



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1923 году

ТОМ 85
№11. 2013



Медиа Сфера

Современные принципы химиопрофилактики острых респираторных вирусных инфекций

А.А. ШУЛЬДЯКОВ, Е.П. ЛЯПИНА, В.И. КУЗНЕЦОВ

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России

Current principles in the chemoprophylaxis of acute respiratory viral infections

A.A. SHULDYAKOV, E.P. LYAPINA, V.I. KUZNETSOV

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia

Резюме

Целью исследования. Оценка профилактической эффективности отечественного противовирусного препарата ингавирина (витаглутам) в эпидемиологических очагах в период подъема заболеваемости острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ).

Материалы и методы. Обследовали 400 мужчин и женщин в возрасте от 18 до 65 лет из эпидемических очагов ОРВИ, находившихся в тесном ежедневном контакте с больными, диагноз у которых подтвержден лабораторно. В целях профилактики 200 человек получали ингавирин (90 мг внутрь по 1 капсуле 1 раз в сутки в течение 7 дней), 200 пациентов — плацебо по той же схеме. Для оценки эффективности профилактики ОРВИ рассчитывали индекс и коэффициент эффективности, определяли относительный риск развития заболевания. Проведен фармакоэкономический анализ.

Результаты. Доказано, что применение ингавирина, капсулы 90 мг (ОАО «Валента Фарм», Россия), приводит к снижению заболеваемости среди контактных лиц на 63% и уменьшению риска развития ОРВИ в 2,7 раза. При развитии ОРВИ у контактных лиц, принимавших ингавирин, отмечается уменьшение продолжительности периода лихорадки на 1 сут и более легкое течение респираторного заболевания.

Заключение. Ингавирин соответствует всем требованиям, предъявляемым к современным препаратам неспецифической профилактики ОРВИ в период подъема заболеваемости. Он оказывает выраженное защитное действие и обладает широким спектром активности, имеет низкую токсичность и высокую безопасность, а также удобен в применении, что позволяет рекомендовать его для экстренной внутриочаговой профилактики в период подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ у взрослых.

Ключевые слова: химиопрофилактика респираторных заболеваний, экстренная профилактика, ингавирин.

Aim. To evaluate the preventive efficacy of the Russian antiviral drug ingavirin (vitaglutam) in the epidemiological foci with the peak incidence of acute respiratory viral infections (ARVI).

Subjects and methods. Four hundred men and women aged 18 to 65 years from the epidemic foci of ARVI who had been in close daily contact with the patients whose diagnosis was verified by laboratory tests were examined. Two hundred persons received prophylaxis with ingavirin (a 90-mg oral capsule once daily for 7 days) and 200 took placebo according to the same scheme. The efficiency index and coefficient were calculated and the relative risk of the disease was estimated to evaluate the efficiency of ARVI prevention. A pharmacoeconomic analysis was made.

Results. There is evidence that the administration of 90-mg ingavirin capsules (OAO «Valenta Farm», Russia) caused a reduction in morbidity rates among those who had been in contact by 63% and in the risk of ARVI by 2.7 times. There was a reduction in the duration of fever by one day and a milder course of respiratory disease in the ingavirin-treated contact persons who developed ARVI.

Conclusion. Ingavirin meets all requirements for current drugs for the nonspecific prevention of ARVI at the peak of its incidence. It has a pronounced protective effect and broad-spectrum activity, low toxicity and high safety, which allows it to be recommended for the emergency intrafocal prevention at the peak of the incidence of influenza and ARVI in adults.

Key words: chemoprophylaxis of respiratory diseases, emergency prophylaxis, Ingavirin.

ДИ — доверительный интервал
ИФА — иммунофлюоресцентный анализ
ИФН — интерферон
ИЭ — индекс эффективности
КЭ — коэффициент эффективности

ОР — относительный риск
ОРВЗ — острые респираторные вирусные заболевания
ОРВИ — острые респираторные вирусные инфекции
ПЦР — полимеразная цепная реакция

«Легче предупредить заболевание, чем его лечить» — этот известный постулат как нельзя актуален для гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), которые, являясь самыми массовыми инфекционными заболеваниями человека, до сих пор наносят ощутимый социально-экономический ущерб государствам с любым

уровнем экономического развития. Прежде всего это относится к гриппу, при котором риск развития осложнений и летального исхода наиболее высок. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в период эпидемии регистрируется 3–5 млн случаев тяжелого течения болезни и 250–500 тыс. случаев смерти. Эти циф-

ры значительно увеличиваются во время пандемий [1]. В период с апреля 2009 г. по август 2010 г. во всем мире зарегистрировано 18 500 смертельных случаев в результате пандемии гриппа А(Н1N1)pdm09, подтвержденных результатами лабораторных анализов. Однако, как показало исследование, проведенное F. Dawood и соавт. [2], смертность в результате респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с пандемией гриппа А(Н1N1)pdm09, в 15 раз превысила официальные данные.

