

Анализ комплаенса и эффективности профилактики острых респираторных инфекций у больных хронической обструктивной болезнью легких с применением тилорона

А.В.Будневский, Е.Ю.Малыш, Е.С.Овсянников, Л.А.Титова, В.О.Лукашов

ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России: 394000, Воронеж, Студенческая, 10

Резюме

Частые респираторные инфекции являются одним из факторов, способствующих прогрессированию хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), при этом около 30 % из них обусловлены вирусами. При тяжелом обострении ХОБЛ может развиваться острая дыхательная недостаточность, которая в 1/3 случаев является основной причиной смерти. Таким образом, профилактика обострений ХОБЛ имеет важное медико-социальное значение. *Цель.* Повышение уровня лечебно-профилактических мероприятий и качества жизни (КЖ) пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ и частыми острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) в анамнезе при помощи анализа уровня медикаментозного комплаенса и эффективной терапии тилороном. *Материалы и методы.* В исследование включены больные среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ ($n = 94$: 35 женщин и 59 мужчин; средний возраст — $61,8 \pm 0,7$ года). В комплексное обследование была включена оценка уровня медикаментозного комплаенса по специально разработанной шкале и клинико-инструментальных показателей при включении в исследование и через 12 мес. Больным с высоким уровнем комплаенса ($n = 23$) был назначен курсовой прием тилорона. Группу контроля составили пациенты ($n = 20$) с низким уровнем комплаенса, отказавшиеся от приема тилорона. *Результаты.* При использовании тилорона в 1-й группе в 1,95 раза в течение 12 мес. достоверно снизилась частота ОРВИ, обострений ХОБЛ и госпитализаций, повысился показатель физического компонента КЖ, на 84 % уменьшились затраты на терапию. *Заключение.* При назначении тилорона в дозе 125 мг 1 раз в неделю в течение 6 нед. (2 курса в год) в качестве средства профилактики ОРВИ в комплексной терапии среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ у больных с частыми ОРВИ значительно снижается их частота, и, как следствие, частота обострений ХОБЛ и госпитализаций, повышается показатель физического компонента КЖ. При этом тилорон достоверно не влияет на показатели функции внешнего дыхания и толерантность больных ХОБЛ к физическим нагрузкам.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, комплаенс, тилорон.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-2-201-207

Efficacy and drug compliance for tilorone in preventing acute respiratory infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease

A.V.Budnevskiy, E.Yu.Malysh, E.S.Ovsyannikov, L.A.Titova, V.O.Lukashov

N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia: 10, Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russia

Summary

The purpose of the study was to analyze drug compliance and efficacy of tilorone in preventing acute exacerbations and improving quality of life (QoL) in patients with moderate to severe COPD and a history of frequent acute respiratory viral infections (ARVI). *Materials and methods.* The study involved patients with moderate to severe COPD ($n = 94$; 35 females, 59 males; mean age, 61.8 ± 0.7 years). A comprehensive examination of patients included drug compliance assessment with a specially developed scale, clinical and laboratory parameters measured at inclusion and in 12 months. Twenty three patients with high compliance were treated with tilorone. A control group consisted of low-compliant patients who did not give a consent to take tilorone ($n = 20$). *Results.* The significant 1.95-fold reduction in ARVI episodes incidence within 12 months was registered in the tilorone group that resulted in reduction in COPD exacerbation and hospitalizations rates, improvement in physical component of QoL and decrease in a cost of the therapy by 84%. *Conclusion.* Six-week therapy with tilorone 125 mg once a week, two courses annually, aimed at prevention ARVI in patients with moderate to severe COPD and a previous history of frequent ARVI could significantly reduce a rate of ARVI episodes followed by reduction in the rate of acute exacerbations of COPD, hospitalizations due to COPD and in improvement in physical component of QoL. Tilorone did not change lung function and physical tolerance of COPD patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, compliance, tilorone.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой хроническое воспалительное, неуклонно прогрессирующее заболевание дыхательных путей, заболеваемость и смертность от которого имеют стойкую тенденцию к увеличению [1, 2]. Частые респираторные инфекции являются одним из факторов, способствующих прогрессированию ХОБЛ, при этом около 30 % из них обусловлены вирусами. В случае тяжелого обострения ХОБЛ может развиваться острая дыхательная недостаточность, которая в 1/3 случаев является основной причиной смерти. Таким образом, профилактика обострений ХОБЛ

имеет важное медико-социальное значение [3, 4]. Профилактика вирусных обострений имеет несколько направлений — вакцинация, применение препаратов, обладающих противовирусной и иммуномодулирующей активностью, а также базисные оздоровительные мероприятия [5].

Одним из основных направлений во вторичной профилактике ХОБЛ может стать поиск и клиническая апробация наиболее оптимальных методов профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Предпочтительно использование лекарственных препаратов, обладаю-

ших иммуотропной активностью, свойствами ингибитора вирусной репродукции и эффективного стимулятора иммунной системы организма.

