показателя 70% [18, 24]. Со временем иммунитет после вакцинации ослабевает, поэтому для защиты от гриппа рекомендуется ежегодная вакцинация. При этом используются вакцины против штаммов, роль которых в следующем году предполагается наиболее значимой. Так, для стран Северного полушария на сезон 2022–2023 гг. ВОЗ рекомендовала следующий состав противогриппозных вакцин: А/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09-like virus; А/Darwin/9/2021 (H3N2)-like virus; В/Austria/1359417/2021 (В/Victoria lineage)-like virus; и В/Phuket/3073/2013 (В/Yamagata lineage)-like virus [4]. Несоответствие вакцины/штамма может привести к низкой эффективности вакцины [21, 25]. Вакцины также могут быть противопоказаны, недоступны, менее эффективны у лиц с ослабленным иммунитетом [18, 21].

Противовирусные препараты могут быть использованы как для профилактики, так и для лечения гриппа. Ингибиторы нейраминидазы (NAIs), например осельтамивир, одобрены во многих странах, в том числе в РФ, для профилактики и лечения гриппа [5, 18, 20, 21].

Использование противовирусных препаратов для предконтактной профилактики играет очень ограниченную роль и, как правило, не рекомендуется большинству населения [18]. NAIs дают лишь незначительное уменьшение продолжительности симптомов у лиц с неосложненным заболеванием и при этом имеют риск побочных эффектов и высокую стоимость [18, 21]. Чрезмерное использование NAIs во всем мире быстро привело к распространению резистентности к нейраминидазе [18]. Лечение гриппа препаратами с прямым противовирусным действием рекомендуется проводить не позднее 48 ч (занамивир – в первые 36 ч) после манифестации болезни всем пациентам с симптомами гриппа для прекращения репликации вируса [5, 18–21]. Противовирусные препараты на основе адамантана, амантадина и римантадина, которые блокируют М2-канал вирусов гриппа А, не обладающие активностью против вирусов гриппа В, не рекомендуются из-за высокой распространенности устойчивости к этим препаратам среди циркулирующих вирусов гриппа А [20, 21].

В России для лечения гриппа рекомендован также умифеновир. Он подавляет *in vitro* вирусы гриппа А и В, включая высокопатогенные подтипы А(Н1N1)pdm09 и А(Н5N1), и вирусы других ОРВИ, взаимодействуя с гемагглютинином вируса и препятствуя слиянию липидной оболочки вируса и клеточных мембран (ингибитор фузии). Также в России традиционно широко используются для профилактики и лечения гриппа препараты интерферонов, интерфероногенов и различные иммуномодуляторы [5].

Поскольку грипп, как уже отмечалось, вызывает значительное количество осложнений, в том числе ведущих к смерти, в настоящее время существует глобальная потребность в новых формах медикаментозного лечения и профилактики для борьбы с ежегодными сезонными случаями гриппа, в том числе невосприимчивыми к ежегодной вакцинации.

Местные антисептики и грипп

Одним из популярных среди населения методов защиты от гриппа является использование местных антисептиков в виде различных таблеток и пастилок для рассасывания, аэрозолей. Несмотря на то что в официальных рекомендациях как РФ, так и США и ЕС, нет упоминания о возможно-

сти применения подобных средств для профилактики или лечения гриппа, их использование представляется целесообразным. S. Lakdawala и соавт. [26] определили мягкое небо ротоглотки как важное место выделения трансмиссивного вируса и начальный очаг инфекции. Поскольку антисептики снижают вирусную нагрузку полости рта, они могут снижать тяжесть заболевания у инфицированного субъекта. Также антисептики могут уменьшать риск передачи инфекции, снижая количество вирусов в аэрозолях или в каплях, образующихся при дыхании, разговоре, чихании, кашле и так далее, что может прерывать цепочку передачи возбудителя. Кроме того, обладая антибактериальным действием, антисептики предупреждают развитие осложнений гриппа, связанных с развитием микст-инфекции. Преимуществами местной терапии антисептиками являются эффективное воздействие лекарства в очаге воспаления, минимальная системная биодоступность, низкий риск развития микробной резистентности [27, 28].

Результаты клинических исследований подтверждают, что местное применение антисептиков в полости рта значительно уменьшало тяжесть и продолжительность кашля и боли в горле, связанных с ОРВИ [29]. За последние 2 года появилось множество работ, доказывающих возможность применения местных антисептиков для профилактики и лечения COVID-19 [30–34]. Таким образом, топические антисептики, которые нацелены на ротоглотку, могут представлять собой новый подход к профилактике вирусных респираторных инфекций.