Тяжелые осложнения могут вызывать и другие возбудители острых респираторных вирусных заболеваний (ОРВЗ), которых насчитывается более 200 видов. Наиболее распространенные из них — вирусы парагриппа, аденовирусы, риновирусы, респираторно-синцитиальные вирусы и др., составляют до 80% в структуре ОРВЗ [3, 4]. Спектр возбудителей респираторных заболеваний постоянно расширяется за счет идентификации новых патогенов. Так, в последние годы доказана этиологическая роль в развитии ОРВЗ метапневмовирусов и бокавирусов [4–7].

В большинстве случаев поражаются верхние дыхательные пути, однако патологический процесс может распространяться и на нижние отделы дыхательных путей, особенно у детей младшего возраста, а также при определенных эпидемиологических условиях. Риск развития осложнений и неблагоприятных исходов гриппа и ОРВЗ зависит от многих причин и многократно повышен у детей младше 5 лет и взрослых старше 65 лет, при наличии очагов хронической инфекции, сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний, хронических заболеваний органов дыхания, иммунодефицитов различной этиологии [8–13]. Именно для этих групп населения защита от инфицирования наиболее актуальна.

Существует несколько видов профилактики респираторных инфекций: специфическая (противогриппозные вакцины), неспецифическая нелекарственная (противоэпидемические мероприятия), неспецифическая лекарственная (этиотропные средства, химиопрепараты, препараты интерферона и его индукторы).

Несмотря на успехи, достигнутые в разработке противогриппозных вакцин, обладающих высокой иммуногенностью и способных снизить заболеваемость гриппом среди как вакцинированных, так и не привитых, с отсутствием тяжелых осложнений у привитых [14], существует ряд обстоятельств, существенно влияющих на эффективность данного вида профилактики ОРВИ. К ним относятся:

- возможность несоответствия антигенных свойств вакцин современным эпидемическим штаммам вируса гриппа;
- невозможность обеспечения оптимальных сроков вакцинации и охвата населения прививками;
- невозможность решать проблему заболеваемости ОРВИ негриппозной этиологии с помощью противогриппозных вакцин.

К неутешительным выводам пришла группа исследователей, проводивших метаанализ исследований по оцен-

ке эффективности и действенности вакцин против гриппа, разрешенных к применению в США [15]. Показано, что противогриппозные вакцины способны обеспечить средний уровень профилактики вирусологически подтвержденного гриппа, однако в некоторые сезоны защита от вируса значительно снижена либо полностью отсутствует. Сведения об уровне профилактики гриппа у взрослых в возрасте 65 лет и старше отсутствуют.

Для постэкспозиционной профилактики гриппа могут использоваться этиотропные препараты, относящиеся к блокаторам ионного канала белка М2 (амантадин и ремантадин) и ингибиторам нейраминидазы (осельтамивир и занамивир) [16–19], однако наличие побочных эффектов, узкий спектр действия и быстрое развитие резистентности значительно ограничивает их применение для профилактики ОРВИ [8, 20, 21].

С учетом роли естественного иммунитета в защите от респираторных вирусов представляется перспективным использование препаратов, влияющих на систему интерферона — ИФН (препараты ИФН и его индукторы). В России препараты ИФН и иммуномодуляторы широко используются для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ [19, 22–24], однако доказательств их безопасности и эффективности пока недостаточно.

Несмотря на существующие возможности профилактики, респираторные инфекции продолжают оставаться плохо контролируемыми заболеваниями, а задача создания эффективных и безопасных средств защиты — актуальной.

С октября 2010 г. по апрель 2011 г., т.е. в период подъема заболеваемости проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности препарата ингавирин, капсулы 90 мг (ОАО «Валента Фарм», Россия), для экстренной внутриочаговой профилактики гриппа и ОРВИ у взрослых с участием 400 пациентов.

Активный компонент препарата ингавирин является низкомолекулярным соединением, аналогом природного пептидоамиона, выделенного из нервной ткани морского моллюска *Aplysia californica* (синтезирован в Московской государственной академии тонкой химической промышленности им. М.В. Ломоносова). Препарат разрешен к применению с 2008 г.

В проведенных доклинических исследованиях показаны его эффективность в отношении штаммов вируса гриппа А (А/Н1N1, А(Н1N1)pdm09, А/Н3N2, А/Н5N1), гриппа В, аденовирусной инфекции, парагриппа и других ОРВИ [25–31], а также терапевтическая эффективность у госпитализированных больных гриппом и ОРВЗ [32–34]. В экспериментальных исследованиях продемонстрировано профилактическое действие ингавирина в отношении гриппа А, в том числе как средства для экстренной профилактики гриппозной инфекции [35].