С другой стороны, в терапии хронических заболеваний существует еще одна проблема — это определенный уровень медикаментозного комплаенса больного. Большое количество принимаемых препаратов, особенности их приема, как правило, не способствуют повышению приверженности пациента лечению [6, 7]. Кроме того, у многих больных ХОБЛ отмечается коморбидная патология — ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, остеопороз, нарушения углеводного обмена, депрессивные расстройства [8], а при существенной медикаментозной нагрузке формируется негативное отношение к вновь назначаемым препаратам [9].

Определенный интерес представляет собой препарат тилорон — низкомолекулярный синтетический индуктор интерферонов (IFN) 3 классов. При его воздействии осуществляется прямое и опосредованное ремоделирование системы иммунитета путем целенаправленной поляризации Th0-клеток в Th1, стимуляции фагоцитарной активности нейтрофилов, макрофагов, а также роста и активации клеток-киллеров [10, 11]. Возможность тилорона выступать в качестве модулятора воспалительной реакции при гриппе и других ОРВИ явилась основанием для его применения с целью их профилактики у больных ХОБЛ.

Целью исследования явился анализ уровня медикаментозного комплаенса и эффективность терапии тилороном для повышения уровня лечебно-профилактических мероприятий и качества жизни (КЖ) пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ и частыми ОРВИ в анамнезе.

Материалы и методы

В исследование включены больные среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ ($n = 94$: 35 женщин и 59 мужчин; средний возраст — $61,8 \pm 0,7$ года). Диагноз ХОБЛ был выставлен на основании жалоб, анамнеза, объективного статуса, данных спирометрии в соответствии с критериями GOLD (2014): ХОБЛ средней тяжести была диагностирована у 61 (64,89 %), тяжелая — у 33 (35,11 %) больных. В исследование были включены больные с частыми (≥ 3 раз в год) ОРВИ в анамнезе.

Критерии исключения из исследования:

- ХОБЛ легкой и / или крайне тяжелой степени;
- дыхательная недостаточность III степени;
- хроническая сердечная недостаточность \geq IIВ стадии;
- бронхиальная астма, тяжелое и / или инкурабельное сопутствующее заболевание;
- прием системных глюкокортикостероидов на протяжении последнего месяца;
- возраст моложе 40 лет;
- лекарственная и / или алкогольная зависимость.

Всем больным были проведены следующие обследования:

Таблица 1
Шкала комплаенса больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких
Table 1
Compliance scale for patients with chronic non-specific lung diseases

№	Вопросы	Баллы
1	Заинтересованность в приеме лекарств	
	Активное отношение к приему препарата, понимание необходимости терапии	2
	Согласие на прием препарата при наличии сомнений в его эффективности. Пассивное согласие на прием препарата	1
	Нежелание принимать лекарства	0
2	Наличие опасений, связанных с действием вообще или с возможностью появления побочных эффектов	
	Отсутствие необоснованных опасений относительно терапии	2
	Считает, что препараты в дальнейшем могут вызвать неприятные побочные действия	1
	Негативное отношение к принимаемому препарату, т. к. больной испытал на себе его субъективно тягостные побочные действия или отсутствие эффекта	0
3	Регулярность приема	
	Нет нарушений	2
	Нерегулярность приема лекарств	1
	Прекращение приема лекарств	0
4	Выполнение рекомендаций по дозировке препарата	
	Нет нарушений	2
	Снижение дозировок лекарств	1
	Прекращение приема лекарств	0
5	Отношение больного к принимаемым ранее препаратам	
	Положительное	2
	Нейтральное / ранее не принимал	1
	Отрицательное	0
6	Оценка больным эффективности терапии в настоящее время	
	Высокая	2
	Средняя	1
	Низкая	0
7	Приемлемость ингаляционного приема препарата	
	Удовлетворен	2
	Индифферентен / не использует	1
	Не удовлетворен	0
8	Приемлемость перорального приема препарата	
	Удовлетворен	2
	Индифферентен / не использует	1
	Не удовлетворен	0
9	Удовлетворенность режимом приема препарата	
	Полностью удовлетворен	2
	Частично удовлетворен	1
	Не удовлетворен	0
10	Доступность препарата	
	Доступен	2
	Доступен при наличии финансовых возможностей	1
	Недоступность по финансовым или иным причинам	0
11	Уровень социальной поддержки, включая материальное содействие в приобретении лекарственных средств	
	Высокий	2
	Средний	1
	Низкий	0
12	Уровень сотрудничества с лечащим врачом	
	Высокий	2
	Средний	1
	Низкий	0

