

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



4'2012

Современная модель врача-пульмонолога
Использование бронхоальвеолярного лаважа в диагностике интерстициальных
заболеваний легких: клинические рекомендации АТО

А.А.Шульдяков¹, Е.П.Ляпина¹, В.И.Кузнецов¹, М.К.Ерофеева², М.Г.Позднякова², В.Л.Максакова²,
О.С.Котова², С.Е.Шелехова², Ж.В.Бузицкая², И.В.Амосова², А.Ю.Гиль³

Клинико-эпидемиологическая эффективность противовирусного препарата Ингавирин®

1 – ГБОУ ВПО "Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского" Минздравсоцразвития России: 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112;

2 – ФГБУ "НИИ гриппа" Минздравсоцразвития России: 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 15 / 17;

3 – ГОУ ВПО "Первый Московский государственный медицинский университет": 119021, Москва, Зубовский бульвар, 37 / 1

A.A.Shuldyakov, E.P.Lyapina, V.I.Kuznetsov, M.K.Erofeeva, M.G.Pozdnyakova, V.L.Maksakova, O.S.Kotova, S.E.Shelekhova, Zh.V.Buzitskaya, I.V.Amosova, A.Yu.Gil

Clinical and epidemiological efficacy of antiviral drug Ingavirin

Summary

A randomized double-blind placebo controlled trial of efficacy and safety of Ingavirin (capsules, 90 mg, Valenta Pharm, Russia) administered for urgent intrafocal prevention of the disease during breaks of influenza and other acute respiratory viral infections (ARVI) in adults. The results have shown that Ingavirin is effective for intrafocal prevention of ARVI in healthy subjects in an epidemic focus. Seven-day course of the drug significantly decreased morbidity among exposed subjects by 63 % and a risk of ARVI 2.7 times; the efficacy index 2.7; relative risk 0.37. In patients developed ARVI after preventive treatment with Ingavirin, the duration of fever was 1 day shorter and the course of ARVI was milder. Ingavirin effectively prevented exposed subjects from ARVI in an epidemic focus and was active against a wide spectrum of influenza and other respiratory viruses (adenovirus, parainfluenza virus).

Key words: respiratory viral infections, urgent prevention.

Резюме

Было проведено двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности препарата Ингавирин®, капсулы 90 мг (ОАО "Валента Фарм", Россия) для экстренной внутриочаговой профилактики в период подъема заболеваемости гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) у взрослых. Результаты исследования свидетельствуют о том, что противовирусный препарат Ингавирин® является эффективным средством внутриочаговой профилактики острых респираторных вирусных заболеваний (ОРВЗ) среди контактных лиц в эпидемическом очаге. При ежедневном приеме в течение 7 дней препарат достоверно снижает заболеваемость среди контактных лиц на 63 % и уменьшает риск развития ОРВЗ в 2,7 раза (индекс эффективности – 2,7; относительный риск – 0,37). У заболевших контактных лиц, принимавших в качестве профилактического средства Ингавирин®, продолжительность периода лихорадки была на сутки короче, наблюдалось более легкое течение ОРВЗ. Препарат эффективно защищает контактных лиц от заболевания в очаге инфекции, обладает широким спектром активности в отношении вирусов гриппа и эпидемически наиболее значимых ОРВИ негриппозной этиологии (аденовирус, вирус парагриппа).

Ключевые слова: Ингавирин®, респираторная вирусная инфекция, экстренная профилактика.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), включая грипп, продолжают оставаться актуальной медицинской и социально-экономической проблемой. Воздушно-капельный механизм передачи обуславливает их повсеместное распространение и высокую интенсивность эпидемического процесса. Эта группа инфекций наносит огромный ущерб здоровью населения и экономике стран. За эпидемический период заболевает до 20 % населения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в период эпидемий регистрируется 3–5 млн случаев тяжелой болезни и 250 000–500 000 случаев смерти.

Число больных с тяжелыми и осложненными формами гриппа значительно возрастает в период пандемий [1]. В период пандемии 2009 г. по официальной информации ВОЗ, Американского (CDC) и Европейского (ECDC) центров контроля заболеваний, количество лабораторно подтвержденных летальных случаев в мире составило более 16,9 тыс. В России, по данным официальной статистики (форма государственного статистического наблюдения № 1 "Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях"), за период пандемии (октябрь–

декабрь 2009 г.) острыми респираторными вирусными заболеваниями (ОРВЗ) переболели 13,26 млн человек (4,09 % от общей численности населения), что на 5,82 млн больше, чем за аналогичный период 2008 г. В структуре лабораторно подтвержденных случаев гриппа А / H1N1 / 09 в РФ взрослое население составило 60,5 %, при этом наибольшее количество заболевших взрослых было в возрасте 18–39 лет (44,2 % от лабораторно подтвержденных случаев). Среди заболевших детей преобладали школьники в возрасте 7–14 лет (17,2 %) и подростки 15–17 лет (8,7 %) [2].

ОРВЗ негриппозной этиологии могут быть обусловлены большим числом (около 200) вирусов, среди которых ведущее значение имеют рино- и аденовирусы, вирусы парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус. В течение последних лет были идентифицированы новые, ранее неизвестные, возбудители респираторных инфекций, к числу которых относятся метапневмовирус и бокавирус человека [3–5]. Эти инфекции распространены повсеместно, спорадические случаи регистрируются в течение всего года с подъемом заболеваемости в осенне-весенний пери-

од. Тропизм вирусов к различным отделам респираторного тракта обуславливает особенности и тяжесть клинических проявлений и нередко развитие жизнеугрожающих осложнений [6–9]. На тяжесть течения ОРВИ влияет множество факторов: генетическая и антигенная характеристика возбудителя, хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, сахарный диабет, ожирение, онкологические и другие заболевания. К группами риска тяжелого течения и развития осложнений болезни относятся дети в возрасте до 5 лет и беременные женщины. В качестве особо уязвимой группы необходимо рассматривать пациентов с крайне ослабленным иммунитетом, как высокочувствительных к инфекциям и плохо поддающихся лечению. Кроме того, у них с большей вероятностью формируется устойчивость к противовирусным препаратам [10]. Поэтому важным является проведение превентивных мероприятий с целью снижения частоты и выраженности ОРВИ, а также предотвращения вторичных осложнений у пациентов, входящих в группу риска.

