

А.Я.Дзюблик, С.С.Симонов, В.А.Ячник

Клиническая эффективность и безопасность противовирусного препарата Ингавирин в комплексном лечении больных с обострением бронхиальной астмы, ассоциированным с ОРВИ

ГУ "Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г.Яновского НАМН Украины": 03680, Украина, Киев, ул. Амосова, 10

A. Ya. Dzyublik, S. S. Simonov, V. A. Yachnik

Clinical efficacy and safety of antiviral drug Ingavirin in patients with asthma exacerbations caused by an acute respiratory viral infection (ARVI)

Summary

We examined a role of respiratory viruses in occurrence of asthma exacerbation associated with ARVI. Viruses were suggested as a cause of asthma exacerbations in 51.7 % of cases. In patients with confirmed viral infection, rhinovirus dominated (in 55 % of cases). Other respiratory viruses were found less frequently: bocavirus in 10.0 % of cases; metapneumovirus 8.3 %; respiratory syncytial virus in 6.7 %; influenza A and influenza B viruses in 5.0 % each; coronavirus in 3.4 %; adenovirus and parainfluenza virus in 3.3 % each. Administration of Ingavirin in patients with asthma exacerbation associated with ARVI increased the treatment effectiveness: fever period reduced, systemic manifestations decreased, number of bacterial complications decreased by 15 %. The drug was well tolerated and safe.

Key words: asthma, infection-related exacerbation, respiratory viruses, treatment.

Резюме

Изучалась роль респираторных вирусов в возникновении инфекционного обострения бронхиальной астмы (БА). Вирусная природа обострения БА выявлена в 51,7 % случаев. Среди выявленных возбудителей преобладал риновирус – 55 %. Бокавирус выделен у 10,0 % пациентов, метапневмовирус – в 8,3 %, респираторно-синцитиальный вирус – у 6,7 %, вирус гриппа А и В – поровну у 5,0 % больных соответственно; коронавирус – у 3,4 %, аденовирус и вирус парагриппа – также поровну – у 3,3 % пациентов соответственно. Применение препарата Ингавирин в комплексном лечении больных с обострением БА, ассоциированным с острой респираторной вирусной инфекцией, позволило повысить эффективность терапии – сократился период лихорадки, уменьшились проявления интоксикации, снизилось число инфекционных осложнений на 15 %. Отмечена хорошая переносимость и безопасность препарата.

Ключевые слова: бронхиальная астма, инфекционное обострение, респираторные вирусы, лечение.

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных хронических заболеваний органов дыхания. Распространенность заболевания среди населения разных стран находится на уровне 1–18 %. Сегодня БА страдают около 300 млн человек, что наносит значительный материальный и социальный ущерб, который связан не только с затратами на лечение, но и с потерей трудоспособности и инвалидизацией населения. Число больных с диагнозом БА стремительно растет, удваиваясь каждые 15 лет, ежегодно заболевание уносит жизни > 250 тыс. человек [1].

По данным многочисленных клинических исследований установлено, что тяжелое течение заболевания и значительное количество летальных случаев при БА прежде всего связаны с несвоевременной и неадекватной медицинской помощью во время обострения болезни.

Обострения БА представляют собой эпизоды прогрессирующей нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов, заложенности в грудной клетке или какой-либо комбинации перечисленных симптомов [1, 2].

Известно, что обострение болезни возникает вследствие контакта с факторами риска (инфекция, факторы внешней среды, многочисленные поллютанты) и / или недостаточного базисного лечения. Однако в последние годы возникновение БА и ее обострение связывают со сложным взаимодействием генетической предрасположенности и факторов окружающей среды, особое значение уделяется респираторной инфекции, в частности вирусной, которая играет значительную роль в реализации воздействия окружающей среды на развитие БА и ее обострение [3, 4]. Связь между острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) и обострением БА установлена по результатам многих эпидемиологических исследований. Ежегодно ОРВИ является причиной заболевания значительного числа людей [5, 6], что составляет ≤ 50 % всех острых случаев заболевания. Кроме того, каждый человек в течение 1 года несколько раз болеет ОРВИ, поэтому становятся понятными роль и значение ОРВИ в возникновении обострений БА. В частности, определяется прямая корреляция между сезонным подъемом уровня заболеваемости ОРВИ и частотой госпитализации в связи

с обострением БА. Наиболее ярко это проявляется у детей, но также характерно и для взрослых [7]. Клинико-эпидемиологическими исследованиями подтверждено, что $\approx 80\text{--}85\%$ всех случаев обострения БА у детей и $60\text{--}75\%$ – у взрослых в качестве основных триггеров выступают респираторные вирусы [7, 8]. Указанные вирусы являются одними из основных факторов, способных косвенно вызывать обструкцию дыхательных путей [9–11].

В работе [4] указано, что причиной обострения БА у взрослых и детей старшего возраста чаще всего являются риновирусы ($\approx 80\%$ случаев), 15% – вирусы гриппа, 4% – энтеровирусы и метапневмовирусы, респираторный синцитиальный вирус – 2% случаев всех вирусиндуцированных обострений. Также причиной бронхообструкции могут быть аденовирусы, вирусы парагриппа 1–3-го типов, коронавирусы, энтеровирусы [4].