- при включении в исследование у всех больных оценивался уровень медикаментозного комплаенса. С этой целью разработана специальная шкала из 12 вопросов, которая заполнялась лечащим врачом на основании полученной им информации о больном (табл. 1). Все пункты шкалы имели градуировку, снабженную содержательными характеристиками различий. Уровень комплаенса определялся как низкий при показателе 0–10 баллов, средний – 11–19 баллов, высокий – 20–24 балла;
 - при включении в исследование и через 12 мес. после терапии тилороном всем больным проводились:
 - качественная оценка клинических симптомов ХОБЛ (одышка, кашель, отхождение мокроты, нарушение сна, общая слабость) с помощью 10-балльной визуальной аналоговой шкалы (ВАШ);
 - определение толерантности к физической нагрузке (ТФН) с помощью 6-минутного шагового теста (6-МШТ);
 - спирометрия с оценкой форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ); ЖЕЛ; объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁); индекса Тиффно (ОФВ₁ / ЖЕЛ); пиковой объемной скорости; максимальной объемной скорости, измеренной после выдоха первых 75, 50, 25 % ФЖЕЛ; прироста ОФВ₁ после проведения бронхолитической пробы;
 - анализ частоты ОРВИ, обострений ХОБЛ и госпитализаций пациентов по записям в медицинской документации;
 - оценка КЖ с помощью опросника *The Short Form-36* (SF-36) по следующим параметрам: физическое функционирование (RF), ролевое физическое функционирование (RP), выраженность боли (BP), общее здоровье (GH), жизненная активность (VT), психическое здоровье (MH).
- Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета программ *Statgraphics 5.1 Plus*. Количественные данные представлены в виде $M \pm m$. Качественные переменные сравнивались с помощью критерия χ^2 или точного метода Фишера. Сравнение количественных показателей проводилось с помощью t-критерия Стьюдента или рангового метода Уилкоксона (для зависимых переменных) и U-теста Манна–Уитни (для независимых групп). С целью анализа связей между изучаемыми признаками применялся дисперсионный и корреляционный анализы. Достоверными считались различия при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При исследовании уровня комплаенса во время первичного обращения были получены следующие результаты: из 94 больных ХОБЛ у 11 (11,70 %) отмечен низкий уровень комплаенса, у 60 (63,83 %) – средний и у 23 (24,47 %) – высокий. В табл. 2 показано распределение больных по уровню комплаенса в за-

Таблица 2
Распределение больных с разным уровнем комплаенса в зависимости от степени тяжести ХОБЛ, n (%)
Table 2
Distribution of patients with different compliance according to severity of COPD, n (%)

Уровень комплаенса	Степень тяжести ХОБЛ	
	средняя, n = 61	тяжелая, n = 33
Высокий	14 (22,95)	9 (27,27)
Средний	41 (67,21)	19 (57,57)
Низкий	6 (9,84)	5 (15,15)

висимости от степени тяжести ХОБЛ. У большинства больных со средним и высоким уровнем комплаенса отмечалась средняя степень тяжести ХОБЛ.

При качественной оценке выраженности клинических симптомов ХОБЛ с помощью ВАШ выявлено, что для больных с высоким уровнем комплаенса характерна менее выраженная клиническая симптоматика, однако различия между подгруппами с разным уровнем комплаенса недостоверны (табл. 3).

При проведении спирометрии среднее значение ОФВ₁ в постбронходилатационном тесте у пациентов с высоким уровнем комплаенса составило $56,18 \pm 3,48$ %, со средним – $55,01 \pm 1,36$ %, с низким – $56,18 \pm 3,49$ %. Однако достоверных различий между подгруппами с разным уровнем комплаенса не получено ($F = 0,17$; $p = 0,8466$).

Согласно результатам 6-МШТ, у пациентов с низким комплаенсом ТФН была достоверно ниже, чем у больных с высоким и средним уровнем комплаенса ($F = 4,72$; $p = 0,0112$). Среднее значение показателя 6-МШТ составило $334,1 \pm 15,1$; $380,2 \pm 5,9$ и $392,20 \pm 5,12$ м в подгруппах лиц с низким, средним и высоким уровнем комплаенса соответственно. Таким образом, больные, приверженные лечению, характеризуются лучшей переносимостью физических нагрузок.

В табл. 4 приведены данные о частоте ОРВИ в подгруппах с разным уровнем комплаенса. При проведении сравнительного анализа получены достоверные различия между больными с высокой и низкой комплаентностью ($\chi^2 = 13,12$; $p = 0,0411$).

Таблица 3
Выраженность клинических симптомов у больных ХОБЛ в зависимости от уровня комплаенса, баллы ($M \pm m$)
Table 3
Severity of COPD symptoms in high-compliant and low-compliant patients ($M \pm m$)

Клинические симптомы ХОБЛ	Уровень комплаенса		
	высокий, n = 23	средний, n = 72	низкий, n = 11
Кашель	$5,08 \pm 0,27$	$5,09 \pm 0,18$	$5,12 \pm 0,29$
Одышка	$6,14 \pm 0,41$	$6,42 \pm 0,18$	$6,26 \pm 0,31$
Мокрота	$4,18 \pm 0,22$	$4,23 \pm 0,17$	$4,25 \pm 0,23$
Хрипы	$4,09 \pm 0,22$	$4,11 \pm 0,19$	$4,14 \pm 0,21$
Общая слабость	$4,80 \pm 0,29$	$4,83 \pm 0,21$	$4,86 \pm 0,23$