Вследствие высокой изменчивости антигенной структуры циркулирующих вирусов гриппа и гетерогенности возбудителей ОРВИ, способности изменять свои свойства и патогенность эти заболевания остаются практически неконтролируемыми. Невозможность создания вакцины против большинства возбудителей вирусных инфекций диктует необходимость поиска путей профилактики и лечения этой группы заболеваний лекарственными средствами с широким спектром противовирусной активности.

Ингавирин® – отечественный противовирусный препарат, активный компонент которого является низкомолекулярным соединением, аналогом природного пептидоамина, выделенного из нервной ткани морского моллюска *Aplysia californica* (синтезирован в Московской государственной академии тонкой химической технологии им. М.В.Ломоносова). Препарат разрешен к применению с 2008 г. В эксперименте показана его эффективность в отношении штаммов вируса гриппа А (H1N1, H1N1sw1, H3N2, H5N1), гриппа В, аденовирусной инфекции, парагриппа, респираторно-синцитиальной инфекции [11–14]. Получены данные о терапевтической эффективности противовирусного препарата у госпитализированных больных гриппом, а также ОРВИ [15–17].

Целью настоящего исследования явилась оценка профилактической эффективности Ингавирин® в очагах ОРВИ в период подъема заболеваемости.

Материалы и методы

В период с октября 2010 г. по апрель 2011 г., во время эпидемического подъема заболеваемости ОРВИ было проведено двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование эффективности противовирусного препарата Ингавирин®, капсулы 90 мг (ОАО "Валента Фарм", Россия), для экстренной внутриочаговой профилактики.

Параллельное наблюдение за контрольной группой позволило дифференцировать профилактичес-

кий эффект Ингавирин® от естественного течения эпидемического процесса.

Эпидемические очаги представляли собой общежития (13 очагов), студенческие группы (28) и семьи (2). При возникновении случаев заболевания с признаками респираторной инфекции, подтвержденной вирусологическими методами (иммуноферментный анализ – ИФА, полимеразная цепная реакция – ПЦР), лица, контактировавшие с источником инфекции в очаге, включались в исследование не позднее 48 ч после контакта.

В исследовании сравнивались 2 группы контактных лиц, сформированные методом простой рандомизации с использованием генератора случайных чисел статистического пакета программ *SPSS 12.0, Chicago, Illinois*.

Период наблюдения в очагах составил 37 дней (7-дневный период приема Ингавирин® / плацебо и 30-дневный период наблюдения). Со 2-го по 7-й день исследования наблюдение проводилось ежедневно, далее – каждые 5 дней (рис. 1).

Заболевшим из числа контактных лиц, у которых в ходе исследования было подтверждено ОРВИ неосложненного течения, проводилась симптоматическая терапия (местные сосудосуживающие препараты, отхаркивающие средства, рутин, аскорбиновая кислота, глюконат кальция, антигистаминные препараты). При $t \geq 38^\circ\text{C}$ разрешался самостоятельный прием парацетамол-содержащих препаратов (однократно, внутрь). Для верификации диагноза проводилось вирусологическое исследование (ИФ, ПЦР). В случае развития симптомов ОРВИ в первые 7 дней исследования прием Ингавирин® / плацебо продолжался до окончания профилактического курса. В первые 3 дня болезни за пациентами наблюдали ежедневно, далее – на 5-е (± 1) и 10-е (± 2) сутки.

В исследование включались лица обоего пола в возрасте 18–65 лет, имеющие постоянный контакт с источником ОРВИ (с вирусологически подтвержденным диагнозом) в очаге, не позднее 48 ч с момента первого контакта, не имеющие тяжелых, декомпенсированных или нестабильных соматических заболеваний, не принимавшие интерфероны и иммуномодулирующие препараты менее чем за 3 мес. до начала исследования, не вакцинировавшиеся от гриппа или прошедшие вакцинацию от гриппа более года назад и давшие информированное согласие на участие в исследовании. Не включали в исследование беременных и женщин в период лактации.

В зависимости от вида профилактики (Ингавирин® / плацебо) были сформированы группы участников исследования. Первую группу составили пациенты, принимавшие Ингавирин® по 1 капсуле

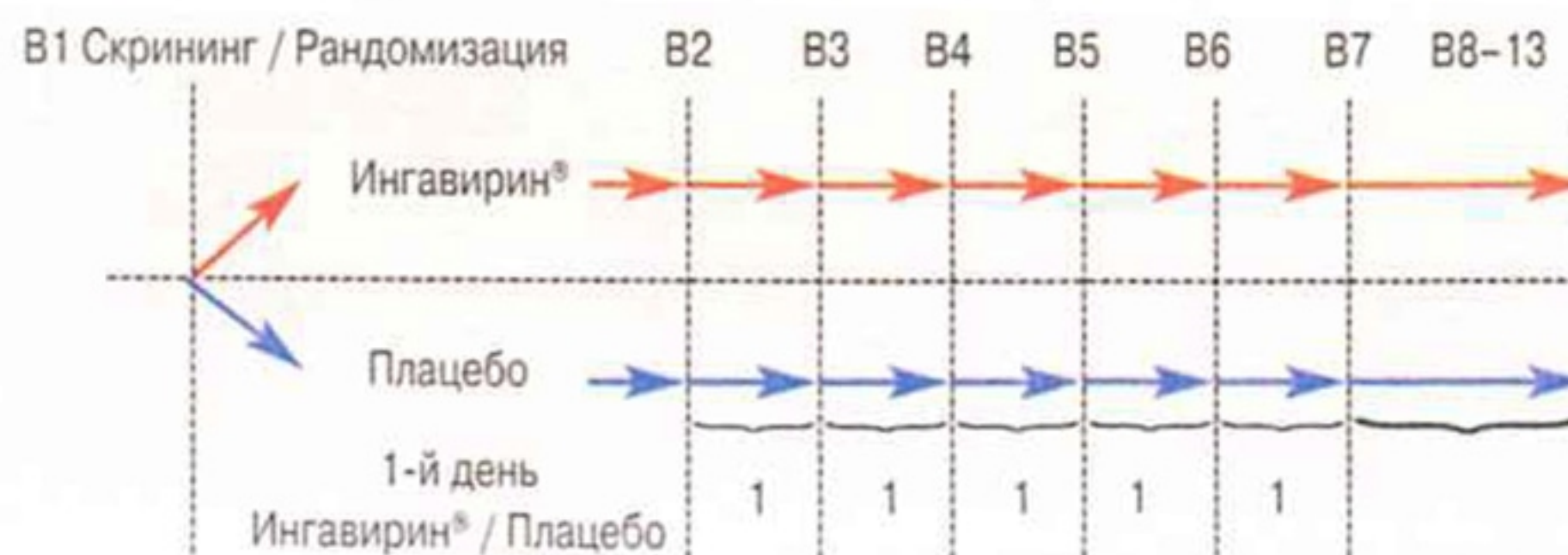


Рис. 1. Схема исследования

1 раз в день в течение 7 дней. Вторую – лица, получавшие плацебо по 1 капсуле 1 раз в день на протяжении 7 дней после включения в исследование.

