

Изучение эффективности и безопасности нового противовирусного препарата Ингавирин® при лечении больных гриппом

ГУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН, Москва
ИКБ № 1 г. Москвы

Профессор Л.В. Колобухина, профессор Н.А. Малышев,
к.м.н. Л.Н. Меркулова, д.м.н. Е.И. Бурцева,
М.Ю. Щелканов

Грипп относится к группе острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), которые занимают первое место в мире по частоте и количеству случаев и составляют 95% всех инфекционных заболеваний. В России ежегодно выявляют от 27,3 до 41,2 млн. пациентов, заболевших гриппом и другими ОРВИ.

Возбудители гриппа относятся к семейству ортомиксовирусов и включают 3 вида вирусов гриппа: А, В, С (в зависимости от антигенной характеристики внутреннего нуклеопротеида). Вирусы гриппа А являются наиболее частой причиной возникновения эпидемий и пандемий. Вспышки гриппа (А и В) происходят ежегодно в зимние месяцы и продолжаются около 6–8 недель. По данным ВОЗ, эпидемии гриппа ежегодно уносят жизни 250–500 тыс. человек.

Основными составляющими терапии гриппозной инфекции являются этиотропные (специфические противовирусные) препараты, иммуномодулирующие препараты (обладающие неспецифическим противовирусным действием), патогенетическая и симптоматическая терапия, направленная на облегчение симптомов заболевания.

Этиотропные препараты оказывают прямое влияние на репродукцию вируса гриппа в клетках организма человека. Их назначение в течение 24–36 часов с момента появления первых симптомов гриппа приводит к уменьшению выраженности симптоматики, продолжительности заболевания, а также снижению числа осложнений. В настоящее время для лечения гриппа в РФ зарегистрированы противовирусные препараты нескольких групп: производные адамантана, ингибиторы нейраминидазы и производные индола. Однако до настоящего времени возможности лечения гриппа противовирусными препаратами были ограничены, с одной стороны, сравнительно небольшим числом эффективных препаратов, с другой – феноменом резистентности, быстро развивающейся при широком клиническом применении препаратов.

Актуальность поиска новых эффективных противовирусных препаратов обусловила создание нового противовирусного препарата Ингавирин® (2-(имидазол-4-ил)-этанамид пентандиовой-1,5 кислоты), представляющего собой низкомолекулярный псевдопептид, аналог эндогенного псевдопептида, выделенного из тканей морского моллюска *Aplysia californica*.

В 2008 г. в период эпидемического подъема заболеваемости гриппом в Москве в ГУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН проведено рандомизированное простое слепое плацебо-контролируемое сравнительное исследование препарата Ингавирин® и арбидол при лечении больных гриппом. Цель исследования заключалась в оценке терапевтической эффек-

тивности и безопасности Ингавирина® в сравнении с арбидолом при лечении гриппа у взрослых.

В исследовании участвовало 105 пациентов в возрасте 18–48 лет (средний возраст $23,4 \pm 3,0$ года). У всех больных была диагностирована и лабораторно подтверждена неосложненная гриппозная инфекция. Продолжительность заболевания до начала лечения составляла не более 36 ч. У всех пациентов присутствовали основные симптомы гриппа: лихорадка (не менее 38°C), симптомы интоксикации (головная боль, головокружение, слабость), а также катаральные симптомы. Диагноз гриппа был подтвержден у всех пациентов с помощью индикации вирусных антигенов в назальных смывах методом иммуноферментного анализа (ИФА), нарастания титра антител – в реакции торможения гемагглютинации (РТГА), изоляции вируса на культуре клеток MDCK. Было установлено, что 47 из 105 (44,8%) пациентов были инфицированы вирусом гриппа А, подтип H1N1; 49 из 105 (46,7%) – вирусом гриппа А, подтип H3N2; 9 из 105 (8,5%) – вирусом гриппа В. У 57 больных (54,3%) выделены штаммы вируса гриппа, подобные эталонным: А/Новая Каледония/20/99 (H1N1), А/Висконсин/67/05 (H3N2), В/Малайзия/2506/04, В/Шанхай/361/02 и В/Флорида/4/06, что соответствовало эпидемической ситуации 2008 г.

Пациенты были разделены на три группы: 33 пациента (1-я группа) получали Ингавирин® в дозе 90 мг (1 капсула) в сутки, 39 пациентов (2-я группа) принимали плацебо, имитирующее Ингавирин® – по 1 капсуле в сутки, 33 пациента (3-я группа) – арбидол по 200 мг 4 раза в сутки. Курс терапии составил 5 дней.