Вирусная инфекция не только вызывает обострение БА, но и значительно осложняет и пролонгирует его течение. У больных БА с симптомами ОРВИ наблюдаются более выраженные нарушения вентилационной функции легких. Также обнаружена непосредственная связь между вирусной инфекцией и летальным исходом болезни вследствие ее обострения [5–9].

Отмечено, что наиболее часто у больных ОРВИ старшего возраста встречаются коронавирусы ($32,3\%$), риновирусы ($22,6\%$), вирусы парагриппа ($19,5\%$), гриппа ($9,7\%$), респираторный синцитиальный вирус человека ($8,6\%$), метапневмовирус ($4,2\%$) и бокавирус ($3,1\%$) (рис. 1) [12].

Восприимчивость к различным респираторным вирусам в определенной степени обусловлена возрастом пациента, что объясняет некоторые различия спектра этих этиопатогенов в разных возрастных группах. Так, по данным [13], вирусные возбудители у детей с обострением БА были выявлены в $72,5 \pm 3,8\%$ случаев. Наибольшую этиологическую значимость среди них имел бокавирус – у $35,1\%$ больных; значительно реже – респираторный синцитиальный вирус ($18,9\%$), метапневмовирус ($13,6\%$), риновирус ($10,8\%$), вирус парагриппа и аденовирус (по $8,1\%$), вирус гриппа А и В ($5,4\%$) (рис. 2).

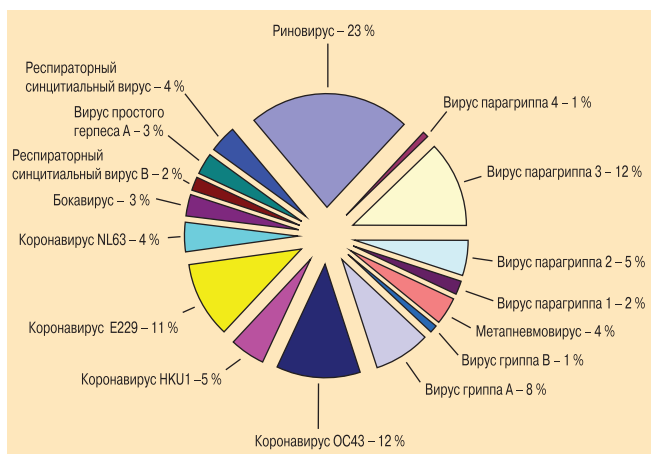


Рис. 1. Частота встречаемости вирусных возбудителей у взрослых больных ОРВИ [12]

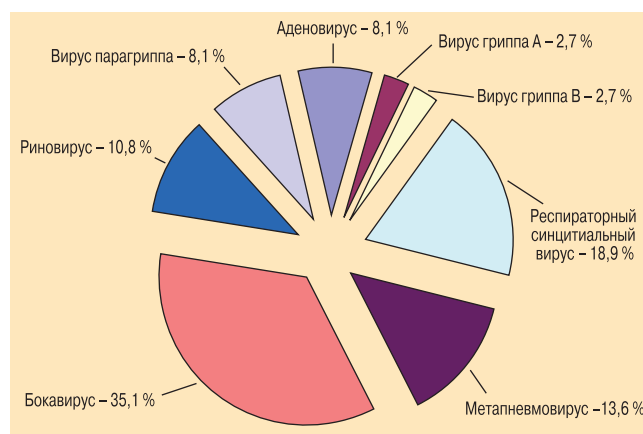


Рис. 2. Спектр вирусных возбудителей у детей во время обострения БА [13]

Несмотря на доказанную роль вирусных агентов в развитии и обострении БА, вопросы диагностики, лечения и профилактики вирусиндуцированного обострения БА окончательно не решены [3, 5, 9]. В значительной степени это связано с большим количеством известных респираторных вирусов (> 200 видов), трудностями их верификации, особенностями патогенеза вирусной инфекции (внутриклеточная репликация вирусов и необходимость проведения адекватного этиотропного лечения, прежде всего в начале заболевания), ограниченным арсеналом противовирусных препаратов с доказанной клинической эффективностью в отношении респираторных возбудителей и т. п. [1–3]. Этими обстоятельствами объясняется и отсутствие информации в международных и национальных рекомендациях по вопросам диагностики и лечения вирусиндуцированного обострения БА [3, 5, 9, 10].

Согласно рекомендациям национальных и международных консенсусов, основой обоснованного лечения больных БА и ее обострения считается использование противовоспалительных препаратов (прежде всего ингаляционных глюкокортикостероидов – иГКС) в сочетании с бронхолитиками – ингаляционными β_2 -агонистами короткого или пролонгированного действия, теофиллинами, модификаторами лейкотриенов и т. п. [1, 2]. При этом объем лечебных мероприятий определяется только тяжестью течения БА и ее обострения без учета этиологических факторов. При наличии инфекционной этиологии обострения БА такой подход может снизить эффективность лечения и обусловить большую вероятность возникновения осложнений. Это требует поиска новых терапевтических решений вопроса лечения больных с вирусным обострением БА [9].

Современный подход к лечению больных с обострением БА, ассоциированным с ОРВИ, должен определяться особенностями влияния вирусной инфекции на организм пациента. С одной стороны, это супрессивное действие на иммунную систему, что способствует присоединению бактериальной флоры, с другой – снижение резистентности организма в целом. В связи с этим в комплексную терапию, наряду с усиленной базисной терапией БА согласно степени тяжести ее течения (адекватные дозы

ГКС, бронхолитиков, отхаркивающих средств и т. п.), возможно, следует включать противовирусные, иммуномодулирующие препараты, а при наличии микст-инфекции – антибактериальные препараты (АБП) [1–4].