Целью настоящего исследования явилось изучение профилактической эффективности отечественного противовирусного препарата ингавирина в эпидемиологических очагах в период подъема заболеваемости.

Сведения об авторах:

Шульдяков Андрей Анатольевич — проф., зав. каф. инфекционных болезней

Кузнецов Владимир Иванович — д.м.н., доц. каф. инфекционных болезней

Контактная информация:

Ляпина Елена Павловна — д.м.н., проф. каф. инфекционных болезней; тел.: +7(845)220-1809; e-mail: LMN_SON@rambler.ru

Материалы и методы

Исследование проводилось в 2 исследовательских центрах. В первом центре в исследование включены 100 человек, во втором — 300. В исследование включали мужчин и женщин в возрасте от 18 до 65 лет. По возрастному и половому составу выборки по двум центрам были сопоставимы.

Всего скринингу подверглись 406 человек. После того, как 2 пациента отказались от участия в исследовании и 4 были исключены как не соответствующие критериям включения, остались 400 (227 женщин и 173 мужчин в возрасте от 18 до 59 лет (21,9±3,0 года)).

В исследование включили лиц из эпидемических очагов ОРВИ — из общежитий ($n=13$), студенческих групп ($n=28$), семей ($n=2$), находившихся в тесном ежедневном контакте с источником инфекции, диагноз у которых был подтвержден лабораторно с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), иммунофлюоресцентного анализа (ИФА), не имеющих тяжелых, декомпенсированных или нестабильных соматических заболеваний; не принимавших в течение 3 мес до исследования препаратов ИФН и их индукторов или препаратов, оказывающих иммуномодулирующее действие; не вакцинированных от гриппа в течение года до исследования; давших информированное согласие на участие в исследовании. Не включали в исследование беременных и женщин в период лактации. Промежуток времени от первого контакта с лицом, имеющим симптомы гриппа и ОРВИ, до начала приема исследуемого препарата или плацебо не превышал 2 сут (48 ч).

Структура ОРВИ у источников инфекции представлена на рис. 1.

Рандомизацию больных на 2 группы осуществляли с использованием генератора простых чисел статистического пакета программ SPSS 12.0 (Чикаго, Иллинойс). После рандомизации группы были сопоставимы по половому и возрастному признакам и включали по 200 человек. В 1-й группе пациенты принимали с целью профилактики ингавирин (90 мг внутрь по 1 капсуле 1 раз в сутки в течение 7 дней), во 2-й — плацебо по той же схеме. Длительность исследования составила 37 дней и состояла из 7-дневного периода приема препарата с ежедневным осмотром и 30-дневного периода наблюдения с кратностью контроля состояния пациента каждые 5 дней.

При развитии у контактного лица ОРВЗ осуществляли верификацию с использованием методов ПЦР, ИФА и в случае не-

осложненного течения проводили симптоматическую терапию (местные сосудосуживающие и антигистаминные препараты, аскорбиновая кислота, рутин). Если заболевание развивалось на фоне приема препарата, лечение не прерывали, а пациент получал полный профилактический курс. За пациентом наблюдали первые 3 дня ежедневно, затем на 5-е (± 1) и 10-е (± 2) сутки.

Для оценки эффективности профилактики ОРВИ использовали следующие показатели:

— индекс эффективности (ИЭ) — отношение заболеваемости в группе плацебо (в %) к заболеваемости в группе ингавирина (в %). Заболеваемость — отношение числа новых случаев заболевания среди контактных лиц к числу контактных лиц, подвергшихся риску возникновения заболевания на начало периода наблюдения в группе, умноженное на 100%;

— коэффициент эффективности (КЭ) — показатель защищенности препаратом (в %) по формуле:

Заболеваемость в группе плацебо — заболеваемость в группе ингавирина $\times 100\%$

Заболеваемость в группе плацебо

— относительный риск (ОР) развития ОРВЗ определяли как отношение риска развития заболевания в группе ингавирина к риску развития заболевания в группе плацебо.

Кроме того, при развитии заболевания отмечали сроки появления клинических признаков болезни и их характер, выраженность и продолжительность. Интенсивность симптомов оценивалась пациентом и исследователем по 4-балльной шкале: 0 баллов — отсутствие симптома; 1 — минимальная выраженность симптома; 2 — умеренная выраженность симптома; 3 — максимальная выраженность симптома.

Для оценки фармакоэкономических результатов профилактического приема ингавирина, в сопоставлении с другими препаратами для профилактики ОРВИ в таблетированной форме проведено маркетинговое исследование цен в аптеках Саратова на препараты амиксин, арбидол, анаферон, ремантадин, ингавирин; кроме того, учитывали курсовые дозы этих средств и их фармакоэкономическую оценку по данным других исследований [36—39].