Критерии эффективности

Для оценки эффективности профилактики ОРВЗ использовались:

1. Индекс эффективности (ИЭ), определяемый как соотношение заболеваемости в группе плацебо (%) к заболеваемости в группе Ингавирин® (%). Заболеваемость – отношение числа новых случаев заболевания среди контактных лиц к числу контактных лиц, находящихся под риском возникновения заболевания на начало периода наблюдения в группе, умноженное на 100 %.
2. Коэффициент эффективности (КЭ), являющийся показателем защищенности препаратом, рассчитывали по формуле:

$$\frac{\left(\frac{\text{заболеваемость в группе плацебо}}{\text{заболеваемость в группе Ингавирин®}} - \text{заболеваемость в группе плацебо} \right) \times 100 \%}{\text{заболеваемость в группе плацебо}}$$

3. Относительный риск (ОР) развития ОРВЗ определяли как отношение риска развития заболевания в группе Ингавирин® к риску развития заболевания в группе плацебо.

У заболевших контактных лиц оценивались сроки развития заболевания, продолжительность периода лихорадки, сроки нормализации температуры тела, частота встречаемости, продолжительность и выраженность симптомов интоксикации и катаральных симптомов в динамике. Выраженность 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.

Анализ и статистическая обработка данных

Расчет размера выборки основывался на предположении об ожидаемом снижении риска развития ОРВЗ в группе Ингавирин® на $\geq 50\%$ (ИЭ ≥ 2) по сравнению с плацебо (при ожидаемом уровне заболеваемости в группе плацебо 16 %). При статистической мощности 80 %, уровне α -ошибки 5 % и при условии равного размера групп в исследование было необходимо включить не менее 400 человек, которые случайным образом должны быть рандомизированы в 2 равные группы (по 200 человек).

Проверка статистических гипотез по результатам настоящего исследования проводилась при априор-

ном уровне значимости (α -ошибке), равном 0,05. Поправка на множественные сравнения не делалась.

Статистическая обработка данных производилась с использованием программного пакета SPSS 17.0 (Chicago, Illinois). Расчет объема выборки осуществлялся с помощью компьютерной программы WinPepi 11.

Результаты

Исследование проводилось в 2 исследовательских центрах. В 1-м центре количество участников составило 100 человек, во 2-м – 300, возрастной состав участников в 2 центрах не отличался. Скринингу подверглись 406 человек. Из них 2 человека отказались принимать участие в исследовании, 4 – не соответствовали критериям включения. В каждую сравниваемую группу было рандомизировано и включено по 200 участников. В исследовании приняли участие 227 женщин и 173 мужчин в возрасте от 18 до 59 лет ($21,9 \pm 3,0$).

Проведенное исследование выявило достоверные различия в количестве заболевших контактных лиц в сравниваемых группах. В период с 1-го по 7-й день в 1-й группе число заболевших составило 10 (5,0 %) человек, а во 2-й группе – 27 (13,5 %), что в 2,7 раза больше ($p = 0,003$). В течение всего периода исследования с 1-го по 37-й день в группе Ингавирин® заболели 15 человек из 200 (7,5 %), а в группе плацебо – 32 из 200 (16 %) ($p = 0,009$). В период с 8-го по 37-й день – 5 (2,6 %) и 5 (2,9 %) человек соответственно (рис. 2, табл. 1). Таким образом, 78,7 % всех случаев заболевания в 2 группах произошло в первые 7 дней исследования: 27 % ($n = 10$) в группе Ингавирин® и 73 % ($n = 27$) в группе плацебо. Незаболевшие контактные лица закончили исследование по