Несмотря на наличие новых высокоэффективных химиопрепаратов с доказанной противовирусной активностью, их эффективность и безопасность в лечении пациентов с инфекционным, в частности вирусиндуцированным обострением БА, остается неопределенной. Для оптимального их использования необходимы современные локальные данные по спектру вирусных возбудителей и роли отдельных этиопатогенов в развитии обострения БА, определение особенностей, эффективности и безопасности противовирусных препаратов в комплексном лечении таких пациентов.

Целью данного исследования явилось установление частоты и спектра вирусных возбудителей при обострении БА и изучение эффективности и безопасности противовирусного препарата Ингавирин® в комплексном лечении таких больных.

Материалы и методы

По единому протоколу открытого проспективного сравнительного (в 2 параллельных группах) рандомизированного IV фазы исследования обследованы пациенты ($n = 167$) с инфекционным обострением БА. Обследование проводилось при условии подписания добровольного информированного согласия с целями и объемом запланированных обследований. У всех больных с установленным диагнозом БА в последние 3 мес. были отмечены клинические проявления ОРВИ и проведена адекватная базисная терапия. Сроки проведения исследования – январь 2011 – декабрь 2013 г.

Из исследования были исключены больные с тяжелой декомпенсированной или нестабильной соматической патологией, угрожающей жизни или ухудшающей прогноз заболевания; с осложненным течением основного заболевания в виде бактериальной инфекции дыхательных путей (пневмония), которое определялось клинически и / или лабораторно; принимавшие в начале наблюдения любые противовирусные препараты (в т. ч. препараты или индукторы интерферона – IFN) и / или АБП и имеющие в анамнезе аллергическую реакцию на исследуемый препарат, а также пациенты, у которых с момента появления первых признаков обострения БА прошло > 10 суток.

Согласно приведенным критериям в исследование включены больные ($n = 167$) с обострением БА: 86 (51,5 %) мужчин и 81 (48,5 %) женщина в возрасте 19–76 лет (средний возраст – $40,2 \pm 2,0$ года), которые обследовались и лечились в амбулаторных или стационарных условиях в ГУ "Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г.Яновского НАМН Украины" (Киев).

Оценка общего состояния и клинико-инструментальных признаков обострения БА проводилась в начале наблюдения (1-й визит), через 2–3 дня (2-й визит), на 7–10-й (3-й визит) и 20–22-й день (4-й визит).

На 1-м визите и последующих этапах наблюдения всем пациентам выполнялось исследование функции внешнего дыхания, при наличии клинически значимых нарушений – клинический анализ крови, мочи, биохимическое исследование крови, а также рентгенологическое обследование и электрокардиография.

Для выявления основных вирусных агентов инфекционного обострения БА всем больным проводилось вирусологическое исследование биологического материала (мазки со слизистой носовой полости). Материал отбирался в наиболее ранние сроки, не позднее 2 суток от начала заболевания. Исследование материала проводилось на кафедре вирусологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л.Шупика при участии заведующей кафедрой И.В.Дзюблик.

Для определения частоты встречаемости вирусных этиопатогенов и установления их спектра был разработан алгоритм лабораторной диагностики, который заключался в использовании современных экспресс-тестов, основанных на специфическом взаимодействии антигенов и антител на хроматографической мембране после нанесения на нее исследуемого образца (иммунохроматографический анализ – ИХА) в сочетании с молекулярно-биологической диагностикой (полимеразная цепная реакция – ПЦР) (рис. 3).

Для экспресс-диагностики гриппа А и В, аденовируса и респираторного синцитиального вируса использовались быстрые тесты *Cito Test Influenza A & B* (Фармаско, Украина) и *Certest RSV-Adenorespliser Test (SerTest)*, Испания). В качестве материала для исследования использовался мазок со слизистой носовой полости пациента.

Для изучения спектра вирусных возбудителей применялись различные модификации ПЦР, в т. ч. с гибридационной идентификацией продуктов амплификации, мультиплексная ПЦР, а также ПЦР в режиме реального времени (PCR-FRT). Мультиплексная, мультипраймерная ПЦР – реакция, в которой одновременно используется > 1 пары олигонуклеотидных праймеров, что приводит к коампликации нескольких ДНК-матриц. Данный метод был выбран в целях экономии времени проведения диагностики (для экспресс-идентификации) и скрининга сразу по нескольким вирусным возбудителям: в 1 пробирке проводится и детектируется в режиме реального времени 2–6 независимых реакций [14, 15].

Экстракция ДНК / РНК из исследуемого биологического материала и обратная транскрипция проводились при помощи набора реагентов РИБО-преп АмплиСенс®, ОРВИ-скрин-FL (ФБУН ЦНИИЭ, Российская Федерация). Для анализа и интерпретации результатов использовался прибор *QIAGEN Rotor-Gene Q* для PCR-FRT (Германия).

В исследовании использовались системы на основе мультиплексной ПЦР в режиме реального времени для идентификации респираторно-синцитиального вируса, метапневмовируса, вирусов парагриппа 1–4-го типов, коронавируса, риновирусов, аденовирусов групп В, С, Е и бокавируса.