Одним из наиболее перспективных для создания средств для профилактики и лечения гриппа является цетилпиридиния хлорид (CPC).

Цетилпиридиния хлорид как противомикробное и противовирусное средство

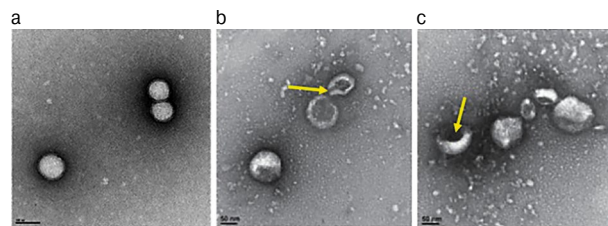
Антисептик CPC является одним из наиболее активных четвертичных аммониевых соединений, он десятилетиями использовался против различных патогенов [8]. CPC сохраняется в слизистой оболочке полости рта и в слюне в течение длительного периода времени после использования препаратов местно (Bonesvoll and Gjermo, 1978 г.), поэтому его применение в виде антисептиков в полости рта и глотки весьма перспективно и оправданно.

Обширные исследования безопасности CPC, проведенные как на животных (мышях, крысах, хомяках, кроликах, кошках и собаках), так и на людях, включая фармакокинетические исследования абсорбции, распределения, метаболизма и выведения (ADME), канцерогенности, токсичности для развития и репродуктивной токсичности, доказывают безопасность применения антисептика [8, 35].

CPC проявлял бактерицидное действие в отношении грамположительных (в том числе стафилококков и стрептококков) и в более высоких концентрациях – грамотрицательных бактерий, таких как *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* и *Solobacterium moorei*, а также *Helicobacter pylori* [8, 36]. Также CPC оказывает фунгицидное действие, ингибирует рост спор (развитие вегетативной клетки из проросшей споры [8, 37]. Важным свойством CPC является способность воздействовать на микроорганизмы в составе биопленки благодаря высокой способности к проникновению внутрь различных субстратов биопленок [38]. Многочисленные исследования убедительно демонстрируют эффекты разрушения матрикса биопленки (гликокаликса) и гибели микроорганизмов [29–38].

На бактерии CPC действует как детергент, вызывая высвобождение цитоплазматического содержимого и гибель микроорганизмов. Антибактериальные свойства CPC продемонстрированы в различных рандомизированных клинических исследованиях, а его эффективность обобщена в нескольких систематических обзорах [29, 39].

Рис. 1. Просвечивающая (трансмиссионная) электронная микроскопия (ТЭМ) демонстрирует, что CPC нарушает целостность вирусной оболочки и морфологию вируса гриппа: а – необработанный вирус гриппа; б, с – вирус гриппа, обработанный 50 мкг/мл CPC в течение 5 мин. Шкала находится в нижнем левом углу на расстоянии 100 нм (а) или 50 нм (б, с) [8].



CPC также обладает противовирусным действием [8, 33, 40, 41]. Доказана эффективность CPC против респираторных вирусных патогенов. CPC обладает значительной активностью в отношении вирусов, находящихся в оболочке, таких как вирус гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, полиовирус 1, коронавирусы и др. [8, 17, 27]. Описано противовирусное действие CPC в отношении вирусов герпеса, вирусного гепатита и т.д. Потенциальная активность CPC против патогенов, не покрытых оболочкой, включая риновирус, бокавирус или аденовирус, остается неясной.

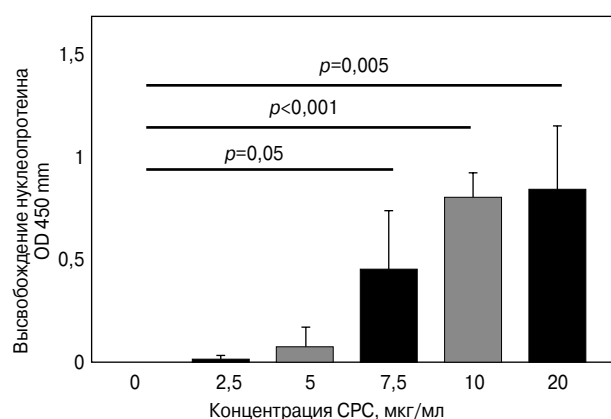
Большинство исследований, изучающих противовирусную активность CPC, сосредоточено на прямых взаимодействиях между CPC и вирусной частицей. Считается, что CPC ингибирует вирусы в оболочке в целом, разрушая вирусные мембраны [33]. Так, вирусы SARS-CoV-2 CPC уничтожает в течение десятков секунд в концентрации 1500–2100 мкМ [34, 42].