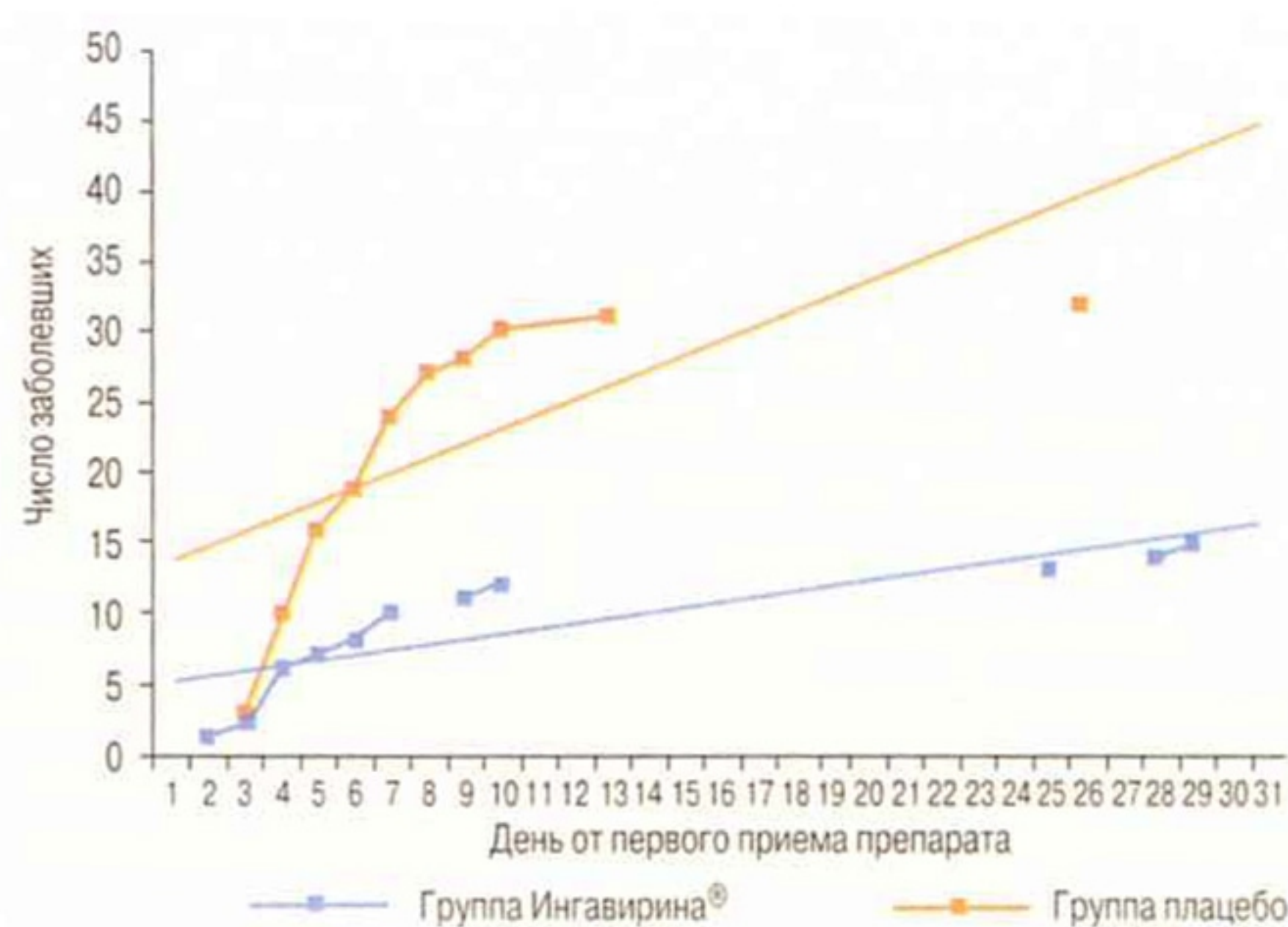


Рис. 2. Число заболевших контактных лиц в сравниваемых группах

Таблица 1
Эффективность профилактики ОРВЗ в сравниваемых группах

Период исследования, дни	n / N*		ОР** (95 % ДИ)	ИЭ*** (95 % ДИ)	p
	Ингавирин®	Плацебо			
с 1-го по 7-й	10 / 200	27 / 200	0,37 (0,18–0,75)	2,7 (1,34–5,43)	0,003
с 8-го по 37-й	5 / 190	5 / 173	0,91 (0,21–4,02)	1,1 (0,29–4,01)	0,88
с 1-го по 37-й	15 / 200	32 / 200	0,47 (0,22–0,81)	2,13 (1,19–3,82)	0,009

Примечание. * n – число контактных лиц, заболевших ОРВЗ; N – число контактных лиц, находящихся под риском возникновения ОРВЗ; ** ОР – отношение риска развития ОРВЗ в группе Ингавирин® к риску развития ОРВЗ в группе плацебо; *** ИЭ – индекс эффективности; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 2
Коэффициент эффективности профилактики ОРВИ Ингавирином*

Период исследования, дни	Ингавирин®, n / N	Плацебо, n / N	КЭ, %
с 1-го по 7-й	10 / 200	27 / 200	63,00
с 8-го по 37-й	5 / 190	5 / 173	8,95
с 1-го по 37-й	15 / 200	32 / 200	53,10

протоколу (185 человек в группе Ингавирина® и 168 человек в группе плацебо). Выбывших или исключенных после рандомизации лиц не было.

Коэффициент эффективности (КЭ), или показатель защищенности препаратом, в период с 1-го по 7-й день исследования составил 63 % (табл. 2). В период с 8-го по 37-й день наблюдалась тенденция к снижению риска развития ОРВИ в группе Ингавирина®, но она не была статистически значимой ($p = 0,88$). Показатель защищенности препаратом в этот период составил 8,95 %. За весь период наблюдения за контактными лицами (с 1-го по 37-й день) Ингавирин® статистически значимо, в сравнении с плацебо, снизил риск развития заболевания ($OR = 0,47$ ($0,22-0,81$), $p = 0,01$; $ИЭ = 2,13$ ($1,19-3,82$), $p = 0,01$), при этом показатель защищенности препаратом (КЭ) составил 53 %.

Характеристика клинических симптомов ОРВИ у заболевших контактных лиц

Эпидемический сезон 2010–2011 гг. в РФ характеризовался социркуляцией вирусов гриппа А подтипов (H1N1, H1N1swl-2009, H3N2), гриппа В, парагриппа, аденовируса и респираторно-синцитиального вируса. Активность вирусов гриппа регистрировалась с 3-й по 10-ю нед. 2011 г., а вирусов не гриппозной этиологии – в течение всего сезона подъема заболеваемости ОРВИ, начиная с 40-й нед. 2010 г. Следует отметить, что в структуре вирусов не грип-

позной этиологии преобладал вирус парагриппа. Вторым по значимости был аденовирус (данные мониторинга ОРВИ на территории РФ сотрудничающих центров ВОЗ – ФГБУ "НИИ гриппа" и ФГБУ "НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского") (информационные материалы ВОЗ, сообщение № 135 от 03.06.11) (рис. 3).

Общее число заболевших пациентов в сравниваемых группах составило 47 человек (35 женщин и 12 мужчин). В группе пациентов, получавших с целью экстренной профилактики Ингавирин®, заболели 15 человек, в группе получавших плацебо – 32. Во всех случаях заболевание имело среднетяжелое, неосложненное течение.

Вирусологический анализ показал, что грипп А / H1N1 (сезонный штамм) был выявлен у 2 заболевших. В остальных 45 случаях определена ОРВИ негриппозной этиологии (табл. 3).

У заболевших пациентов в сравниваемых группах температура тела не превышала 38,0 °С, средние значения этого показателя в 1-е сут. заболевания статистически значимо не различались и составили $37,8 \pm 0,6$ °С в группе Ингавирина® и $37,7 \pm 0,5$ °С в группе плацебо ($p = 0,827$). Лихорадочный период (температура тела, измеренная в подмышечной впадине $\geq 37,5$ °С) у пациентов 1-й группы был ограничен первыми сутками заболевания, а у пациентов 2-й группы его продолжительность составила 2 сут. (рис. 4).