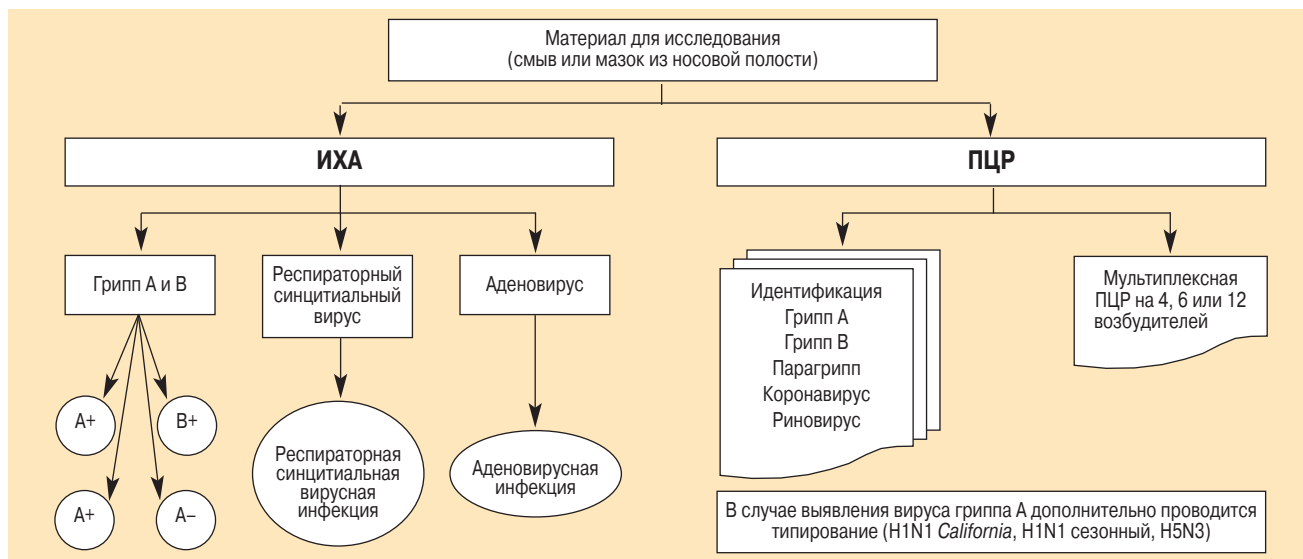


Рис. 3. Алгоритм лабораторной диагностики вирусных возбудителей у больных с вирусиндуцированным обострением БА

Медикаментозная терапия больных ($n = 66$) с обострением БА (1-я группа) проводилась в соответствии с рекомендациями, приведенными в Приказе от 19.03.07 № 128 МОЗ Украины, основу которой составили противовоспалительные препараты (ингаляционные и системные ГКС) в сочетании с бронхолитиками (β_2 -агонисты и холинолитики короткого или длительного действия), ксантины, муколитики, мукорегуляторы. В зависимости от степени тяжести обострения и ответа на лечение определялись объем терапевтических мероприятий, путь введения препаратов (ингаляционный, пероральный или парентеральный) и режим проведения лечения (амбулаторный, стационарный).

Пациентам 2-й группы ($n = 63$) дополнительно к основной схеме лечения был назначен противовирусный препарат системного действия – имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты – Ингавирин (ОАО "Валента Фарм", Россия) перорально в дозе 90 мг 1 раз в сутки. Длительность противовирусной терапии составила 5 дней, во всех случаях она была эмпирической (до получения результатов вирусологического исследования).

Клиническая эффективность терапии определялась по результатам анализа комплекса клинико-функциональных и лабораторных показателей с учетом критериев, приведенных в Европейском руководстве по клинической оценке антимикробных лекарственных средств. Клинически эффективным лечение считалось в случае полного исчезновения у больного по завершении исследования симптомов и функциональных признаков обострения заболевания (выздоровление) или значительно уменьшения их выраженности (улучшение).

Безопасность терапии оценивалась по частоте возникновения нежелательных явлений, их тяжести и появлению клинически значимых изменений лабораторных показателей. Нежелательным считалось любое неблагоприятное явление (в т. ч. клинически значимое отклонение лабораторных показателей), возникшее у пациента во время проведения клини-

ческого исследования, независимо от связи с приемом исследуемого препарата.

Результаты и обсуждение

Интерmittирующая БА диагностирована у 15,6 % пациентов, персистирующая – у 84,4 % (легкое течение – у 23,4 % больных, средней тяжести – у 66,5 %, тяжелое – у 10,2 %). По данным АСТ-теста (*Asthma Control Test*), во время обследования отмечено преобладание пациентов с частично контролируемым (62,9 %) или неконтролируемым (20,9 %) течением БА в начале данного обострения. Полный контроль течения БА отмечен только у 16,2 % пациентов. По клинико-функциональным и инструментальным признакам тяжести обострения болезни легкая степень текущего обострения диагностирована у 36,5 % больных, средняя – у 58,7 %, тяжелая – у 4,8 %.

По данным вирусологического обследования, у 60 (51,7 ± 4,6 %) из 116 взрослых пациентов идентифицированы вирусные возбудители. С помощью ПЦР идентифицированы 60 штаммов вирусов. Методом ИХА (быстрые тесты *Influenza virus A + B, RS-virus + Adenovirus*) обнаружено 11 штаммов. Наибольшую этиологическую значимость среди вирусных возбудителей инфекционного обострения БА имел риновирус – в 55,0 % случаев. Значительно реже выявлялся бокавирус – в 10,0 % случаев, метапневмовирус – в 8,3 %, респираторный синцитиальный вирус – в 6,7 %, вирус гриппа А и В – в 5,0 % случаев соответственно, коронавирус – в 3,4 %, аденовирус и вирус парагриппа – в 3,3 % случаев соответственно (табл. 1, рис. 4).