В исследовании D. Porkin и соавт. [8] описан механизм действия CPC против вируса гриппа, который включает быстрое разрушение вирусной оболочки. Воздействие вируса гриппа CPC в течение более 5 мин вызывало снижение жизнеспособности на $\geq 50\%$ у всех протестированных вирусных штаммов, за исключением H3N2, который достиг снижения на 50% после 10-минутного воздействия. Более того, продолжительное воздействие CPC в течение 90 мин привело к снижению титра гриппа на 90% (рис. 1, а). Показано, что воздействие CPC приводило к разрушению оболочки и грубому искажению ультраструктуры вируса (см. рис. 1). CPC вызывал разрушение оболочки или кавитацию вирусных единиц (стрелки на рис. 1, б, с). Наличие негативного окрашивания внутри вирионов указывает на повышенную проницаемость мембраны. Количественная оценка интактных и разрушенных вирусов после обработки показала, что 86% (172/200) вирусов разрушено или у них отсутствовала оболочка в образцах, обработанных CPC, в то время как только 4,5% (9/200) необработанных вирусных препаратов демонстрировало разрушенную или ненормальную морфологию.

Использование иммуноферментного анализа для мониторинга высвобождения нуклеопротеинов из вирусов в ответ на повышение концентрации CPC показало, что воздействие на вирус повышенных концентраций CPC (7,5, 10 и 20 мкг/мл) приводило к значительноному повышению уровня вирусного нуклеопротеина в супернатанте среды (рис. 2). Эти результаты подтверждают, что CPC действует против вируса гриппа путем быстрого разрушения вирусной оболочки.

Изучая особенности действия CPC против различных штаммов вируса гриппа, D. Porkin и соавт. показали, что CPC проявляет прямую вирулицидную активность в отношении вирусов гриппа А и В, включая штаммы вируса, устойчивые к осельтамивиру. Грипп А требовал более высоких концентраций CPC для снижения титра на 50% (H1N1:

Рис. 2. Высвобождение нуклеопротеинов гриппа из вируса в ответ на повышение концентрации СРС [8].



12,5±5,6 мкг/мл, H3N2: 10±5,0 мкг/мл), тогда как грипп В оказался значительно более восприимчив к разрушающему воздействию СРС (5±1,9 мкг/мл, $p=0,001$). СРС разрушал частицы гриппа быстро, в течение нескольких минут после воздействия, аналогично воздействию СРС на другие патогены.

Чтобы оценить риск появления резистентных к СРС штаммов, вирус гриппа подвергали воздействию субингибирующих концентраций СРС и определяли ЕС50 после 10 пассажей воздействия лекарственного средства. Штаммы гриппа А (H1N1, H3N2) и гриппа В непрерывно выращивали в 3 субингибирующих концентрациях СРС: 0,2, 0,02 и 0,002 мкг/мл. Титр вируса определяли в конце каждого пассажа с помощью анализа гемагглютинации, чтобы обеспечить адекватную прививку для каждого последующего пассажа. Десять пассажей, с экспозицией 3–4 дня на пассаж, каждого штамма гриппа проводили для всех концентраций СРС. Затем ЕС50 определяли для каждого вируса при 10-м пассаже и сравнивали с исходным штаммом (базовый контроль). Никакого развития устойчивости к СРС (определяемого как более чем 2-кратное изменение ЕС50) не наблюдалось ни у одного штамма гриппа при любой тестируемой концентрации СРС, что согласуется с физико-химическим механизмом действия СРС.

Показано защитное действие СРС против гриппа на мышах. Мыши, получавшие препарат СРС (0,1% СРС внутривенно), демонстрировали значительно большую выживаемость по сравнению с контролем. При этом СРС повышал выживаемость животных как при профилактическом введении, так и при введении через 4 или 24 ч после заражения. В этом исследовании СРС активен в отношении чувствительных и устойчивых к осельтамивиру штаммов гриппа. Вирусная резистентность не наблюдалась после длительного воздействия в течение нескольких пассажей *in vitro* [43].