Основные симптомы ОРВИ (головная боль, ринит и фарингит) в группе Ингавирина® исчезали достоверно быстрее. Уже на 2-е сут. болезни головная боль в этой группе встречалась в 2 раза реже ($p = 0,038$), а на 5-е сут. ринит и фарингит встречались соответственно в 2,3 раза и в 2,2 раза реже, по сравнению с группой плацебо ($p = 0,022$ и $p = 0,012$ соответственно) (табл. 4). Средняя продолжительность головной боли у заболевших контактных лиц в группе Ингавирина® составила 2,7 сут., что статистически

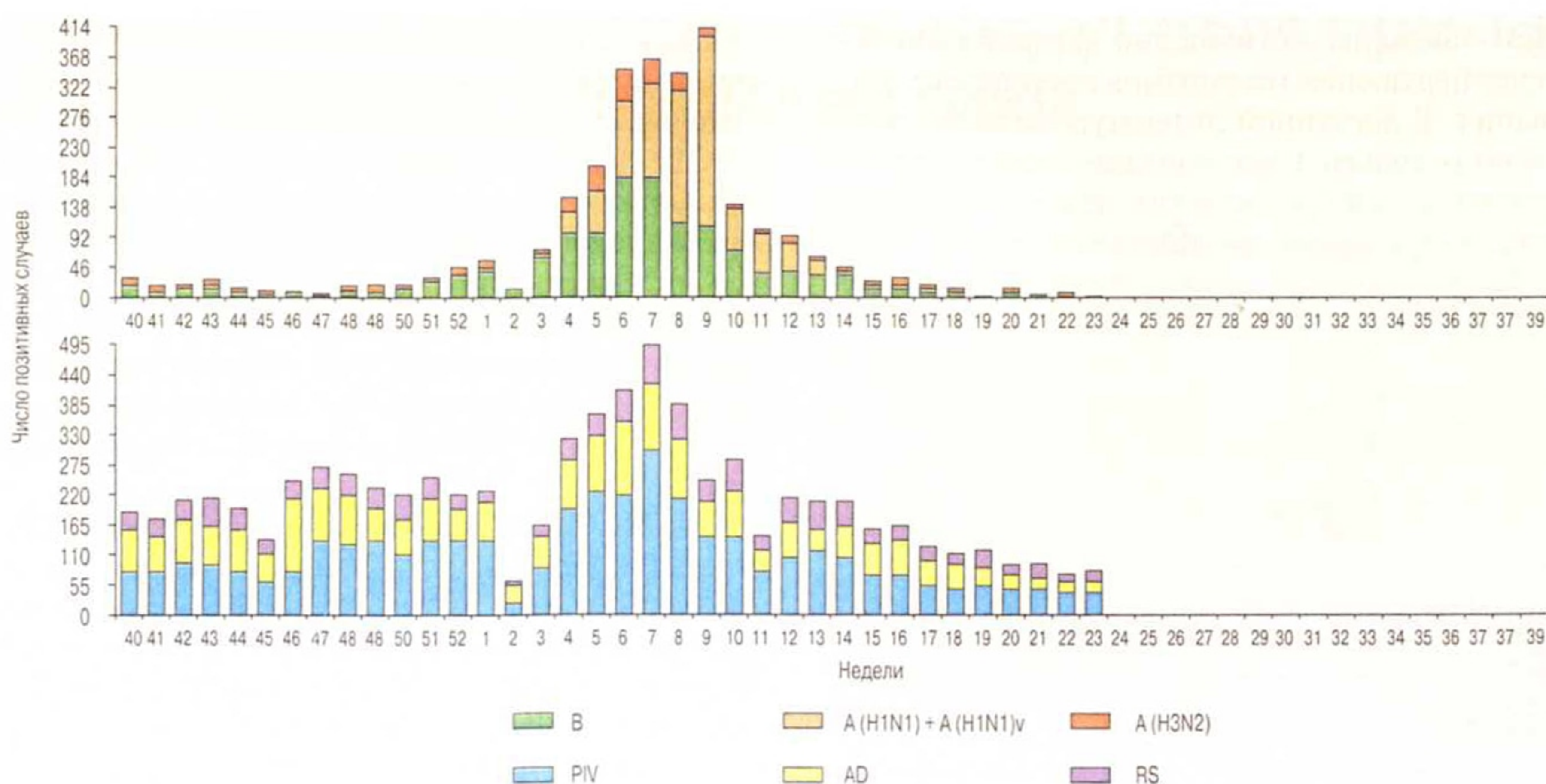


Рис. 3. Результаты выявления возбудителей гриппа и других ОРВИ с использованием иммунофлуоресцентного метода на территории РФ (по состоянию на 23-ю нед. 2011 г.)

Таблица 3
Этиологическая характеристика ОРВЗ
у заболевших контактных лиц

	1-я группа, n (%)	2-я группа, n (%)	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 (20,0)	8 (25,0)	1,0

Примечание: * – статистическая значимость межгрупповых различий в заболеваемости инфекциями оценивалась с использованием точного критерия Фишера; РС-вирус – респираторно-синцициальный вирус.

значимо меньше продолжительности этого симптома в группе плацебо – 4,4 сут. ($p = 0,045$).

Выраженность катаральных симптомов – ринита и кашля, оцениваемых по 4-бальной шкале (0–3 балла), в группе Ингавирина® составила $1,55 \pm 0,69$ и $1,00 \pm 0,00$ балла соответственно и была достоверно меньше, по сравнению с группой плацебо ($2,12 \pm 0,77$ и $1,30 \pm 0,47$ балла, $p = 0,04$ и $0,01$ соответственно).

Сроки развития заболевания в исследуемых группах не различались.

На протяжении всего периода наблюдения неблагоприятных явлений, связанных с приемом препарата Ингавирин®, зарегистрировано не было.