Анализ осуществляли по соотношению стоимости профилактического курса к условному показателю эффективности препарата, который определялся как отношение ИЭ препарата сравнения (арбидол и др.) к ИЭ изучаемого препарата — ингавирина [40].

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программного пакета SPSS 12.0 (Чикаго, Иллинойс). Расчет объема выборки осуществляли с помощью компьютерной программы Win Pepi 11. Проверку статистических гипотез по результатам настоящего исследования проводили при априорном уровне значимости (α -ошибке), равном 0,05. Поправку на множественные сравнения не делали.

Результаты

В течение всего периода наблюдения в группе ингавирина заболели 15 (7,5%) из 200 человек, в то время как в группе плацебо — 32 (16%) из 200. При этом в период с 1-го по 7-й день в 1-й группе число заболевших составило 10 (5%), а во 2-й — 27 (13,5%; $p=0,003$). В более поздние сроки (с 8-го по 37-й день) число заболевших было меньше и значимо не различалось в 1-й и 2-й группах — 5 (2,6%) и 5 (2,9) соответственно.

Таким образом, и в 1-й, и во 2-й группах 78,7% контактных лиц заболели в первые 7 дней исследования (рис. 2, табл. 1).

Коэффициент эффективности (КЭ), или показатель защищенности препаратом, был наибольшим (63%) в период с 1-го по 7-й день наблюдения. В последующие дни исследования риск развития заболевания в группах значимо не различался (табл. 2).

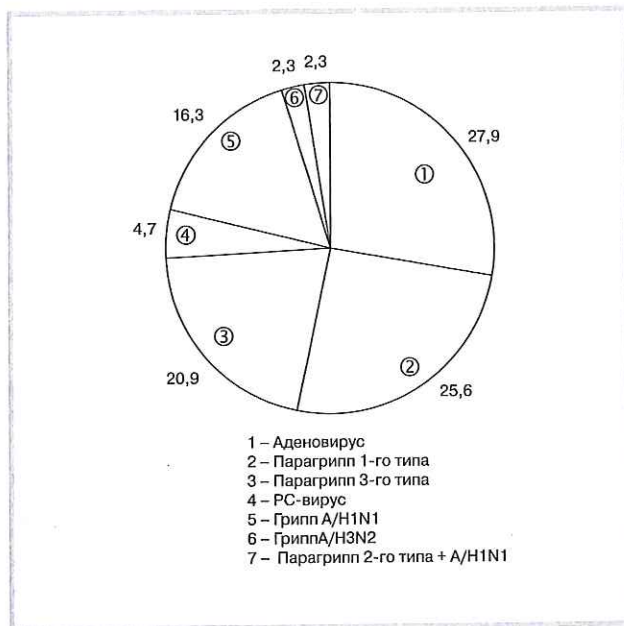


Рис. 1. Этиологическая структура ОРВИ у источников инфекции (в %).