СРС снижал смертность рыбок данио от гриппозной инфекции [40]. При этом снижение смертности рыбок от гриппа коррелировало со снижением вирусной нагрузки. Поскольку на рыбках данио показано, что СРС обладает защитным действием против вируса гриппа в дозах, намного ниже его критической концентрации мицелл – СМС (≤ 10 мкм при СМС ~ 900 мкм), предположено, что существует и другой, не связанный с разрушением вирусов, противинфекционный механизм действия СРС. Обнаружено, что СРС нарушает взаимодействие между фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфатом (PIP 2) и множеством PIP 2-связывающих белков и вирусом гриппа, что снижает вирулентность гриппа. Ранее сообщалось, что в низких микромолярных дозах, намного ниже СМС, СРС ингибировал сливание вирусной мембраны SARS-CoV-2 и Т-клеток почек человека HEK-293 [44]. Другое недавнее исследование показало, что

СРС в низких концентрациях ингибирует репликацию вируса простого герпеса в клетках человека посредством воздействия СРС на путь нуклеарного фактора каппа-би [45]. Следовательно, СРС является не просто вирулицидным агентом; при низких и субмикромолярных дозах СРС влияет на взаимодействие клетки-хозяина с вирусом.

Возможность использования СРС при гриппе и ОРВИ показана в клинике. В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании продемонстрировали, что местный пероральный препарат СРС хорошо переносился и уменьшал тяжесть и продолжительность кашля и боли в горле у пациентов с инфекциями верхних дыхательных путей по сравнению с контрольной группой. В другом клиническом исследовании отмечено, что у группы пациентов, которые использовали 0,10% СРС в течение 75 дней в форме перорального спрея, отмечена более низкая частота вирусных инфекций верхних дыхательных путей. Показано, что использование спрея, содержащего СРС, привело к улучшению состояния больных ОРВИ, при этом вирусы гриппа В, коронавируса или риновируса определялись только в группе плацебо [29].

Фиксированная комбинация СРС против вирусов гриппа

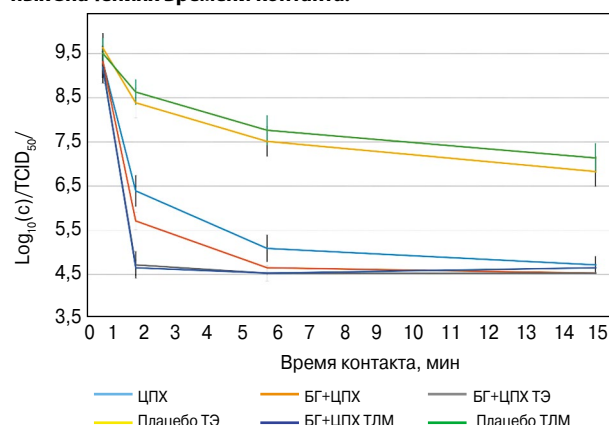
Лекарственные формы для местного купирования фарингита включают ополаскиватели для полости рта, спреи и таблетки (пастилки) для рассасывания. Известно, что таблетки для рассасывания имеют более высокую начальную концентрацию активного ингредиента во рту и горле и более медленное вымывание из ротовой полости, что обеспечивает более длительную экспозицию действующего вещества [27]. Соответственно, эффект от таблеток может длиться дольше. Использование препаратов в виде таблеток или пастилок для рассасывания в отличие от других форм выпуска позволяет действующему веществу эффективно воздействовать на всю поверхность слизистой оболочки ротоглотки, включая даже труднодоступные участки. При этом использование таблеток для рассасывания не требует умения задерживать дыхание и не вызывает сложности применения у детей. Длительное рассасывание таблетки приводит к активному слюноотделению и, как следствие, более длительному воздействию активных компонентов на слизистые оболочки, что благоприятно сказывается на эффективности действия препарата. При этом риск развития побочных эффектов или передозировки минимален [27, 34].

Препарат Септолете® Тотал – таблетки для рассасывания, содержащие в своем составе СРС и бензидамин (ВН). ВН – нестероидное противовоспалительное средство, обладающее противовоспалительным, обезболивающим и местноанестезирующим действием. При использовании Септолете® Тотал облегчается течение болевого синдрома воспалительных заболеваний полости рта и ЛОР-органов различной этиологии [46].