По результатам анализа анкетирования больных ХОБЛ с частыми ОРВИ при использовании опросника SF-36 определены особенности КЖ. Частота ОРВИ оказывала достоверное влияние на показатели всех шкал: RF ($F = 5,12$; $p = 0,0$); RP ($F = 6,89$; $p = 0,0$); BP ($F = 3,11$; $p = 0,0176$); GH ($F = 7,12$; $p = 0,0$); VT ($F = 5,77$; $p = 0,0$); RE ($F = 4,54$; $p = 0,0011$); MH ($F = 4,08$; $p = 0,0092$).

В табл. 5 приведены результаты дисперсионного анализа влияния индекса комплаенса на показатели КЖ больных ХОБЛ. Индекс комплаенса оказывал достоверное влияние на показатели шкал RF ($F = 6,11$; $p = 0,0$); RP ($F = 7,24$; $p = 0,0$), BP ($F = 3,76$; $p = 0,0017$); VT ($F = 3,52$; $p = 0,0016$) и MH ($F = 3,80$; $p = 0,0005$).

У приверженных лечению больных отмечена тенденция к снижению выраженности клинических симптомов, у них достоверно реже возникали ОРВИ, показаны более высокие ТФН и КЖ.

Пациентам с высоким уровнем комплаенса ($n = 23$) был назначен тилорон (Амиксин) по 125 мг 1 раз в неделю в течение 6 нед. на фоне базисной терапии ХОБЛ (2 курса в год); 2-ю группу (сравнения) составили больные, отказавшиеся от приема Амиксина ($n = 20$).

При сравнительном анализе динамики частоты ОРВИ в группах выявлено достоверное снижение этого показателя в 1-й группе; во 2-й группе статистически значимых изменений частоты ОРВИ не отмечено (табл. 6).

На рис. 1 продемонстрирована частота обострений и госпитализаций у больных ХОБЛ 1-й группы до и после терапии. До назначения терапии Амиксинном средняя частота обострений в 1-й группе составила $4,05 \pm 0,16$ раза в год, госпитализаций – $2,08 \pm 0,18$ в год, через 12 мес. наблюдения оба показателя достоверно снизились до $2,17 \pm 0,15$ ($F = 31,86$; $p = 0,0$) и $1,35 \pm 0,18$ ($F = 8,90$; $p = 0,0046$) в год соответственно. Во 2-й группе достоверной динамики анализируемых показателей не выявлено, до терапии частота обострений составила $3,85 \pm 0,25$ в год, госпитализаций – $1,95 \pm 0,13$ в год, после 12 мес. наблюдения – $3,25 \pm 0,27$ ($F = 2,62$; $p = 0,1141$) и $1,75 \pm 0,13$ раза в год ($F = 1,65$; $p = 0,1651$) соответственно (рис. 2).

Таблица 4

Распределение больных ХОБЛ в зависимости от уровня комплаенса и частоты ОРВИ, n (%)

Table 4

Distribution of patients with COPD and different compliance and frequency of ARVI, n (%)

Частота ОРВИ в год	Уровень комплаенса		
	высокий	средний	низкий
3	7 (7,45)	19 (20,21)	1 (1,06)
4	3 (3,19)	19 (20,21)	2 (2,13)
5	1 (1,06)	19 (20,21)	3 (3,19)
> 5	0	15 (15,96)	5 (5,32)
Всего	11 (11,70)	72 (76,60)	11 (11,70)

Таблица 5

Основные результаты дисперсионного анализа влияния индекса комплаенса на КЖ больных ХОБЛ

Table 5

Dispersion analysis of relationship between compliance and quality of life of COPD patients

Показатель	Шкалы методики SF-36	F	p
Индекс комплаенса	RF	6,11	0,0
	RP	7,24	0,0000
	BP	3,76	0,0017
	GH	2,11	0,1321
	VT	3,52	0,0016
	SF	1,98	0,2341
	RE	2,99	0,0873
	MH	3,80	0,0005

Таблица 6

Динамика частоты ОРВИ у больных ХОБЛ 1-й и 2-й групп до и через 12 мес. от начала наблюдения (M \pm m)

Table 6

Change in ARVI frequency in COPD patients from baseline to 12 months (M \pm m)

Группа	До начала терапии	Через 12 мес.	F	p
1-я, n = 23	3,74 \pm 0,19	1,91 \pm 0,20	41,91	0,0
2-я, n = 20	3,60 \pm 0,20	3,45 \pm 0,29	1,12	0,3215