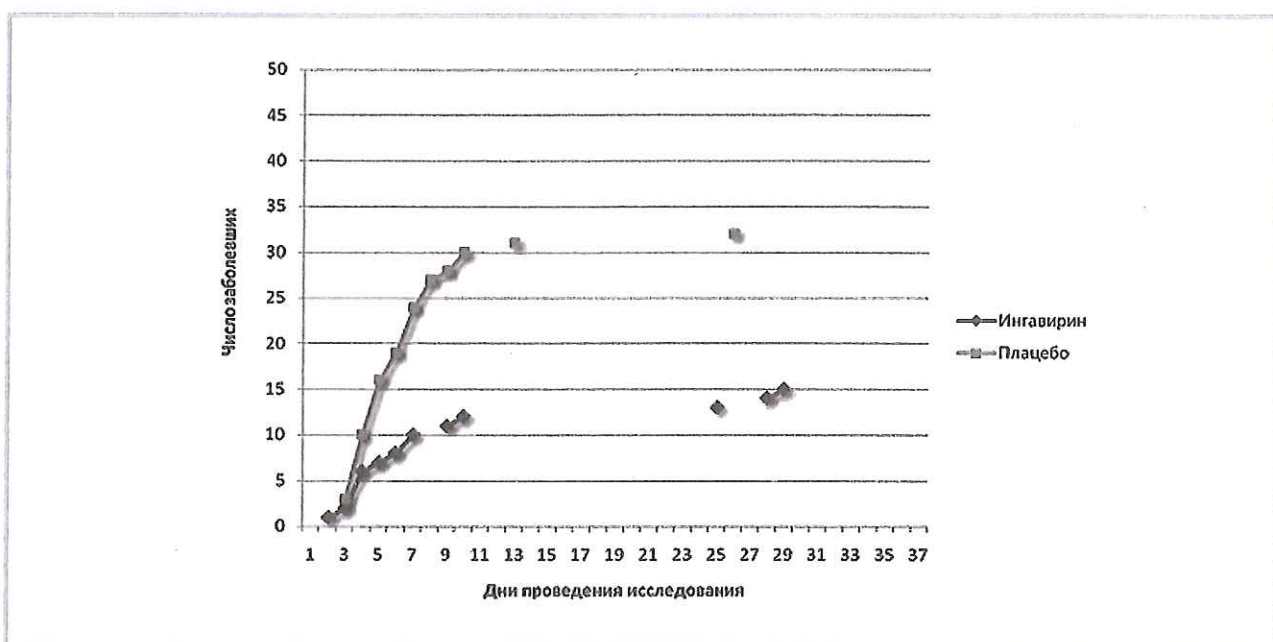


Рис. 2. Число заболевших ОРВЗ участников исследования по дням от первого приема препарата в двух сравниваемых группах по накоплению случаев (N).

Таблица 1. Эффективность профилактики ОРВИ/гриппа в сравниваемых группах по периодам со дня приема первой дозы препарата

Период со дня приема первой дозы препарата	n/N		ОР (95% ДИ)	ИЭ (95% ДИ)	p
	ингавирин	плацебо			
С 1-го по 7-й день	10/200	27/200	0,37 (от 0,18 до 0,75)	2,7 (от 1,34 до 5,43)	0,003
С 8-го по 37-й день	5/190	5/173	0,91 (от 0,27 до 3,10)	1,1 (от 0,32 до 3,73)	0,88
С 1-го по 37-й день	15/200	32/200	0,47 (от 0,22 до 0,81)	2,13 (от 1,19 до 3,82)	0,009

Примечание. Здесь и в табл. 2: n — число контактных лиц, заболевших ОРВИ/гриппом; N — число контактных лиц, подвергающихся риску заболевания ОРВИ/гриппом; ДИ — доверительный интервал.

Таблица 2. КЭ профилактики ОРВИ ингавирином

Период со дня приема первой дозы препарата	Ингавирин (n/N)	Плацебо (n/N)	КЭ, %
С 1-го по 7-й день	10/200	27/200	63
С 8-го по 37-й день	5/190	5/173	8,95
С 1-го по 37-й день	15/200	32/200	53,1

Таким образом, ингавирин за весь период наблюдения статистически значимо снизил риск развития ОРВЗ по сравнению с плацебо (ОР=0,47 при 95% ДИ от 0,22 до 0,81; $p=0,01$), ИЭ=2,13 (при 95% ДИ от 1,19 до 3,82; $p=0,01$), КЭ=53%.

Не заболевшие контактные лица закончили исследование по протоколу. У остальных (15 человек в группе ингавирина и 32 в группе плацебо) провели сравнительный анализ клинических проявлений болезни.

Лабораторное исследование выявило преобладание в структуре ОРВИ заболеваний негриппозной этиологии (табл. 3).

Во всех группах заболевание протекало в среднетяжелой форме, без осложнений. Температура тела не превышала 38 °С. Динамическое наблюдение показало, что продолжительность лихорадочного периода (температура тела, измеренная в подмышечной впадине $\geq 37,5$ °С) у пациентов 1-й группы была ограничена первыми сутками за-

Таблица 3. Этиологическая характеристика ОРВИ у заболевших контактных лиц

Характеристика	1-я группа	2-я группа	p*
Грипп А (H1N1)	1 (6,7)	1 (3,1)	0,5
Другие ОРВИ:	14 (93,3)	31 (96,9)	0,5
аденовирус	5 (33,3)	10 (31,2)	1,0
РС-вирус	1 (6,7)	2 (6,2)	1,0
парагрипп:	8 (53,3)	19 (59,4)	0,8
I типа	5 (33,3)	11 (34,4)	1,0
III типа	3 (20)	8 (25)	1,0

Примечание. Здесь и в табл. 4: данные представлены в виде абсолютного числа больных (%). * — для точного критерия Фишера. РС — респираторно-синцитиальный вирус.

болевания, в то время как у пациентов 2-й группы его продолжительность составила 2 сут (рис. 3).

Основные симптомы ОРВЗ (головная боль, ринит и фарингит) купировались у больных, получавших ингавирин, быстрее, чем в группе плацебо: на 2-е сутки головная боль у них встречалась в 2 раза реже ($p=0,038$), а на 5-е сутки ринит и фарингит в 2,3 и 2,2 раза реже ($p=0,022$ и $p=0,012$ соответственно) (табл. 4). Статистически значимо различалась средняя продолжительность головной боли в группах, которая оказалась больше у больных, не принимавших ингавирин (2,7 и 4,4 сут соответственно; $p=0,045$).

Выраженность ринита к 3-му дню и кашля к 4-му дню болезни в группе ингавирина составила $1,55 \pm 0,69$ и $1,0 \pm 0,00$ балла соответственно и была значимо меньше, чем в группе плацебо, в те же сроки ($2,12 \pm 0,77$ и $1,30 \pm 0,47$ балла; $p=0,04$ и $p=0,01$ соответственно).