У больных с обострением БА вирусные возбудители выявлялись преимущественно в зимне-весенний период: в декабре-феврале – у 32,7 % обследованных, в марте-мае – у 45,5 %, что в целом совпадало с сезонностью заболевания ОРВИ, обусловленными этими возбудителями.

Частота выявления вирусных возбудителей существенно зависела от срока обследования больных.

Таблица 1
Частота идентификации вирусных этиопатогенов у больных при обострении БА по данным методов мультиплексной ПЦР и ИХА

| Вирус | Количество идентифицированных штаммов | | Распространенность, % | |
|-----------------------------------|---------------------------------------|-----|------------------------|----------------------------------|
| | мультиплексная ПЦР | ИХА | среди больных, n = 116 | среди выделенных вирусов, n = 60 |
| Аденовирус | 2 | 2 | 1,7 ± 1,2 | 3,3 ± 2,3 |
| Бокавирус | 6 | – | 5,2 ± 2,1 | 10,0 ± 3,9 |
| Риновирус: | 33 | – | 28,5 ± 4,2 | 55,0 ± 6,4 |
| 1 | – | – | – | – |
| 2 | – | – | – | – |
| 3 | – | – | – | – |
| 4 | 1 | – | 0,9 ± 0,9 | 1,7 ± 1,7 |
| Респираторный синцитиальный вирус | 4 | 3 | 3,5 ± 1,7 | 6,7 ± 3,2 |
| Металневмовирус | 5 | – | 4,3 ± 1,9 | 8,3 ± 3,6 |
| Коронавирус: | 2 | – | 1,7 ± 1,2 | 3,4 ± 2,3 |
| WL-63229E | 1 | – | 0,9 ± 0,9 | 1,7 ± 1,7 |
| НКИ-10С-42 | 1 | – | 0,9 ± 0,9 | 1,7 ± 1,7 |
| Вирус гриппа: | | | | |
| А | 3 | 3 | 2,6 ± 1,5 | 5,0 ± 2,8 |
| В | 3 | 3 | 2,6 ± 1,5 | 5,0 ± 2,8 |
| Вирус парагриппа: | 2 | – | 1,7 ± 1,2 | 3,3 ± 2,3 |
| 1 | – | – | – | – |
| 2 | – | – | – | – |
| 3 | 2 | – | 1,7 ± 1,2 | 3,3 ± 2,3 |
| Всего | 60 | 11 | 51,7 ± 4,6 | 100,0 |

В первые 3 дня обострения частота выявления вирусных возбудителей составила $64,4 \pm 5,6 \%$, что достоверно ($p < 0,05$) больше позитивных результатов вирусологического исследования на 4–7-е сутки обострения – $40,6 \pm 8,7 \%$, на 8-е сутки и позже вирусные возбудители не были обнаружены (табл. 2).

По результатам оценки общего состояния и клинико-инструментальных признаков обострения БА в начале наблюдения (1-й визит) достоверных различий не отмечено ($p < 0,05$), что свидетельствует о сопоставимости обеих групп исследования (табл. 3).

В процессе лечения (2-й и 3-й визиты) обращала на себя внимание более быстрая динамика исчезновения клинических проявлений интоксикации и катаральных симптомов у больных 2-й группы по сравнению с пациентами 1-й: достоверное ($p < 0,05$) уменьшение числа больных с лихорадкой ($77,3 \pm 5,2 \%$ и $87,3 \pm 4,2 \%$ соответственно), мышечной болью (0 % и $1,5 \pm 1,5 \%$ соответственно), светобоязнью (0 % и $1,5 \pm 1,5 \%$ соответственно), гиперемией слизистых оболочек и конъюнктивы, затрудненным носовым дыханием, кашлем и т. п. В то же время достоверного уменьшения проявлений бронхообструкции в обеих группах не отмечено – при аускультации сухие хрипы (диффузные или одиноч-

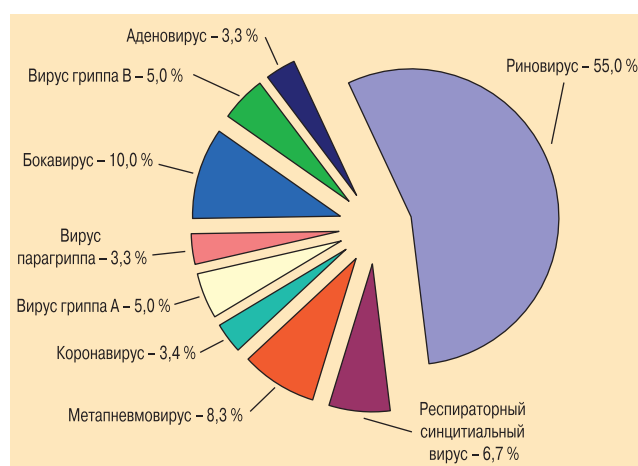


Рис. 4. Частота встречаемости вирусных возбудителей у больных с обострением БА

ные при форсированном выдохе) выслушивались у 28,8 % больных 1-й группы и у 20,6 % – 2-й.