Обсуждение

В настоящее время известны 2 группы противовирусных препаратов. Блокаторы ионного канала белка М2 – амантадин и ремантадин – препятствуют проникновению вируса в клетку за счет предотвращения диссоциации РНП-комплекса и М1 белка вируса. В данный период времени ВОЗ не рекомендует их использование в связи с высокой устойчивостью вирусов гриппа ко всем препаратам этой группы. Ингибиторы нейраминидазы – осельтамивир и занамивир – активны в отношении вирусов гриппа А и В за счет нарушения механизмов проникновения и почкования. В доступной литературе есть сведения о результатах только 1 исследования осельтамивира по постконтактной профилактике гриппа, в котором показано, что применение препарата в дозе 75 мг в сутки на протяжении 7 дней уменьшает частоту ла-

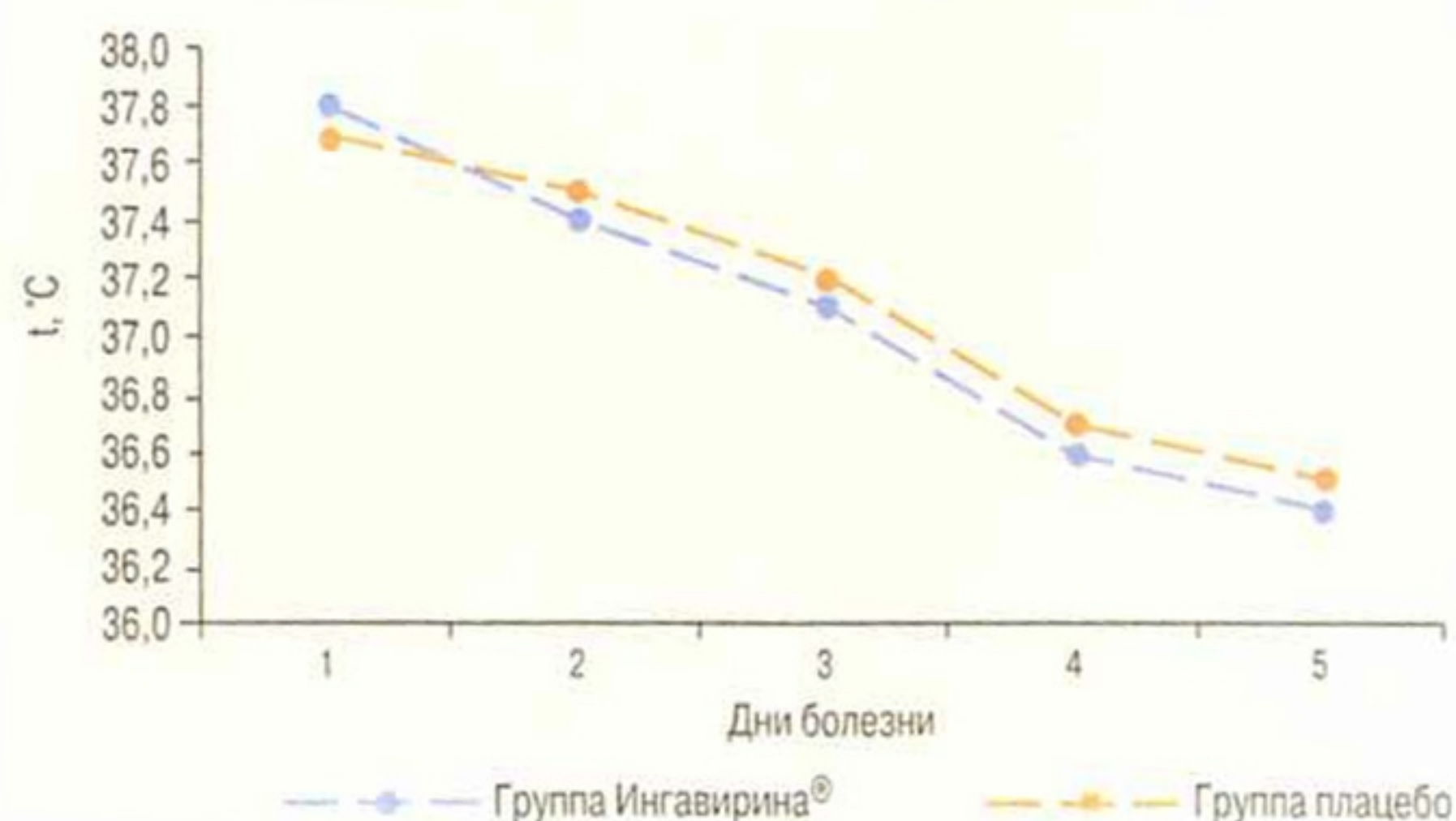


Рис. 4. Средние максимальные значения температуры у заболевших контактных лиц в сравниваемых группах

Таблица 4
Частота встречаемости основных симптомов ОРВЗ
у заболевших контактных лиц

Симптомы / срок от начала болезни	Группа Ингавирина®, абс. (%)	Группа плацебо, абс. (%)	p
Головная боль 2-е сут.	5 (33,33)	21 (65,63)	0,038*
Ринит 5-е сут.	4 (26,67)	20 (62,50)	0,022*
Фарингит 5-е сут.	5 (33,33)	23 (71,88)	0,012*

Примечание: * – тест χ^2 Пирсона.

бораторно подтвержденной гриппозной инфекции до 1 % [18]. Результаты другого исследования по профилактической эффективности осельтамивира свидетельствуют о том, что препарат не прекращает передачу инфекции при длительных, тесных контактах между людьми [19]. Препараты этой группы могут вызывать побочные эффекты, такие как диспепсия и бронхоспазм. Учитывая, что в предпандемический период до 90 % вирусов гриппа А / H1N1 оказались резистентны к осельтамивиру, ВОЗ в период пандемии гриппа 2009 г., несмотря на чувствительность пандемического вируса к ингибиторам нейраминидазы, не рекомендовала прием этих препаратов в целях профилактики, т. к. при массовом применении препаратов этой группы можно ожидать значительного роста числа резистентных штаммов за счет мутаций в нейраминидазе [20].