На протяжении всего периода наблюдений неблагоприятных явлений, связанных с приемом препарата ингавирин, не зарегистрировано.

Сравнительный анализ фармакоэкономической эффективности препаратов для химиопрофилактики гриппа и других ОРВИ показал (табл. 5), что соотношение затра-

ты/эффективность у ингавирина для профилактики ОРВИ в период эпидемического подъема заболеваемости в организованных коллективах в 1,1–1,35 раза превышает этот показатель у наиболее часто используемых в Российской Федерации противовирусных препаратов. Наибольшей фармакоэкономической эффективностью в отношении гриппа обладает ремантадин, однако его недостатком является узконаправленный спектр действия (вирус гриппа типа А).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования доказали, что ингавирин является эффективным средством внутриочаговой профилактики ОРВИ в период подъема заболеваемости. Об этом свидетельствует снижение заболеваемости среди контактных лиц на 63% и уменьшение риска развития ОРВЗ в 2,7 раза ($ИЭ=2,7$; $ОР=0,37$) при ежедневном приеме ингавирина в течение 7 дней. Заболеваемость ОРВИ в последующие 30 дней наблюдения в группах была сопоставимой. Возможно, столь высокая защищенность контактных лиц на фоне приема ингавирина обусловлена механизмом действия препарата. Проведенные экспери-

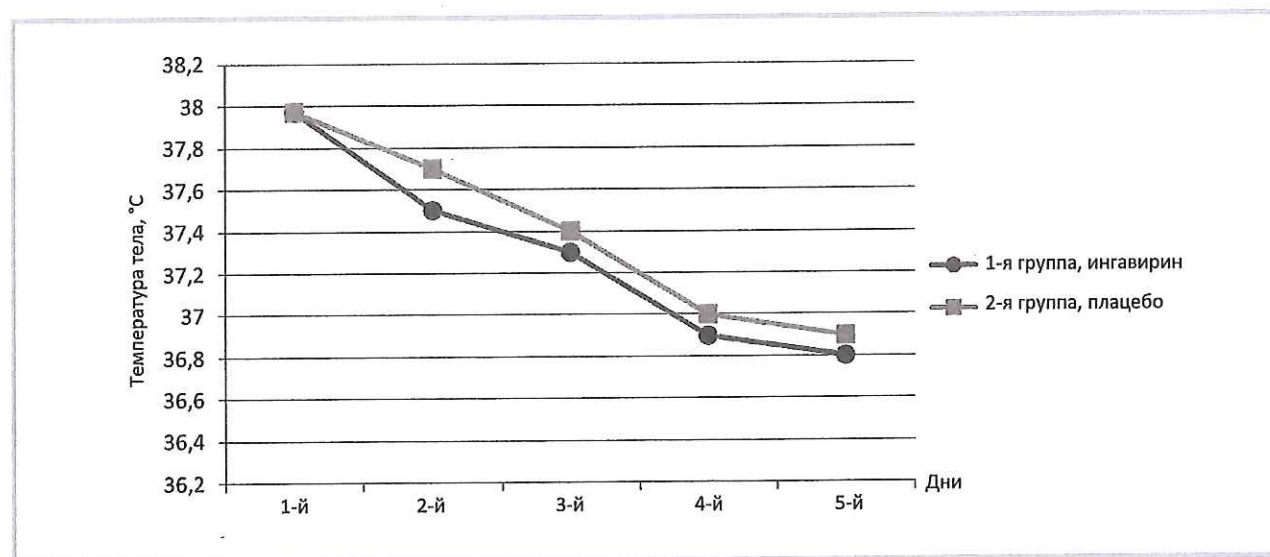


Рис. 3. Сравнительная динамика температурной реакции в исследуемых группах.

Таблица 4. Частота развития основных симптомов ОРВИ у заболевших контактных лиц

Симптом и срок от начала болезни	Группа ингавирина	Группа плацебо	<i>p</i>
Головная боль 2-е сутки	5 (33,33)	21 (65,63)	0,038*
Ринит 5-е сутки	4 (26,67)	20 (62,50)	0,022*
Фарингит 5-е сутки	5 (33,33)	23 (71,88)	0,012*

Примечание. * — для критерия χ^2 Пирсона.