В результате анализа клинико-функциональных показателей в конце наблюдения (4-й визит) показано, что проводимая терапия способствовала достижению положительных результатов в обеих группах сравнения: у всех больных 1-й и 2-й групп достоверно ($p < 0,05$) улучшилось общее состояние и повысился

Таблица 2
Частота выявления вирусных возбудителей обострения БА в зависимости от срока обследования пациентов

| Время обследования пациентов от начала обострения БА, дни | Обследованные пациенты с обострением БА, n = 116 | Пациенты, у которых выявлен вирусный возбудитель, n = 60 | Частота выявления вирусных возбудителей, % |
|---|--|--|--|
| 1–3-й | 73 | 47 | 64,4 ± 5,6* |
| 4–7-й | 32 | 13 | 40,6 ± 8,7* |
| ≥ 8 | 11 | 0 | 0 |

Примечание: * – достоверные различия между показателями в группах наблюдения ($p < 0,05$).

Таблица 3
Клиническая характеристика пациентов с инфекционным обострением БА до начала лечения (1-й визит)

| Показатель | Частота встречаемости в группах, % | |
|---|------------------------------------|-------------|
| | 1-я, n = 66 | 2-я, n = 63 |
| Общее состояние: | | |
| удовлетворительное | 56,1 ± 6,1 | 39,7 ± 6,2 |
| средней тяжести | 43,9 ± 6,1 | 60,3 ± 6,2 |
| тяжелое | 0 | 0 |
| Сознание: | | |
| не нарушено | 92,4 ± 3,3 | 98,4 ± 1,6 |
| возбужденное | 7,6 ± 3,3 | 1,6 ± 1,6 |
| спутанное | 0 | 0 |
| Одышка: | | |
| отсутствует | 51,5 ± 6,2 | 46,0 ± 6,3 |
| при обычной физической нагрузке | 19,7 ± 4,9 | 34,9 ± 6,0 |
| при незначительной физической нагрузке | 25,8 ± 5,4 | 15,9 ± 4,6 |
| в состоянии покоя | 3,0 ± 2,1 | 3,2 ± 2,2 |
| Кашель: | | |
| отсутствует | 0 | 0 |
| незначительный | 22,7 ± 5,2 | 30,2 ± 5,8 |
| умеренно выраженный | 54,5 ± 6,1 | 55,6 ± 6,3 |
| сильный | 22,7 ± 5,2 | 14,3 ± 4,4 |
| Количество мокроты, мл: | | |
| отсутствует | 33,3 ± 5,8 | 28,6 ± 5,7 |
| < 30 | 45,5 ± 6,1 | 47,6 ± 6,3 |
| 30–50 | 21,2 ± 5,0 | 23,8 ± 5,4 |
| 50–100 | 0 | 0 |
| > 100 | 0 | 0 |
| Характер мокроты: | | |
| отсутствует | 33,3 ± 5,8 | 36,5 ± 6,1 |
| слизистая | 45,5 ± 6,1 | 39,7 ± 6,2 |
| слизисто-гнойная | 16,7 ± 4,6 | 22,2 ± 5,2 |
| гнойная | 4,5 ± 2,6 | 1,6 ± 1,6 |
| с примесью крови | 0 | 0 |
| Обильное потоотделение | 54,5 ± 6,1 | 68,3 ± 5,9 |
| Слабость | 54,5 ± 6,1 | 46,0 ± 6,3 |
| Светобоязнь | 42,4 ± 6,1 | 38,1 ± 6,1 |
| Суставные и мышечные боли | 45,5 ± 6,1 | 41,3 ± 6,2 |
| Головная боль | 57,6 ± 6,1 | 68,3 ± 5,9 |
| Гиперемия мягкого нёба и задней стенки зева | 87,9 ± 4,0 | 90,5 ± 3,7 |
| Гиперемия конъюнктивы | 80,3 ± 4,9 | 82,5 ± 4,8 |
| Затрудненное носовое дыхание | 87,9 ± 4,0 | 82,5 ± 4,8 |
| Участие в дыхании вспомогательной мускулатуры: | | |
| отсутствует | 81,8 ± 4,7 | 90,5 ± 3,7 |
| присутствует | 18,2 ± 4,7 | 9,5 ± 3,7 |
| парадоксальные движения | 0 | 0 |
| Аускультативные данные: | | |
| единичные хрипы на форсированном выдохе | 12,1 ± 4,0 | 11,1 ± 4,0 |
| диффузные сухие хрипы | 78,8 ± 5,0 | 84,1 ± 4,6 |
| влажные хрипы | 9,1 ± 3,5 | 4,8 ± 2,7 |
| хрипов нет | 0 | 0 |
| Температура тела, °С: | | |
| < 37 | 21,2 ± 5,0 | 15,9 ± 4,6 |
| 37–38 | 63,6 ± 5,9 | 76,2 ± 5,4 |
| > 38 | 15,2 ± 4,4 | 7,9 ± 3,4 |
| Частота дыхания в минуту: | | |
| < 20 | 40,9 ± 6,1 | 34,9 ± 6,0 |
| 20–24 | 53,0 ± 6,1 | 60,3 ± 6,2 |
| 25–30 | 6,1 ± 2,9 | 4,8 ± 2,7 |
| > 30 | 0 | 0 |
| Артериальное давление, мм рт. ст.: | | |
| нормотония | 69,7 ± 5,7 | 66,7 ± 5,9 |
| гипертензия (> 150 / 90) | 24,2 ± 5,3 | 27,0 ± 5,6 |
| гипотензия (< 100 / 60) | 6,1 ± 2,9 | 6,3 ± 3,1 |