В исследовании А. Steyer и соавт. [34] изучено вирулицидное действие таблетки для рассасывания, содержащей фиксированную комбинацию ВН и СРС, на SARS-CoV-2. В лаборатории смоделированы условия, соответствующие применению таблетки для рассасывания. SARS-CoV-2 инкубировали с тремя разными концентрациями каждого из активных веществ таблетки для рассасывания с временем экспозиции 1, 5 и 15 мин. В культурах клеток определяли вирусные частицы и рассчитывали титр вируса соответственно. Продемонстрировано, что Септолете® Тотал вызывал снижение вирусного титра. После инкубационного периода вируса в суспензиях СРС в качестве свободного активного вещества и ВН/СРС в виде таблетки для рассасывания отмечено разрушение оболочки вируса. После инкубации с пастилкой ВН/СРС наблюдали дестабилизацию нуклеокапсида. При временном контакте всего 1 мин комбинация ВН/СРС снизила исходную концентрацию вируса более чем на 99,99%.

Важным и дополнительным открытием этого исследования стал вывод, что комбинация ВН/СРС (либо в качестве

Рис. 3. Экспозиция вируса гриппа А испытуемой субстанции в самой высокой концентрации (эквивалент раствора 1 таблетки для рассасывания в 4 мл суспензии) в трех различных значениях времени контакта.



Примечание. Здесь и на рис. 4: TCID₅₀/мл (median tissue culture infectious dose) – 50% доза, инфицирующая культуру ткани, ЦПХ – цетилпиридиния хлорид, БГ – бензидамина гидрохлорид, ТЭ – таблетки для рассасывания, эвкалипт, ТЛМ – таблетки для рассасывания, лимон, мед.

таблетки, либо свободных активных веществ) обладает большей вирулицидной активностью и более быстрым эффектом по сравнению с одним СРС. Авторы предположили, что ВН, т.е. дополнительный компонент, оказывает влияние на дестабилизацию и потерю вирулентности вирусных частиц SARS-CoV-2.

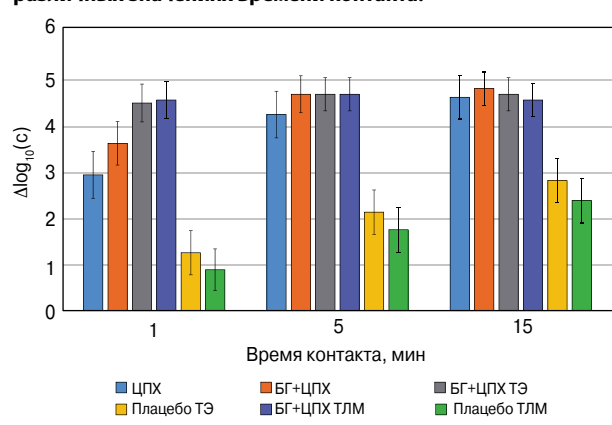
В новейшем словенском исследовании изучено вирулицидное действие таблеток для рассасывания с фиксированной комбинацией ВН/СРС (Септолете® Тотал) против вируса гриппа А в условиях *in vitro* в сравнении с действием отдельных активных веществ. Целью являлось также оценить потенциальное влияние ВН и вспомогательных веществ в таблетке для рассасывания на вирулицидную эффективность СРС. Условия тестирования и продолжительность экспозиции выбраны аналогично физико-химическим свойствам полости рта у человека с учетом таких факторов, как температура, состав (биологическая нагрузка), количество слюны, выделяющейся в процессе растворения таблетки для рассасывания, и динамика растворения таблеток (при различных сроках экспозиции) [47].

Исследование продемонстрировало, что СРС, комбинация ВН и СРС в виде свободных активных веществ, так же как и комбинация ВН/СРС в таблетках для рассасывания, обладают вирулицидным эффектом и могли бы действовать на слизистые оболочки рта и глотки, защищая от гриппа. Четкая тенденция к снижению концентрации вируса наблюдалась на протяжении всего 15-минутного времени контакта в суспензиях исследуемых веществ во всех концентрациях (кроме таблеток плацебо). Самый высокий вирулицидный эффект испытуемых субстанций, как ожидалось, наблюдался в суспензиях с высокой концентрацией, и было доказано, что концентрация вирусов гриппа уже через 5 мин снижается более чем в 10 тыс. раз (на 4 log₁₀(c) или 99,99% снижение). Таблетки для рассасывания с комбинацией ВН/СРС (со вкусом эвкалипта и со вкусом лимона и меда) снижали концентрацию вирусов гриппа на 99,99% уже через 1 мин (рис. 3, 4). Скорость вирулицидного действия снижалась с уменьшением концентрации. Таблетки со вкусом эвкалипта и со вкусом лимона и меда обладали сопоставимой эффективностью.