Таблица 5. Фармакоэкономическая эффективность профилактического курса различных препаратов при ОРВИ

Препарат	Число таблеток на профилактический курс	Стоимость профилактического курса, руб.	ИЭ	Условный ИЭ	КЭ = стоимость профилактического курса/условный ИЭ
Ингавирин	7 (90 мг)	415	2,17	1	415
Амиксин	6 (125 мг)	595	2,3	1,06	561
Арбидол	28 (100 мг)	590	2,9	1,34	440
Анаферон	60	420	2,0	0,9	467
Ремантадин	30 (50 мг)	64 (Биохимик)	2,4	1,1	58

ментальные исследования показали, что ингавирин через нейтрализацию фактора патогенности вируса гриппа NS1, активацию синтеза белков — ингибиторов системы врожденного иммунитета — МхА белка и протеинкиназы R влияет на противовирусный статус клетки. При этом ингавирин в отличие от ИФН или их индукторов, не вводит клетки в противовирусный статус, пока не произошло инфицирование [41].

При развитии заболевания у контактных лиц, принимавших ингавирин с профилактической целью, оно протекало значительно легче, чем у тех, кто принимал плацебо. Об этом свидетельствуют меньшая продолжительность (на 1 сут) периода лихорадки и головной боли, а также значимо меньшая выраженность и продолжительность катаральных проявлений по сравнению с лицами, не принимавшими ингавирин.

Заключение

Таким образом, ингавирин соответствует всем требованиям, предъявляемым к современным препаратам неспецифической профилактики ОРВИ в период подъема заболеваемости. Он оказывает выраженное защитное действие и характеризуется широким спектром активности, имеет низкую токсичность и высокую безопасность (отсутствие побочных и нежелательных явлений), удобен в применении, при этом риск развития резистентности вирусов к препарату (с учетом новых данных о механизме действия) минимален.

Результаты проведенного исследования, выявленные преимущества ингавирина, в том числе фармакоэкономические, позволяют рекомендовать широкое использование препарата ингавирин для профилактики респираторных вирусных заболеваний у взрослых.

ЛИТЕРАТУРА

- ВОЗ. Информ бюл 2009; 211.
- Dawood F.S., Iuliano A.D., Reed C. et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 687—695.
- Синопольников А.И. Простуда. В кн.: Внебольничные инфекции дыхательных путей. М: Премьер МТ, Наш Город 2007: 131—144.
- Gwaltney J.M. Jr. The common cold. In: Mandell G.L., Bennet J.F., Dolin R. (eds). Principles and practice of infectious diseases, 5th edn. Philadelphia: Churchill Livingstone 2000: 651—665.
- Allander T., Taani M.T., Bjerkner A. et al. Cloning of human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 12891—12896.
- Van den Hoogen B.G., de Long J.C., Groen J. et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nature Med* 2001; 7: 719—724.
- Hamelin M.E., Abed Y., Boivin G. Human metapneumovirus: a new player among respiratory viruses. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 983—390.
- CDC. Deaths related to 2009 pandemic influenza A (H1N1) among American Indian/Alaska Natives — 12 states, 2009. *MMWR* 2009; 58: 1341—1344.
- Jain S., Kamimoto L., Bramley A.M. et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April—June 2009. *N Engl J Med* 2009; 361: 1935—1944.
- Louie J.K., Acosta M., Winter K. et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA* 2009; 302: 1896—1902.
- Morgan O.W., Bramley A., Fowlkes A. et al. Morbid obesity as a risk factor for hospitalization and death due to 2009 pandemic influenza A(H1N1) disease. *PLoS ONE* 2010; 5: e9694.

ГРОЗА ГРИППА И ОРВИ



- ИННОВАЦИОННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ БОРЬБЫ С ВИРУСАМИ ГРИППА И ОРВИ
- УНИКАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ
- УДОБНАЯ СХЕМА ПРИЁМА
- ВЫСОКИЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