| Частота сердечных сокращений в минуту: | | |
|--|------------|------------|
| 60–90 | 78,8 ± 5,0 | 87,3 ± 4,2 |
| тахикардия (> 100) | 21,2 ± 5,0 | 12,7 ± 4,2 |
| брадикардия (< 60) | 0 | 0 |
| Ограничение активности | 95,5 ± 2,6 | 93,7 ± 3,1 |
| Дневные симптомы, в сутки | 2,6 ± 0,2 | 2,8 ± 0,2 |
| Ночные симптомы и / или пробуждения по поводу БА, в сутки | 2,3 ± 0,1 | 1,9 ± 0,2 |
| Использование бронхолитиков при необходимости, в сутки | 3,5 ± 0,3 | 3,3 ± 0,2 |
| Сатурация крови, % | 96,1 ± 0,2 | 95,8 ± 0,2 |

Примечание: достоверных различий между группами наблюдения не выявлено ($p < 0,05$).

уровень физической активности, уменьшились клинические признаки бронхообструкции (отсутствие аускультативных проявлений бронхообструкции отмечено у 66,7 % больных 1-й и у 82,5 % – 2-й группы); сократилась частота дневных и / или ночных симптомов с $2,3 \pm 0,1$ до $0,1 \pm 0,5$ эпизода в сутки у пациентов 1-й группы и с $1,9 \pm 0,2$ до $0,1 \pm 0,6$ – 2-й; потребность в скорпомощных препаратах – с $3,3 \pm 0,2$ до $0,3 \pm 0,5$ раза в сутки – у пациентов 1-й группы и с $3,3 \pm 0,2$ до $0,2 \pm 0,7$ раза – 2-й. Средняя продолжительность катарального и интоксикационного синдромов, длительность обострения БА была достоверно короче ($p < 0,05$) в группе пациентов, получавших в составе комплексной терапии Ингавирин (рис. 5).

Обострение БА полностью купировано у $80,0 \pm 5,4\%$ больных 1-й группы и у $85,4 \pm 5,5\%$ – 2-й; улучшение достигнуто в $20,0 \pm 5,4$ и $14,6 \pm 5,5\%$ случаев соответственно.

На фоне проводимой терапии клинические признаки бактериального осложнения (появление гнойной мокроты и увеличение ее количества на фоне сохраняющейся лихорадки), подтвержденные лабораторными данными, развились у $20,0 \pm 5,4\%$ больных 1-й группы и $4,9 \pm 3,4\%$ – 2-й, что требовало назначения АБП и продления срока лечения (рис. 6).

Преждевременного прекращения лечения вследствие плохого комплаенса и развития побочных реакций, в т. ч. токсико-аллергических, у больных 2-й группы не отмечено. Таким образом, в результате обследования пациентов с инфекционным обострением БА вирусные агенты выявлены у 51,7 %, что подтверждает ведущую роль этих этиопатогенов в развитии обострения БА. У пациентов с выявленным вирусным возбудителем отмечено преобладание риновируса (55 %).

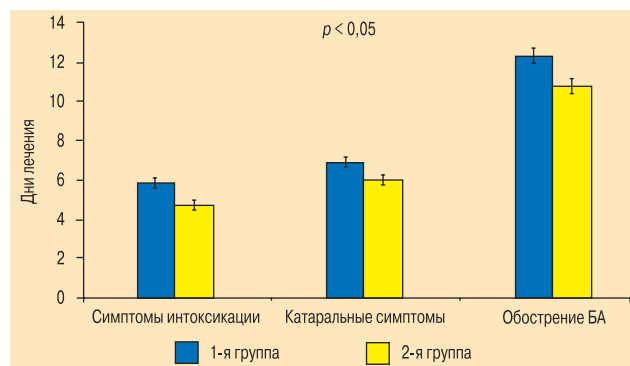






Рис. 5. Средняя продолжительность катарального, интоксикационного синдромов и длительность обострения БА

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

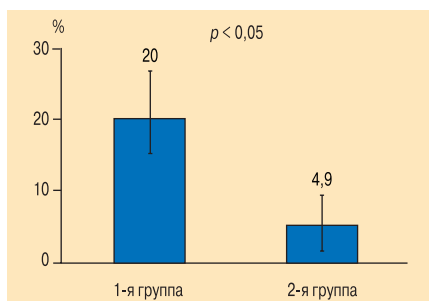


Рис. 6. Частота возникновения бактериальных осложнений у пациентов групп сравнения

Заключение

Результаты применения Ингавирина в составе комплексного лечения больных с вирусассоциированным обострением БА свидетельствуют об эффективности и безопасности препарата. Терапевтическая эффективность заключалась в достоверном сокращении (в среднем на 1–2 дня) периода лихорадки, уменьшении проявлений и продолжительности симптомов интоксикации, катаральных симптомов, а также снижении частоты развития бактериальных осложнений на 15 %.