Средняя продолжительность заболевания до начала лечения, частота клинических симптомов, в том числе подъема температуры, на момент включения в исследование во всех группах были сопоставимы (табл. 1).

Все пациенты по показаниям получали симптоматическую терапию, включавшую назальные капли, противокашлевые средства. Препараты, обладающие жаропонижающим действием, назначали только при температуре выше 39°C , как правило, однократно. Для этого использовали парацетамол или диклофенак.

Критериями эффективности проводившейся терапии являлись:

1. Сроки нормализации температуры тела.
2. Сроки исчезновения основных симптомов интоксикации (головной боли, головокружения, слабости).
3. Сроки обратного развития катаральных симптомов.
4. Сроки элиминации вируса со слизистой оболочки носа
5. Динамика инфекционного титра штаммов, выде-

ленных от больных в процессе лечения.

Дополнительным критерием эффективности являлась частота возникновения осложнений гриппа на фоне различных видов терапии.

Помимо ежедневного клинического наблюдения за пациентами, включавшего врачебный осмотр, двухразовую термометрию, регистрацию жалоб, динамику симптомов и лабораторных тестов, в динамике лечения осуществлялась изоляция вируса из назальных смывов больных (ежедневно, в течение 5 дней терапии) с использованием перевиваемой клеточной линии почки собаки (MDCK – Madin–Darby canine kidney) по стандартной методике, рекомендованной ВОЗ [1,2]. Идентификацию вирусных штаммов осуществляли с помощью РТГА [3]. Расчет инфекционных титров проводили по методу Рида и Менча [4]. Достоверным считали различие инфекционных титров не менее, чем на 2 lg (TCID50/мл).

Статистический анализ

Значения измеряемых случайных величин представляли в виде: $M \pm m$, где M – среднее значение, m – математическое ожидание дисперсии. Для проверки достоверности различий случайных величин использовали непараметрические критерии Манна–Уитни и Уилкоксона. Сравнение частотных характеристик проводили с использованием статистики χ^2 с поправкой Йетса. Различие

между параметрами считалось статистически достоверным при $p < 0,05$ [5]. Вычисления проводились с использованием программного пакета Statistics for Windows 6.0.

Результаты изучения эффективности

В исследовании участвовало 105 больных гриппом, однако в анализ клинической эффективности проводившейся терапии (время нормализации температуры и исчезновения/уменьшения симптомов интоксикации, сроки обратного развития катаральных симптомов) было включено только 100 пациентов, т.к. у 5 больных во время лечения возникли осложнения гриппа, и у них не проводился анализ продолжительности основных симптомов болезни.

Сроки нормализации температуры тела

Анализ сроков нормализации температуры в сравниваемых группах показал, что через 1,0–1,5 сутки температура тела снизилась до нормальной у 5,6% больных, принимавших плацебо, у 35,5% пациентов, принимавших арбидол, и у 66,7% пациентов, принимавших Ингавирин® (рис. 1, табл. 2). При этом достоверные различия наблюдались как между группами пациентов, принимавших Ингавирин® и плацебо, так и между группами Ингавирина® и арбидола, что свидетельствует о большей эффективности Ингавирина®.

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика больных гриппом в исследуемых группах

| Показатели | Исследуемые группы | | |
|---|--------------------|-----------------|-----------------|
| | Ингавирин® (n=33)* | Плацебо (n=36)* | Арбидол (n=31)* |
| Средний возраст, лет | 24,5 (18–48) | 24,8 (18–45) | 20,9 (18–36) |
| Мужчины (%) | 93,9 | 88,9 | 90,3 |
| Женщины (%) | 6,1 | 11,1 | 9,7 |
| Длительность заболевания до начала лечения, ч | 23,6 (12–36) | 27,0 (12–36) | 27,5 (12–36) |
| Клинические симптомы | n (%) | n (%) | n (%) |
| Температура тела $\geq 39^\circ\text{C}$ | 24 (72,7) | 27 (75,0) | 21 (67,7) |
| Температура тела 38,0–38,9 $^\circ\text{C}$ | 9 (27,3) | 9 (25,0) | 10 (32,3) |
| Головная боль | 33 (100,0) | 31 (86,1) | 29 (93,5) |
| Головокружение | 18 (54,5) | 26 (72,2) | 21 (67,7) |
| Тошнота | 12 (36,4) | 13 (36,1) | 13 (41,9) |
| Слабость | 33 (100,0) | 36 (100,0) | 31 (100,0) |
| Цианоз губ | 21 (63,6) | 25 (69,4) | 21 (67,7) |
| Трахеит | 21 (63,6) | 13 (36,1) | 20 (64,5) |
| Кашель | 31 (93,9) | 33 (91,7) | 30 (96,8) |
| Ринит | 32 (97,0) | 34 (94,4) | 30 (96,8) |