Известно, что прекращение передачи вирусной инфекции при длительных тесных контактах между людьми невозможно только за счет лечения заболевших. Важную роль для прерывания путей передачи инфекции и в борьбе с эпидемией играет профилактика, повышающая протективный эффект более чем на 50 % [21]. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что противовирусный препарат Ингавирин® является эффективным средством внутриочаговой профилактики ОРВЗ среди контактных лиц в эпидемическом очаге. При ежедневном приеме в течение 7 дней, препарат достоверно снижает заболеваемость среди контактных лиц на 63 % и уменьшает риск развития ОРВЗ в 2,7 раза (ИЭ = 2,7; ОР = 0,37). 30-дневная защитная эффективность Ингавирина®, при условии ежедневного приема препарата в течение предшествующих 7 дней, заключается в снижении риска развития ОРВЗ в 2,1 раза (ИЭ = 2,1), при этом показатель защищенности препаратом (КЭ) составляет 53 %. Эпидемиологическая эффективность Ингавирина® сопоставима с другими препаратами, используемыми для профилактики ОРВЗ в РФ [22].

У заболевших контактных лиц, принимавших в качестве профилактического средства Ингавирин®, продолжительность периода лихорадки была на сутки короче, наблюдалось более легкое течение ОРВЗ, о чем свидетельствует достоверно меньшая продолжительность головной боли, а также достоверно меньшая продолжительность и выраженность катаральных симптомов по сравнению с группой плацебо.

Ингавирин® как противовирусный препарат соответствует всем требованиям, предъявляемым к современным препаратам неспецифической профилактики респираторных инфекций в период сезонного подъема заболеваемости ОРВИ. Он эффективно защищает контактных лиц от заболевания в очаге инфекции, обладает широким спектром активности в отношении вирусов гриппа и эпидемически наиболее значимых ОРВИ негриппозной этиологии (аденовирус, вирус парагриппа). Препарат имеет низкую токсичность и высокий профиль безопасности, проявляющийся в отсутствии побочных / нежелательных явлений, высоко комплаентен, а риск развития резистентности вирусов к препарату минимален.

Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать Ингавирин® в качестве средства неспецифической профилактики ОРВИ у взрослых.

Литература

- ВОЗ. Информ. бюл. 2009; № 211, апр.
- Онищенко Г.Г., Ежлова Е.Б., Лазикова Г.Ф. и др. Пандемия гриппа А / H1N1 / 09 в мире и Российской Федерации в 2009–2010 гг. и прогноз на 2010–2011 гг. Журн. микробиол. 2010; 6: 12–17.
- Allander T., Taani M.T., Bjerknær A. et al. Cloning of human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. Proc. Natl Acad. Sci. USA 2005; 102: 12 891–12 896.
- 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.
- Чучалин А.Г. Синдром острого повреждения легких. Рус. мед. журн. 2006; 14 (22): 1582.
- Schildgen O., Geikowski T., Glatzel T. et al. New variant of the human metapneumovirus associated with in an acute and severe exacerbation of asthma bronchiole. J. Clin. Virol. 2004; 31: 283–288.
- Coronavirus SARS-agent causes atypical pneumonia (recommendation of WHO and CDC). Information new release / Покровский В.В., Малеев В.В., Киселев О.И. и др. St-Petersburg; Moscow; 2003.
- Чешик С.Г., Вартамян Р.В. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция: клиника, диагностика, лечение. Дет. инфекции 2004; 1: 43–46.
- Устойчивость к осельтамивиру у госпитализированных пациентов с ослабленным иммунитетом. ВОЗ. Краткое сообщение № 18 от 2 дек. 2009 г.
- Логонова 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; 53 (7–8): 27–30.
- Логонова С.Я., Борисевич С.В., Лыков М.В. и др. Изучение активности Ингавирин® *in vitro* в отношении "мексиканского" пандемического подтипа H1N1 вируса гриппа А, штаммы А / California / 04 / 2009 и А / California / 07 / 2009. Антибиотики и химиотер. 2009; 54 (3–4): 15–17.
- Зарубаев В.В., Кривицкая В.З., Небольсин В.Е. и др. Экспериментальное изучение противовирусной активности Ингавирин® в отношении вируса парагриппа человека. Антибиотики и химиотер. 2010; 55 (7–8): 13–16.
- Зарубаев В.В., Слита А.В., Сироткин А.К. и др. Экспериментальное изучение противовирусной активности Ингавирин® в отношении аденовируса человека. Антибиотики и химиотер. 2010; 55 (9–10): 19–24.
- Колобухина Л.В., Мальшев Н.А., Меркулова Л.Н. и др. Эффективность Ингавирин® в лечении гриппа у взрослых. Тер. арх. 2009; 3: 54–57.
- 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 поликлин. врача 2010; 9: 1–6.
- Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Шелканов 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; 9: 48–53.
- Welliver R., Monto A.C., Carewicz O. et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. J. A.M.A. 2001; 285: 748–754.
- Hayden F.G., Atmar R.L., Schilling M. et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. N. Engl. J. Med. 1999; 341: 1336–1343.
- Использование противовирусных препаратов и риск развития лекарственной устойчивости. ВОЗ. Краткое сообщение № 12 от 25 сент. 2009 г.
- Hayden F.G., Belshe R., Villanueva C. et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without post exposure prophylaxis. J. Infect. Dis. 2004; 189: 440–449.
- Каура А.Н., Ющенко Г.В., Ахмадуллина Р.Р., Черкасова Н.А. Неспецифическая профилактика гриппа и острых респираторных вирусных инфекций препаратом Анаферон на территории Московской области. Инфекц. бол. 2005; 3 (3): 64–67.

Информация об авторах

Шульдяков Андрей Анатольевич – д. м. н., проф., зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии в ГБОУ ВПО "Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского"; e-mail: shuldaykov@mail.ru

Ерофеева Марианна Константиновна – д. м. н., старший научный сотрудник, руководитель лаборатории испытаний новых средств защиты против вирусных инфекций в ФГБУ "НИИ гриппа" Минздравсоцразвития России; e-mail: erofeeva@influenza.spb.ru

Кузнецов Владимир Иванович – д. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней в ГБОУ ВПО "Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского"; e-mail: vikuz47@yandex.ru

Ляпина Елена Павловна – д. м. н., проф. кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии в ГБОУ ВПО "Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского"; e-mail: LMN_SON@ Rambler.ru

Позднякова Марина Георгиевна – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории испытаний новых средств защиты против вирусных инфекций в ФГБУ "НИИ гриппа" Минздравсоцразвития России; e-mail: rozdnyakova72@mail.ru