Ингавирин является новым противовирусным препаратом, эффективным в отношении вирусов гриппа типа А (А / H1N1, в т. ч. А (H1N1) pdm09, А / H3N2, А / H5N1), типа В, аденовирусной инфекции, парагриппа, респираторно-синцитиальной инфекции. Проведенные экспериментальные токсикологические исследования свидетельствуют о низком уровне токсичности и высоком профиле безопасности препарата (LD50 превышает терапевтическую дозу в > 3 000 раз). Препарат не обладает мутагенными, иммунотоксическими, аллергизирующими и канцерогенными свойствами, не оказывает местно-раздражающего действия. Ингавирин не влияет на репродуктивную функцию, не оказывает эмбриотоксического и тератогенного действия. Препарат не метаболизируется и выводится из организма в неизменном виде кишечником (77,0 %) и почками (23,0 %).

Терапевтическая эффективность и безопасность препарата показана в ряде клинических исследований [16]. Ингавирин имеет уникальный механизм действия, а именно: усиливает чувствительность клеток к внешним сигналам за счет увеличения синтеза интерфероновых клеточных рецепторов (IFN AR1, IFN AR2). Пораженные вирусом клетки в присутствии Ингавирина индуцируют антивирусный статус (активация Stat-1, pPKR и MxA белка) и, предположительно, становятся мишенями для лимфоцитов и иммунокомпетентных клеток, которые, активируясь, ускоряют клиренс вирусной инфекции [17]. Способность Ингавирина эффективно восстанавливать врожденный иммунный ответ выборочно в инфицированных вирусом клетках объясняет клиническую эффективность, широкий спектр действия и безопасность препарата.

Ингавирин может быть рекомендован в составе комплексной терапии для лечения вирусиндуцированного обострения БА, особенно в первые 36 ч от начала обострения.

Литература

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2012) [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.ginasthma.org>
2. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.07 "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія". Київ: ТОВ "Велес"; 2007.
3. Dulek D.E., Peebles R.S. Viruses and asthma. *Biochim. Biophys. Acta* 2011; 2: 1–10.
4. Murray C.S., Simpson A., Custovic A. Allergens, Viruses, and asthma exacerbations. *Proc. Am. Soc. Thorac.* 2004; 1 (2): 99–104.
5. Papadopoulos N.G., Psarras S., Manoussakis E., Saxoni-Papageorgiou P. The role of respiratory viruses in the origin and exacerbations of asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 3 (1): 39–44.
6. Dimopoulos G., Lerikou M., Tsiodras S. et al. Viral epidemiology of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2012; 25 (1): 12–18.
7. Yamaya M. Virus Infection-induced bronchial asthma exacerbation. *Pulm. Med.* 2012; 2012: 834826. Doi: 10.1155/2012/834826.
8. Kurai D., Saraya T., Ishii H., Takizawa H. Virus-induced exacerbations in asthma and COPD. *Front. Microbiol.* 2013; 4: 293.
9. Busse W.W., Lemanske R.F. Jr., Gern J.E. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet* 2010; 376 (9743): 826–834.
10. Мачарадзе Д.Ш. Вирусы и астма: больше вопросов, чем ответов. *Лечащий врач* 2009; 10: 15–21.
11. Guilbert T.W., Denlinger L.C. Role of infection in the development and exacerbation of asthma. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2010; 4 (1): 71–83.
12. Garbino J., Soccia P.M., Aubert J.D. et al. Respiratory viruses in bronchoalveolar lavage: a hospital-based cohort study in adults. *Thorax* 2009; 64 (5): 399–404.
13. Охотникова Е.Н., Дзюблик И.В., Руденко С.Н. Острые респираторные вирусные инфекции у детей и их роль в развитии вирусиндуцированной бронхиальной астмы. *Педиатрия. Восточная Европа.* 2013; 3 (03): 118–127.
14. Никонова А.А., Файзулов Е.Б., Оксанич А.С. и др. Выявление респираторных вирусов человека в биологических образцах методом мультиплексной ПЦР. *Актуал. вопр. эпидемиол. инфекц. бол.* 2006; 8: 737–741.
15. Дзюблик И.В., Горovenko Н.Г. Полімеразна ланцюгова реакція в лабораторній діагностиці інфекційних хвороб: Навчально-методичний посібник. Київ: НМАПО; 2012.
16. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Григорян С.С. и др. Эффективность и безопасность препарата Ингавирин® в лечении гриппа и других ОРВИ у взрослых. *Consilium Medicum* 2009; 11: 1–6.
17. Egorov A. A novel antiviral drug Ingavirin® restores the cellular antiviral response in influenza A virus-infected cells and enhances viral clearance in ferrets. *Options for the control of influenza (VIII).* Cape Town, 2013. Abs. 612.

Информация об авторах

Дзюблик Александр Ярославович – д. м. н., профессор, зав. отделением технологий лечения неспецифических заболеваний легких ГУ "Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г.Яновского НАМН Украины"; тел.: (38 044) 270-35-61; e-mail: Treat@pulmon.kiev.ua
Симонов Сергей Сергеевич – к. м. н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л.Шуплика; тел.: (38 044) 270-35-61; e-mail: ssimonov54@mail.ru

Ячник Виталий Анатольевич – младший научный сотрудник отделения технологий лечения неспецифических заболеваний легких, ГУ "Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г.Яновского НАМН Украины"; тел.: (38 044) 270-35-50; e-mail: Vitaliiy@pulmon.kiev.ua

Поступила 24.01.14
© Коллектив авторов, 2013
УДК 615.281.8.035:616.248