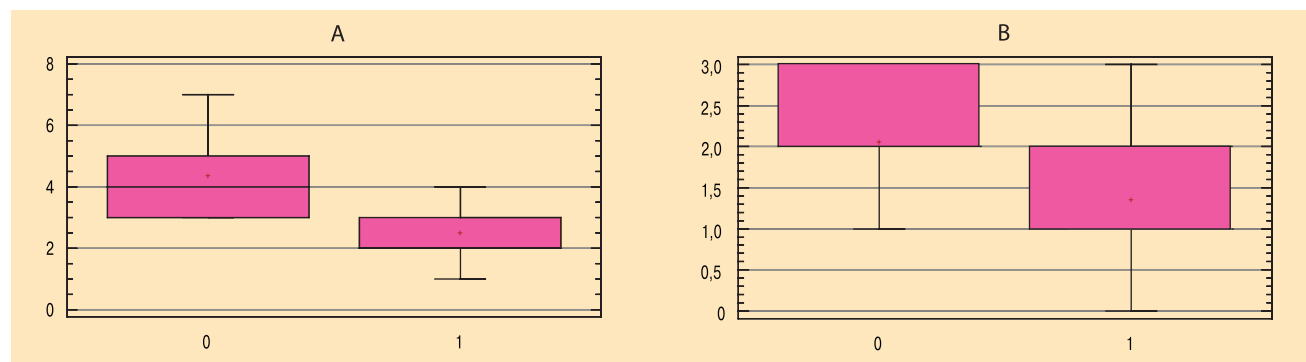


Рис. 1. Частота: А – обострений, В – госпитализаций у больных ХОБЛ 1-й группы до (0) и после (1) 12 мес. терапии
Figure 1. Frequency of exacerbations (A) and hospitalizations (B) at the tilorone group at baseline (0) and in 12 months (1)

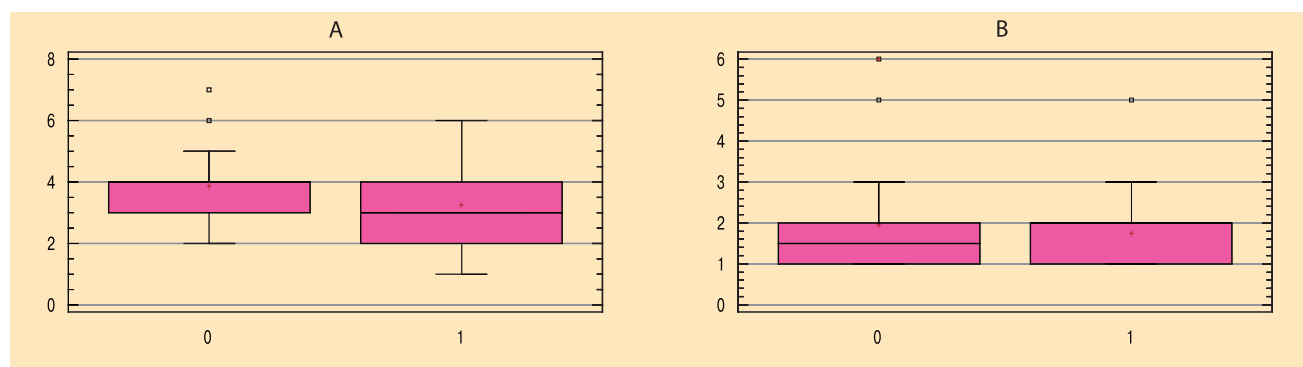


Рис. 2. Частота: А – обострений, В – госпитализаций у больных ХОБЛ 2-й группы до (0) и после (1) 12 мес. терапии
Figure 2. Frequency of exacerbations (A) and hospitalizations (B) at the control group at baseline (0) and in 12 months (1)

В табл. 7 показана динамика выраженности клинической симптоматики по ВАШ у больных ХОБЛ 1-й и 2-й групп через 12 мес. после начала наблюдения. Достоверных различий оцениваемых показателей как внутри групп, так и между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Что касается анализа изменений показателей функции внешнего дыхания, то необходимо отметить статистически незначимую тенденцию к снижению ОФВ₁ у больных 2-й группы. Достоверной динамики ОФВ₁ у больных с ХОБЛ 1-й группы не выявлено.

По результатам 6-МШТ определена более низкая ТФН у больных 2-й группы ($350,2 \pm 13,2$ м) в сравнении с больными 1-й группы, принимавшими Амиксин для профилактики ОРВИ ($379,3 \pm 9,19$ м). Однако различия между группами были недостоверны (табл. 8).