* Число пациентов, включенных в анализ клинической эффективности проводившейся терапии (у 5 из 100 пациентов во время лечения возникли осложнения гриппа, и у них не проводился анализ продолжительности основных симптомов болезни)

Таблица 2. Сроки нормализации температуры на фоне различных видов терапии

| Срок нормализации температуры, сутки | Вид лечения | | | | | | Достоверность различий | |
|--------------------------------------|-------------|------------|-----------|------------|-----------|------------|------------------------|------------|
| | Ингавирин® | | плацебо | | арбидол | | p_1^* | p_2^{**} |
| | n | % | n | % | n | % | | |
| 1–1,5 | 22 | 66,7 | 2 | 5,6 | 11 | 35,5 | <0,001 | <0,001 |
| 2 | 10 | 30,3 | 9 | 25,0 | 8 | 25,8 | – | – |
| 3 | 1 | 3,0 | 13 | 36,1 | 10 | 32,2 | <0,001 | <0,001 |
| 4 | – | – | 9 | 25,0 | 2 | 6,5 | – | – |
| 5 | – | – | 3 | 8,3 | – | – | – | – |
| Всего: | 33 | 100 | 36 | 100 | 31 | 100 | | |

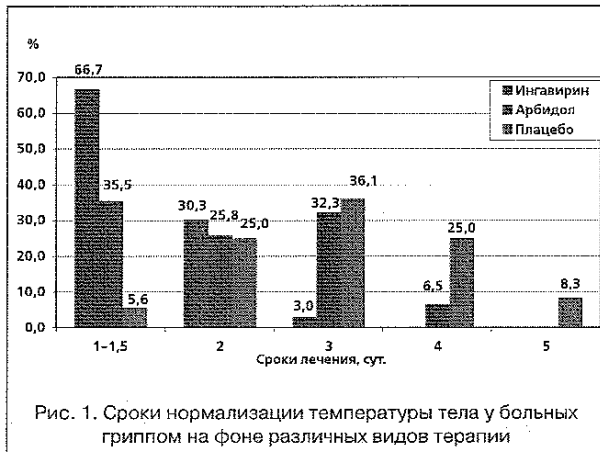
* p_1 – достоверность различий между группой Ингавирина® и плацебо; ** p_2 – достоверность различий между группой Ингавирина® и арбидола

У всех пациентов, принимавших Ингавирин®, отмечена нормализация температуры в течение 3–х суток, в то время как в группе пациентов, получавших плацебо, у 25% пациентов нормализация температуры наблюдалась лишь на 4–е сутки, у 8,3% – на 5–е, а в группе арбидола нормализация температуры у всех пациентов произошла лишь на 4–е сутки.

Терапевтический эффект Ингавирина® в виде снижения температуры становился явным примерно после 2 дней терапии, что подтверждается достоверным снижением средней максимальной температуры через 24 ч и 48 ч лечения Ингавирином®, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо, у которых повышенная температура тела наблюдалась и через 48 часа и через 72 часа после начала терапии. Среди пациентов, принимавших Ингавирин®, динамика изменения температуры была сходной с наблюдавшейся среди пациентов, принимавших арбидол (табл. 3, рис. 2).

Сроки исчезновения симптомов интоксикации

Средняя продолжительность лихорадки была достоверно меньше в группе пациентов, принимавших Ингавирин® (34,5 ч), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (72,0 ч) и арбидол (48,4 ч), что свиде-



тельствует о большей эффективности Ингавирина® по сравнению с арбидолом. Средняя продолжительность симптомов интоксикации (головной боли, головокружения и слабости) была достоверно меньше в группе пациентов, принимавших Ингавирин®, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (табл. 4). В целом, динамика симптомов была сходной при терапии Ингавирином® и арбидолом, однако в группе пациентов, принимавших Ингавирин®, наблюдалось несколько более быстрое регрессирование головокружения, головной боли и слабости, чем в группе пациентов, принимавших арбидол.