Реклама

ОАО «Валента Фармацевтика», Рег. № ЛСР-006330/08

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

12. *Thompson W.W., Shay D.K., Weintraub E. et al.* Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003; 289: 179—186.
13. *Thompson W.W., Shay D.K., Weintraub E. et al.* Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004; 292: 1333—1340.
14. CDC. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR* 2010; 59: 8.
15. *Osterholm M.T., Kelley N.S., Sommer A. et al.* Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 36—44.
16. *Bautista E., Chotpitayasunondh T., Gao Z. et al.* Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010; 362: 1708—1719.
17. CDC. Updated interim recommendations for the use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009—10 season. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2009. Available at <http://www.cdc.gov/H1N1flu/recommendations.htm>.
18. *Harper S.A., Bradley J.S., Englund J.A. et al.* Seasonal influenza in adults and children — diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1003—1032.
19. *Ушколова А.В.* Противовирусные средства для профилактики гриппа и других респираторных инфекций. *Трудный пациент* 2006; 1: 10—13.
20. CDC. FluView: week ending May 20, 2010. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2010. Available at <http://www.cdc.gov/flu/weekly>. Accessed December 16, 2010.
21. CDC. Oseltamivir-resistant 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in two summer campers receiving prophylaxis — North Carolina, 2009. *MMWR* 2009; 58: 969—972.
22. *Каира А.Н., Юценко Г.В., Ахмадулина Р.Р., Черкасова Н.А.* Неспецифическая профилактика гриппа и острых респираторных вирусных инфекций препаратом Анаферон на территории Московской области. *Инфекц бол* 2005; 3: 64—67.
23. *Ленева И.А., Гуськова Т.А.* Арбидол — эффективный препарат для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ: обзор результатов клинических исследований. *Рус мед журн* 2008; 29: 1972—1976.
24. *Лыткина И.Н., Малышев Н.А.* Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения. *Леч врач* 2010; 10: 66—69.
25. *Зарубаев В.В., Слита А.В., Сироткин А.К. и др.* Экспериментальное изучение противовирусной активности Ингавирина в отношении аденовируса человека. *Антибиотики и химиотер* 2010; 55: 9—10, 19—24.
26. *Зарубаев В.В., Кривицкая В.З., Небольсин В.Е. и др.* Экспериментальное изучение противовирусной активности Ингавирина в отношении вируса парагриппа человека. *Антибиотики и химиотер* 2010; 7—8: 13—16.
27. *Логинова С.Я., Борисевич С.В., Лыков М.В. и др.* Изучение активности Ингавирина *in vitro* в отношении «мексиканского» пандемического подтипа H1N1 вируса гриппа А, штаммы A/California/04/2009 и A/California/07/2009. *Антибиотики и химиотер* 2009; 3—4: 15—17.
28. *Логинова С.Я., Борисевич С.В., Максимов В.А. и др.* Изучение лечебной эффективности нового отечественного препарата Ингавирин в отношении возбудителя гриппа А (H3N2). *Антибиотики и химиотер* 2008; 7—8: 27—30.
29. *Логинова С.Я., Борисевич С.В., Максимов В.А. и др.* Изучение эффективности Ингавирина *in vitro* в отношении возбудителя аденовирусной инфекции. *Антибиотики и химиотер* 2009; 7—8: 16—18.
30. *Логинова С.Я., Борисевич С.В., Шукина В.Н. и др.* Изучение противовирусной активности Ингавирина в отношении возбудителя «мексиканского» пандемического гриппа А/H1N1/2009 *in vitro* и *in vivo*. *Антибиотики и химиотер* 2010; 11—12: 17—21.
31. *Логинова С.Я., Борисевич С.В., Семенова И.В. и др.* Изучение противовирусной эффективности Ингавирина в отношении возбудителя гриппа А(H3N2) в культуре клеток *in vitro*. *Антибиотики и химиотер* 2009; 9—10: 23—26.
32. *Колобухина Л.В., Малышев Н.А., Меркулова Л.Н. и др.* Эффективность Ингавирина в лечении гриппа у взрослых. *Тер арх* 2009; 3: 54—57.
33. *Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Григорян С.С. и др.* Эффективность и безопасность препарата Ингавирин в лечении гриппа и других ОРВИ у взрослых. *Справочник поликлинического врача* 2010; 9: 1—6.
34. *Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Щелканов М.Ю. и др.* Пандемический грипп в России: отличительные особенности клинического течения и отсутствие ранней этиотропной терапии как фактор риска развития тяжелых форм заболевания. *Тер арх* 2011; 8: 12.
35. *Логинова С.Я., Борисевич С.В., Максимов В.А. и др.* Изучение профилактической эффективности нового отечественного препарата Ингавирин в отношении возбудителя гриппа А (H3N2). *Антибиотики и химиотер* 2008; 11—12: 19—21.
36. *Белосуев Ю.Б., Карнов О.И., Леонова М.В.* Клинико-экономическая оценка средств, применяемых для профилактики и лечения ОРВИ. *Качественная клин практ* 2002; 5: 46—48.
37. *Ершов Ф.И.* Возможна ли рациональная фармакотерапия гриппа и других ОРВИ? *Инфекция и антимикробная тер* 2003; 6: 3—9.
38. *Зупанец И.А., Немченко А.С.* Сравнительный фармакоэкономический анализ ОТС-препаратов для симптоматического лечения ОРВИ и гриппа. *Провизор* 2002; 23: 5—8.
39. *Карнов О.И., Зайцев А.А.* Клиническая фармакология основных средств для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа. СПб 2005; 24.
40. *Шульдякова О.Г.* Клинико-иммунологическая и профилактическая эффективность циклоферона в отношении острых респираторных вирусных инфекций в организованных коллективах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов 2007; 23.
41. *Kuznetsova I., Egorov A., Aschacher T. et al.* Novel antiviral drug ingavirin restores the cellular antiviral response in influenza A virus infection and enhances viral clearance in ferrets. *Матер. Европейской конф. по гриппу. Германия, Мюнстер; 2—4 сентября 2012 г.* P. 124.

Поступила 12.09.2013