Таблица 7

Динамика выраженности клинической симптоматики у больных ХОБЛ 1-й и 2-й групп сравнения до и через 12 мес. от начала наблюдения; баллы ($M \pm m$)

Table 7

Change in COPD symptoms in COPD patients from baseline to 12 months (scores, $M \pm m$)

Клинические симптомы ХОБЛ	1-я группа, n = 23		2-я группа, n = 20	
	до начала терапии	через 12 мес.	до начала терапии	через 12 мес.
Кашель	3,47 ± 0,41	3,15 ± 0,45	3,82 ± 0,37	3,30 ± 0,41
Одышка	4,26 ± 0,47	4,26 ± 0,38	3,65 ± 0,41	3,04 ± 0,28
Мокрота	4,43 ± 0,47	4,27 ± 0,41	4,69 ± 0,41	4,21 ± 0,40
Хрипы	3,13 ± 0,33	3,04 ± 0,32	2,71 ± 0,34	2,47 ± 0,28
Общая слабость	4,47 ± 0,43	4,17 ± 0,42	4,13 ± 0,48	3,26 ± 0,37

Таблица 8

Динамика 6-МШТ у больных ХОБЛ 1-й и 2-й групп до и через 12 мес. от начала наблюдения ($M \pm m$)

Table 8

Change in 6-min walk test results in COPD patients from baseline to 12 months ($M \pm m$)

Группа	До начала терапии	Через 12 мес.	F	p
1-я, n = 23	372,70 ± 10,15	379,30 ± 9,19	0,25	0,6228
2-я, n = 20	366,6 ± 12,9	350,2 ± 13,2	0,79	0,3806

Таблица 9

Динамика КЖ у больных ХОБЛ 1-й и 2-й групп до и через 12 мес. от начала наблюдения ($M \pm m$)

Table 9

Change in quality of life of COPD patients from baseline to 12 months ($M \pm m$)

Показатели	1-я группа, n = 23		2-я группа, n = 20	
	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.
RF	54,6 ± 3,32	64,1 ± 2,71*	53,2 ± 3,45	52,2 ± 2,32
RP	28,9 ± 5,66	48,3 ± 3,90*	29,4 ± 5,09	27,8 ± 4,21
BP	49,7 ± 2,40	60,6 ± 2,89*	48,1 ± 2,65	47,2 ± 2,11
GH	43,3 ± 2,46	51,4 ± 3,02*	44,2 ± 2,72	42,2 ± 3,14
VT	50,4 ± 2,62	56,1 ± 2,60	50,4 ± 2,62	49,1 ± 2,90
SF	65,2 ± 3,69	69,3 ± 2,80	65,2 ± 3,69	63,1 ± 2,98
RE	36,9 ± 7,25	41,8 ± 6,29	36,9 ± 7,25	35,1 ± 5,76
MH	52,5 ± 3,36	56,9 ± 3,24	51,2 ± 3,16	50,9 ± 3,54

Примечание. * – $p < 0,05$ – различия достоверны до и после терапии.
Note. *, difference before vs after the treatment is significant if $p < 0,05$.

Как следует из представленных в табл. 9 данных, отражающих динамику показателей КЖ, в 1-й группе больных ХОБЛ достоверно выше оказались показатели RF, RP, BP, GH. Достоверной динамики средних значений других шкал, отражающих психический компонент КЖ (SF, RE, MH) не установлено. Во 2-й группе статистически значимой динамики всех показателей КЖ также не выявлено.

В табл. 10 представлены результаты фармакоэкономического анализа использования Амиксина для профилактики ОРВИ у больных ХОБЛ. Показано,

Таблица 10

Результаты фармакоэкономического анализа затрат на лечение больных ХОБЛ с частыми ОРВИ

Table 10

Pharmacoeconomic analysis of treatment of COPD patient with frequent ARVI

Затраты на 1 пациента в год, руб.	1-я группа, n = 23	2-я группа, n = 20
Тилорон (профилактика)	1 218	–
Лечение ОРВИ	1 661	3 002
Госпитализация по поводу обострений ХОБЛ	24 570	49 224
Лечение обострений ХОБЛ амбулаторно	3 712	5 122
Итого	31 161	57 348

что при использовании Амиксина затраты на амбулаторное и стационарное лечение 1 пациента сокращаются в среднем 84 % в год.

Таким образом, при использовании Амиксина частота ОРВИ достоверно снизилась в 1,95 раза в течение 12 мес. Это позволит в итоге снизить частоту обострений ХОБЛ и госпитализаций пациентов, что в свою очередь, способствует повышению КЖ по физическому компоненту и снижению затрат на лечение пациентов на 84 %.

Известно, что патогенные респираторные вирусы играют важную роль в обострении эндобронхита у подавляющего большинства больных ХОБЛ. После перенесенной ОРВИ освобождение клеток от вирусных антигенов происходит медленно — до нескольких месяцев. Персистирующая вирусная инфекция от 3–4 мес. до 1,5–2,0 лет снижает адгезивную активность полиморфно-ядерных нейтрофилов и макрофагов, при этом снижается способность этих клеток к детоксикации свободных кислородных радикалов, оказывающих разрушающее действие на легочную паренхиму.

С целью профилактики ОРВИ у больных ХОБЛ выбран тилорон (Амиксин) — низкомолекулярный синтетический индуктор IFN ароматического ряда. Помимо иммуномодулирующего действия, Амиксин обладает прямым противовирусным действием, обусловленным ингибированием трансляции вирусспецифических белков и, соответственно, подавлением репродукции вируса.