Заключение

Грипп продолжает оставаться значительной угрозой для здоровья и благополучия населения в сезоне 2022/2023 гг. ожидается увеличение числа заболевших по сравнению

Рис. 4. Сравнение снижения количества инфекционных вирусов в самой высокой концентрации (эквивалент раствора 1 таблетки для рассасывания в 4 мл суспензии) в трех различных значениях времени контакта.



с предыдущим годом. Одним из перспективных направлений профилактики и лечения гриппа является использование местных антисептиков. Поскольку рот и горло являются местом репликации вируса гриппа на ранних стадиях болезни, применение местных средств, которые могут повредить или разрушить липидную оболочку вируса, может потенциально снизить вирусную нагрузку в ротоглотке. СРС, относящийся к группе четвертичных аммониевых соединений, обладает эффективностью против респираторных вирусных патогенов, в том числе SARS-CoV-2, а также возбудителей гриппа А и В, включая штаммы вируса, устойчивые к осельтамивиру. Установлено, что СРС разрушает оболочку и нарушает ультраструктуру вируса гриппа. Применение СРС не вызывает развития устойчивости вируса к препарату. Использование СРС в низких концентрациях приводило к нарушению связывания вируса гриппа с клетками макроорганизма. СРС сохраняется в слизистой оболочке полости рта и в слюне в течение длительного периода времени после использования местно. Препарат Септолете® Тотал, таблетки для рассасывания, содержащие в своем составе СРС и ВН, продемонстрировал вирулицидную активность в отношении вируса гриппа А, более высокую, чем препарат, содержащий только СРС.

На основании имеющихся данных можно утверждать, что таблетки для рассасывания Септолете® Тотал обладают вирулицидной активностью против респираторных вирусов, включая вирусы SARS-CoV-2 и вирус гриппа А. Следовательно, таблетки Септолете® Тотал будут не только оказывать положительное влияние на симптомы болезни (боль, дискомфорт в горле), но и снижать риск заражения окружающих, а также повышать вероятность более легкого течения заболевания гриппом и предупреждать развитие осложнений.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад авторов. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