Максакова Величка Лазарова – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории испытаний новых средств защиты против вирусных инфекций в ФГБУ "НИИ гриппа" Минздравсоцразвития России; e-mail: maksakova@influenza.spb.ru

Котова Ольга Сергеевна – лаборант-исследователь, младший научный сотрудник лаборатории испытаний новых средств защиты против вирусных инфекций в ФГБУ "НИИ гриппа" Минздравсоцразвития России; e-mail: olga_kotova@influenza.spb.ru

Амосова Ирина Викторовна – к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории биотехнологии диагностических препаратов ФГБУ "НИИ гриппа" Минздравсоцразвития России; e-mail: amosova.23@mail.ru

Амосова Ирина Викторовна – к. б. н., старший научный сотрудник в лаборатории биотехнологии диагностических препаратов в ФГБУ "НИИ гриппа" Минздравсоцразвития России; e-mail: amosova.23@mail.ru

Шелехова Светлана Евгеньевна – младший научный сотрудник в лаборатории испытаний новых средств защиты от вирусных инфекций в ФГБУ "НИИ гриппа" Минздравсоцразвития России; тел.: (812) 499-15-36

Бузицкая Жанна Валерьевна – к. б. н., старший научный сотрудник в лаборатории молекулярной вирусологии и генной инженерии ФГБУ "НИИ гриппа" Минздравсоцразвития России; тел.: (812) 499-15-20; e-mail: janna@influenza.spb.ru

Гиль Артем Юрьевич – к. м. н., ассистент кафедры общественного здравоохранения и профилактической медицины факультета управления и экономики здравоохранения ГОУ ВПО "Первый Московский государственный медицинский университет"; тел.: (499)246-19-59; e-mail: artyom5@mail.ru

Поступила 21.08.12

© Коллектив авторов, 2012

УДК [616.98:578.832.1]-085.281.8

Комментарии экспертов

Профилактическая эффективность Ингавирина® в предотвращении ОРВЗ, вызванных вирусами гриппа, парагриппа, адено- и респираторно-синцитиальными вирусами, циркулирующими в эпидсезон с октября 2010 г. по апрель 2011 г. у взрослых, проживающих в сообществе и входящих в группу высокого риска по заражению, была изучена в 2 центрах в рамках двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования. Участники (проживающие в общежитии, студенческие группы и 2 семейных очага) были рандомизированы по виду профилактики в 2 группы: получающие Ингавирин®, капсулы 90 мг (1-я группа) или плацебо (2-я группа) 1 раз в день в течение 7 дней. Мониторинг проводился в течение 7 дней. Конечной точкой была доля участников, у которых в ходе профилактики развился симптомокомплекс ОРЗ, этиологический диагноз которого был подтвержден методом ОТ-ПЦР.

Авторами показано, что у достоверно меньшего количества участников в группе Ингавирина® развились признаки ОРЗ с повышением температуры тела. Результат соответствует защитной эффективности 63 %. У заболевших в группе Ингавирина® основные симптомы болезни (головная боль, ринит, фарингит) протекали легче и исчезали достоверно быстрее. В целом за период наблюдения с 1-го по 37-й день Ингавирин® достоверно снизил риск развития заболевания. При этом коэффициент защиты составил 53 %.

Полученные в ходе исследования результаты профилактической эффективности Ингавирина® сопоставимы с защитным эффектом противовирусных препаратов, используемых в России в аналогичных эпидемиологических очагах.

Руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств ФГУ "НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского",
д. м. н., профессор *Колобухина Л.В.*

Развитие современного скоростного транспорта, тесные международные контакты, массовая миграция населения, паломничество и туризм способствуют быстрому распространению возбудителей ОРВИ по всему миру. С годами процесс их распространения будет только ускоряться. При этом удельный вес возбудителей в структуре острых респираторных вирусных заболеваний будет сезонно меняться как в отдельных регионах, так и в межрегиональном, межгосударственном масштабе. Поэтому исследования, проведенные специалистами 2 исследовательских центров, посвященные выявлению клинико-эпидемиологической эффективности Ингавирина® в очагах ОРВИ в период подъема заболеваемости являются актуальными и значимыми для российской науки и здравоохранения.

Авторы в период с октября 2010 г. по апрель 2011 г. организовали и успешно провели в эпидемиологических очагах (общежитиях, студенческих группах и семьях) двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование эффективности противовирусного препарата Ингавирин® для экстренной внутриочаговой профилактики (задействовано 400 человек). Важно отметить, что для дифференцирования профилактического эффекта Ингавирина® от естественного течения эпидемиологического процесса специалисты грамотно действовали контрольную группу, а для идентификации возбудителей у больных использовали наиболее эффективные молекулярно-биологические и иммунохимические диагностические методы (ИФА, ПЦР).

Оценка эффективности Ингавирина® проведена в соответствии с требованиями регулирующих документов по проведению клинических исследований безопасности и эффективности фармакологических веществ (определение индекса и коэффициента эффективности, относительного риска развития заболевания ОРВИ). Авторы грамотно (с использованием современного программного обеспечения) провели статистическую обработку данных, позволившую выявить достоверные различия в количестве заболевших контактных лиц в сравниваемых группах. Обобщенные результаты эффективности Ингавирина® в отношении ОРВИ представлены в 2 рис. и 4 табл.

Результаты проведенного исследования в 2 центрах Санкт-Петербурга и Саратова свидетельствуют о том, что противовирусный препарат Ингавирин® является эффективным средством внутриочаговой профилактики ОРВИ среди контактных лиц в эпидемиологическом очаге. При ежедневном приеме в течение 7 дней препарат достоверно снижает заболеваемость среди контактных лиц и уменьшает риск развития ОРВИ. При этом эпидемиологическая эффективность Ингавирина® сопоставима с другими препаратами, используемыми для профилактики ОРВИ в РФ.

Особо следует отметить, что результаты исследований на большом контингенте лиц подтвердили не только высокую противовирусную эффективность Ингавирина®, но и высокий профиль его безопасности, проявляющийся в отсутствии побочных / нежелательных явлений. Все это позволяет рекомендовать Ингавирин® как средство неспецифической профилактики ОРВИ у взрослых.

Начальник Вирусологического центра ФГКУ "33 ЦНИИ Минобороны России",
д. б. н., к. м. н., профессор *С.В.Борисевич*