Амиксин является низкомолекулярным синтетическим индуктором IFN, стимулирующим образование в организме IFN 1-го (α , β), 2-го (γ) и 3-го (δ) типов [12, 13]. В строго контролируемых лабораторных условиях, соответствующих принципам доказательной медицины, показано, что препарат Амиксин является быстродействующим в первые 24 ч противовирусным средством эндогенной пролонгированной стимуляции выработки IFN 1–3-го типов — в крови и 1-го и 3-го типов — в легочной ткани, которые в совокупности активируют собственные защитные силы легких и организма в целом, что свидетельствует о возможности профилактического применения препарата для предотвращения повторных ОРВИ. Преобладание аккумуляции IFN- α и - δ в крови и, что особенно важно, IFN- δ в легких, указывающее на его доминирующую роль в защите легочной ткани — «ворот» респираторной инфекции различного генеза, — свидетельствует, что препарат Амиксин может и должен быть использован при терапии как на ранних, так и на поздних стадиях развития ОРВИ для противовирусной защиты 1-й линии при воздействии возбудителя на орган-мишень при ОРВИ [14]. Доказано, что при воздействии тилорона повышается электрофоретическая активность Т-лимфоцитов селезенки *in vitro* за счет увеличения плотности отрицательного поверхностного заряда клеток, причем этот эффект прямо зависит от дозы и продолжительности применения препарата, что, вероятно, играет важную роль в межклеточных взаимодействиях во время иммунного ответа [15].

Способность тилорона модулировать воспалительную реакцию при гриппе и других ОРВИ явилось основанием для применения тилорона при профилактике частых ОРВИ у больных ХОБЛ. Этот эффект тилорона может способствовать замедлению темпа снижения легочной функции и повышению КЖ пациентов.

Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ и низким уровнем медикаментозного комплаенса отмечаются более выраженные клинические проявления заболевания, достоверно низкая ТФН и более высокая частота ОРВИ и, соответственно, достоверно более низкое КЖ по физическому компоненту;
- при назначении Амиксина в дозе 125 мг 1 раз в неделю в течение 6 нед. (2 курса в год) в качестве средства профилактики ОРВИ в комплексной терапии ХОБЛ у больных с частыми ОРВИ значительно снижается их частота, и, как следствие, — частота обострений заболевания и госпитализаций;
- терапия Амиксином достоверно не влияет на показатели функции внешнего дыхания и ТФН у больных ХОБЛ;
- у получавших Амиксин больных ХОБЛ отмечены достоверно более высокие показатели КЖ по физическому компоненту.

Конфликт интересов отсутствует.

Исследование проводилось без участия спонсоров.

There is no conflict of interest.

The study was performed without any sponsorship.

Литература

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (GOLD, пересмотр 2013). http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_Russian_2014.pdf
2. Будневский А.В., Бурлачук В.Т., Чернов А.В., Овсянников Е.С. Хроническая обструктивная болезнь легких. Воронеж: Научная книга; 2014.
3. Fujimoto K., Yasuo M., Urushibata K. et al. Airway inflammation during stable and acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2005; 25 (4): 640–646.
4. Gencay M., Roth M., Christ-Crain M. et al. Single and multiple viral infections in lower respiratory tract infection. *Respiration*. 2010; 80 (6): 560–567.
5. Будневский А.В., Трибунцева Л.В., Яковлев В.Н. и др. Оптимизация амбулаторно-поликлинической помощи больным хронической обструктивной болезнью легких. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2012; 11 (2): 464–468.
6. Данилов Д.С. Комплаенс в медицине и методы его оптимизации (клинические, психологические и психотерапевтические аспекты). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2008; 10 (1): 13–20.
7. Данилов Д.С. Механизмы формирования комплаенса и современные подходы к его оптимизации. *Российские медицинские вести*. 2008; 13 (4): 11–24.