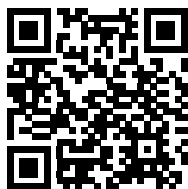
Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Беляков Н.А., Боева Е.В., Симаккина О.Е., и др. Пандемия COVID-19 и ее влияние на течение других инфекций на Северо-Западе России. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2022;14(1):7-24 [Belyakov NA, Boeva EV, Simakina OE, et al. COVID-19 pandemic and its impact on other infections in Northwest Russia. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2022;14(1):7-24 (in Russian)]. DOI:10.22328/2077-9828-2022-14-1-7-24
- Merced-Morales A, Daly P, Abd Elal AI, et al. Influenza Activity and Composition of the 2022-23 Influenza Vaccine – United States, 2021–22 Season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(29):913-9. DOI:10.15585/mmwr.mm7129a1
- Осидак Л.В., Смородинцева Е.А., Афанасьева О.И., и др. Грипп на пороге. Осельтамивир при лечении детей в возрасте 1 года и старше. *Фарматека*. 2022;29(1):44-50 [Osidak LV, Smorodintseva EA, Afanasieva OI, et al. Influenza on the threshold. Oseltamivir in the treatment of children aged 1 year or older. *Farmateka*. 2022;29(1):44-50 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateca.2022.1.44-50
- Еженедельный национальный бюллетень по гриппу и ОРВИ за 24 неделю 2022 года (13.06.22–19.06.22). Режим доступа: https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics. Ссылка активна на 01.09.2022 [Weekly national bulletin on influenza and SARS for the 24th week of 2022 (13.06.22–19.06.22). Available at: https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics. Accessed: 01.09.2022 (in Russian)].
- Грипп у взрослых: клинические рекомендации. М., 2021 [Gripp u vzroslykh: klinicheskie rekomendatsii. Moscow, 2021 (in Russian)].
- Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis*. 2019;68(10):1790. DOI:10.1093/cid/ciz044
- (WHO) WHO. Influenza (Seasonal) 2018. Available at: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)). Accessed: 01.09.2022.
- Popkin DL, Zilka S, Dimaano M, et al. Cetylpyridinium chloride (CPC) exhibits potent, rapid activity against influenza viruses in vitro and in vivo. *Pathog Immun*. 2017;2(2):253-69. DOI:10.20411/pai.v2i2.200
- Guamer J, Paddock CD, Shieh WJ, et al. Histopathologic and immunohistochemical features of fatal influenza virus infection in children during the 2003–2004 season. *Clin Infect Dis*. 2006;43:132-40.
- Nagao T, Morishima T, Kimura H, et al. Prognostic factors in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:384-9.
- Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA 2nd. The hidden burden of influenza: a review of the extrapulmonary complications of influenza infection. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017;11:372-93.
- Barnes M, Heywood AE, Mahimbo A, et al. Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case-control studies. *Heart*. 2015;101:1738-47.
- Dawood FS, Kamimoto L, D'Mello TA, et al. Children with asthma hospitalized with seasonal or pandemic influenza, 2003–2009. *Pediatrics*. 2011;128:e27-32.
- Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med*. 2018;378:345-53.
- Thompson WW, Weintraub E, Dhankhar P, et al. Estimates of US influenza-associated deaths made using four different methods. *Influenza Other Respir Viruses*. 2009;3:37-49.
- Nair H, Abdullah Brooks W, Katz M, et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011;378:1917-3.
- Molinari NA, Ortega-Sanchez IR, Messonnier ML, et al. The annual impact of seasonal influenza in the US: measuring disease burden and costs. *Vaccine*. 2007;25(27):S086-96. DOI:10.1016/j.vaccine.2007.03.046
- Centers for Disease Control and Prevention Influenza antiviral medications: summary for clinicians. Available at: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>. Accessed: 01.09.2022.
- Villani L, D'Ambrosio F, Ricciardi R, et al. Seasonal influenza in children: Costs for the health system and society in Europe. *Influenza Other Respir Viruses*. 2021;16(5):820-31. DOI:10.1111/irv.12991
- European Centre for Disease Prevention and Control. Factsheet about seasonal influenza. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/facts/factsheet>. Accessed: 01.09.2022.
- Uyeki TM, Hui DS, Zambon M, et al. Influenza. *Lancet*. 2022;400(10353):693-706. DOI:10.1016/S0140-6736(22)00982-5
- Pan M, Gao R, Lv Q, et al. Human infection with a novel, highly pathogenic avian influenza A (H5N6) virus: Virological and clinical findings. *J Infect*. 2016;72:52-9. DOI:10.1016/j.jinf.2015.06.009
- Zhu W, Li X, Dong J, et al. Epidemiologic, clinical, and genetic characteristics of human infections with influenza A(H5N6) viruses, China. *Emerg Infect Dis*. 2022;28(7):1332-44. DOI:10.3201/eid2807.212482
- Lu PJ, Santibanez TA, Williams WW, et al. Surveillance of influenza vaccination coverage—United States, 2007–08 through 2011–12 influenza seasons. *MMWR Surveill Summ*. 2013;62(4):1-28.
- Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines. *MMWR Recomm Rep*. 2016;65(5):1-54. DOI:10.15585/mmwr.mm6505a1
- Lakdawala SS, Jayaraman A, Halpin RA, et al. The soft palate is an important site of adaptation for transmissible influenza viruses. *Nature*. 2015;526:122-5. DOI:10.1038/nature15379
- Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Шевчик Е.А., Топоркова Л.А. Эффективность топических препаратов в лечении больных острыми воспалительными заболеваниями глотки. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(6):112-7 [Svistushkin VM, Nikiforova GN, Shevchik EA, Toporkova LA. Efficacy of topical drugs in the treatment of patients with acute inflammatory diseases of the pharynx. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2019;84(6):112-7 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorino20198406112
- Morokutti-Kurz M, Graf C, Prieschl-Grassauer E. Amylmetacresol/2,4-dichlorobenzyl alcohol, hexylresorcinol, or carrageenan lozenges as active treatments for sore throat. *Int J Gen Med*. 2017;10:53-60.
- Mukherjee PK, Esper F, Buchheit K, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to assess the safety and effectiveness of a novel dual-action oral topical formulation against upper respiratory infections. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):74. DOI:10.1186/s12879-016-2177-8
- Eduardo FP, Corrêa L, Heller D, et al. Salivary SARS-CoV-2 load reduction with mouthwash use: A randomized pilot clinical trial. *Heliyon*. 2021;7(6):e07346. DOI:10.1016/j.heliyon.2021.e07346
- Seneviratne C, Balan P, Kwan KK, Udawatte NS. Efficacy of commercial mouth-rinses on SARS-CoV-2 viral load in saliva: randomized control trial in Singapore Chaminda. *Infection*. 2020;1-7. DOI:10.1007/s15010-020-01563-9
- Carrouel F, Gonçalves LS, Conte MP, et al. J Antiviral Activity of Reagents in Mouth Rinses against SARS-CoV-2. *Dent Res*. 2021;100(2):124-32. DOI:10.1177/0022034520967933
- Baker N, Williams AJ, Tropsha A, Ekins S. Repurposing Quaternary Ammonium Compounds as Potential Treatments for COVID-19. *Pharm Res*. 2020;37(6):104. DOI:10.1007/s11095-020-02842-8
- Steyer A, Marušić M, Kolenc M, Triglav T. A Throat Lozenge with Fixed Combination of Cetylpyridinium Chloride and Benzydamine Hydrochloride Has Direct Virucidal Effect on SARS-CoV-2. *COVID*. 2021;1(2):435-46.
- Association BIBR. Toxicity Profile for Cetylpyridinium chloride 2005. Available at: <http://www.bibra-information.co.uk/downloads/toxicity-profile-for-cetylpyridinium-chloride-2005/>. Accessed: 01.09.2022.
- Pitten FA, Kramer A. Efficacy of cetylpyridinium chloride used as oropharyngeal antiseptic. *Arzneimittelforschung*. 2001;51(7):S88-95. DOI:10.1055/s-0031-1300084
- Russell AD. Bacterial spores and chemical sporicidal agents. *Clin Microbiol Rev*. 1990;3:99-119.
- Mao X, Auer DL, Buchalla W, et al. Cetylpyridinium Chloride: Mechanism of Action, Antimicrobial Efficacy in Biofilms, and Potential Risks of Resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(8):e00576-20. DOI:10.1128/AAC.00576-20
- Serrano J, Escobedo M, Roldan S, et al. Efficacy of adjunctive anti-plaque chemical agents in managing gingivitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2015;42(Suppl. 16):S106-38. DOI:10.1111/jcpe.12331
- Raut P, Weller SR, Obeng B, et al. Hess Cetylpyridinium chloride (CPC) reduces zebrafish mortality from influenza infection: Super-resolution microscopy reveals CPC interference with multiple protein interactions with phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate in immune function. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2022;440:115913. DOI:10.1016/j.taap.2022.115913
- Seo HW, Seo JP, Cho Y, et al. Cetylpyridinium chloride interaction with the hepatitis B virus core protein inhibits capsid assembly. *Virus Res*. 2019;263:102-11.
- Koch-Heier J, Hoffmann H, Schindler M, et al. Inactivation of SARS-CoV-2 through Treatment with the Mouth Rinsing Solutions ViruProX® and BacterX® Pro. *Microorganisms*. 2021;9(3):521.
- Gilbert P, Moore LE. Cationic antiseptics: diversity of action under a common epithet. *J Appl Microbiol*. 2005;99(4):703-15. DOI:10.1111/j.1365-2672.2005.02664.x
- Muñoz-Basagoiti J, Perez-Zsolt D, León R, et al. Mouthwashes with CPC reduce the infectivity of SARS-CoV-2 variants in vitro. *J Dent Res*. 2021;100(11):1265-72. DOI:10.1177/00220345211029269
- Alvarez DM, Duarte LF, Corrales N, et al. Cetylpyridinium chloride blocks herpes simplex virus replication in gingival fibroblasts. *Antivir Res*. 2020;179:104818.
- Славский А.Н., Мейтель И.Ю. Боль в горле: обоснование оптимального выбора препарата. *Медицинский совет*. 2016;18:128-32 [Slavsky AN, Meytel IY. Sore throat: justification of the optimal drug selection. *Meditsinskiy sovet*. 2016;18:128-32 (in Russian)].
- Steyer A, Mikuletić T, Cerar Kišek T, Triglav T. Virucidal Efficacy of Lozenges with a Fixed-dose Combination of Cetylpyridinium Chloride and Benzydamine Hydrochloride Against Influenza A Virus. *Med Razgl*. 2022;61(1):121-30.

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.09.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.10.2022



OMNIDOCTOR.RU