8. Авдеев С.Н. Системные эффекты у больных ХОБЛ. *Врач.* 2006; 12: 3–8.
9. Наумова Е.А., Шварц Ю.Г. Выполнение больными врачебных назначений: эффективны ли вмешательства, направленные на улучшение этого показателя? *Международный журнал медицинской практики.* 2006; 1: 48–60.
10. Лыткина И.Н., Гренкова Т.А. Профилактическая эффективность препарата Лавомакс при гриппе и ОРВИ. *Врач.* 2010; 4: 64–67.
11. Волчек И.В. Профилактическая и лечебная эффективность амиксина при гриппе и других острых респираторных инфекциях. *Terra Medica nova.* 2004; 4: 25–28.
12. Григорян С.С., Иванова А.М., Ершов Ф.И. Противовирусная активность амиксина и его влияние на интерфероновый статус. *Вопросы вирусологии.* 1990; 2: 138–140.
13. Чижов Н.П., Смольская Т.Т., Байченко П.И. и др. Клинические исследования переносимости и интерферон-индуцирующей активности амиксина. *Вопросы вирусологии.* 1990; 5: 411–414.
14. Григорян С.С., Исаева Е.И., Бакалов В.В. и др. Амиксин – индукция интерферонов альфа, бета, гамма и ламбда в сыворотке крови и легочной ткани. *Русский медицинский журнал.* 2015; 2: 93–99.
15. Dolha O.V., Pohoriela N.Kh., Bohorad-Kobel's'ka O.S. et al. Effects of amixine on electrophoretic mobility of murine T-lymphocytes. *Fiziol. Zh.* 2011; 57 (2): 14–18.
8. Avdeev C.N. Systemic effects of COPD. *Vrach.* 2006; 12: 3–8 (in Russian).
9. Naumova E.A., Shvarts Yu.G. The patients' adherence to the treatment: can interventions effectively improve this parameter? *Mezhdunarodnyy zhurnal meditsinskoj praktiki.* 2006; 1: 48–60 (in Russian).
10. Lytkina I.N., Grenkova T.A. Efficacy of Lavomax in preventing of influenza and other acute respiratory viral infections. *Vrach.* 2010; 4: 64–67 (in Russian).
11. Volchek I.V. Efficacy of Amixin in prevention and treatment of influenza and other acute respiratory viral infections. *Terra Medica nova.* 2004; 4: 25–28 (in Russian).
12. Grigoryan S.S., Ivanova A.M., Ershov F.I. Protivovirusnaya aktivnost' amiksina i ego vliyaniye na interferonovyy status. *Voprosy virusologii.* 1990; 2: 138–140 (in Russian).
13. Chizhov N.P., Smol'skaya T.T., Baychenko P.I. et al. Clinical study of tolerability and interferon-inducing activity of Amixin. *Voprosy virusologii.* 1990; 5: 411–414 (in Russian).
14. Grigoryan S.S., Isaeva E.I., Bakalov V.V. et al. Amixin: induction of interferons alfa, beta, gamma and lambda in the serum and the pulmonary tissue. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2015; 2: 93–99 (in Russian).
15. Dolha O.V., Pohoriela N.Kh., Bohorad-Kobel's'ka O.S. et al. Effects of amixine on electrophoretic mobility of murine T-lymphocytes. *Fiziol. Zh.* 2011; 57 (2): 14–18.

Received November 02, 2015

UDC 616.24-036.12-06:616.2-022-084

Поступила 02.11.15
УДК 616.24-036.12-06:616.2-022-084

Reference

1. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Updated 2013. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_Russian_2014.pdf (in Russian).
2. Budnevskiy A.V., Burlachuk V.T., Chernov A.V., Ovsyannikov E.S. Chronic obstructive pulmonary disease. Voronezh: Nauchnaya kniga; 2014 (in Russian).
3. Fujimoto K., Yasuo M., Urushibata K. et al. Airway inflammation during stable and acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2005; 25 (4): 640–646.
4. Gencay M., Roth M., Christ-Crain M. et al. Single and multiple viral infections in lower respiratory tract infection. *Respiration.* 2010; 80 (6): 560–567.
5. Budnevskiy A.V., Tribuntseva L.V., Yakovlev V.N. et al. Improvement in outpatient care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Sistemnyy analiz i upravleniye v biomeditsinskikh sistemakh.* 2012; 11 (2): 464–468 (in Russian).
6. Danilov D.S. Compliance in medicine and its improvement using clinical, psychological and psychotherapeutic methods). *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya.* 2008; 10 (1): 13–20 (in Russian).
7. Danilov D.S. Mechanisms of affecting and improving the compliance. *Rossiyskie meditsinskie vesti.* 2008; 13 (4): 11–24 (in Russian).
- Будневский Андрей Валериевич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России; тел.: (473)-263-81-30; e-mail: budnev@list.ru
- Малыш Елена Юрьевна – к. м. н., ассистент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России; тел.: (473)-263-81-30; e-mail: mey79@mail.ru
- Овсянников Евгений Сергеевич – к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России; тел.: (473)-263-81-30; e-mail: ovses@yandex.ru
- Титова Лилия Александровна – д. м. н., зав. кафедрой организации сестринского дела ИДПО ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России; тел.: (473)-263-81-30; e-mail: liliant@mail.ru
- Лукashov Виктор Олегович – аспирант кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: 906863@gmail.com

Author information

Budnevskiy Andrey Valerievich, MD, Professor, Head of Department of General Internal Medicine, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: 906863@gmail.com

Malysheva Elena Yur'yevna, PhD, Assistant Lecturer at Department of General Internal Medicine, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: mey79@mail.ru

Ovsyannikov Evgeniy Sergeevich, PhD, Associate Professor at Department of General Internal Medicine, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: ovses@yandex.ru

Titova Liliya Aleksandrovna, MD, Head of Department of Nursing Care Management, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: liliant@mail.ru

Lukashov Viktor Olegovich, PhD student at Department of General Internal Medicine, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: 906863@gmail.com