Сроки обратного развития катаральных симптомов

Анализ влияния проводившейся терапии на сроки обратного развития симптомов поражения верхних дыхательных путей показал, что на фоне приема Ингавирина®, арбидола и плацебо через 2 дня после начала терапии отсутствие кашля отмечено у 35,5, 33,3 и 15,2% пациентов, соответственно (табл. 5, рис. 3). Продолжительность кашля до 5–6 суток терапии наблюдалась у 7 пациентов (22,6%), принимавших Ингавирин®, у 8 (26,7%) и 15 (48,4%) пациентов, при-

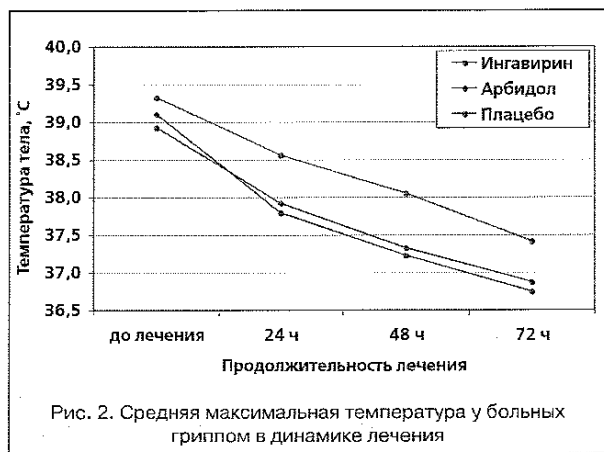


Таблица 3. Значения средней максимальной температуры (°C) на фоне различных видов терапии (M±m)

| Время | Вид лечения | | | Достоверность различий | |
|------------|-------------------|----------------|----------------|------------------------|-------------------|
| | Ингавирин® (n=33) | плацебо (n=36) | арбидол (n=31) | p ₁ * | p ₂ ** |
| До лечения | 39,1±0,1 | 39,3±0,1 | 38,9±0,1 | – | – |
| 24 ч | 37,8±0,1 | 38,6±0,1 | 37,9±0,2 | <0,001 | – |
| 48 ч | 37,2±0,1 | 38,0±0,1 | 37,3±0,1 | <0,001 | – |
| 72 ч | 36,7±0,1 | 37,4±0,1 | 36,9±0,1 | <0,001 | – |

* p₁ – достоверность различий между группой Ингавирина® и плацебо; ** p₂ – достоверность различий между группой Ингавирина® и арбидола

Таблица 4. Продолжительность основных симптомов интоксикации на фоне различных видов терапии (M±m)

| Продолжительность симптома | Вид лечения | | | Достоверность различий | |
|----------------------------|-------------------|----------------|----------------|------------------------|-------------------|
| | Ингавирин® (n=33) | плацебо (n=36) | арбидол (n=31) | p ₁ * | p ₂ ** |
| Лихорадка, часы | 34,5±2,5 | 72,0±3,9 | 48,4±3,7 | <0,001 | <0,001 |
| Головная боль, сутки | 2,1±0,2 | 3,1±0,3 | 2,3±0,2 | <0,001 | – |
| Головокружение, сутки | 1,7±0,2 | 2,4±0,2 | 2,2±0,2 | <0,05 | – |
| Слабость, сутки | 3,3±0,2 | 4,9±0,2 | 3,4±0,2 | <0,001 | – |

* p₁ – достоверность различий между группой Ингавирина® и плацебо; ** p₂ – достоверность различий между группой Ингавирина® и арбидола

мавших арбидол и плацебо соответственно. Отмечено статистически достоверное более быстрое исчезновение кашля у пациентов в группе Ингавирина®, по сравнению с плацебо.

Симптомы ринита у пациентов на фоне терапии Ингавирином® исчезали достоверно быстрее, чем в группе плацебо. При этом сроки исчезновения симптомов на фоне терапии Ингавирином® и арбидолом были сопоставимы.

Продолжительность трахеита коррелировала со сроками исчезновения кашля: через 1–2 дня терапии симптомы трахеита отсутствовали у 57,2, 45,0 и 30,8% пациентов, принимавших Ингавирин®, арбидол и плацебо соответственно. Таким образом, явления трахеита были менее выраженными при терапии Ингавирином®, чем при приеме арбидола и плацебо.

Сроки элиминации вируса со слизистой оболочки носа и динамика инфекционного титра штаммов, выделенных от больных

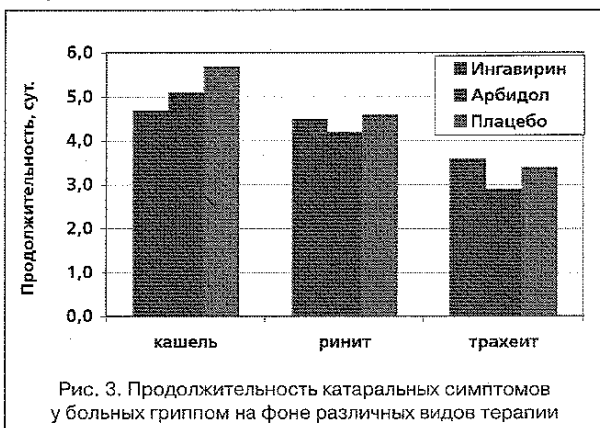


Рис. 3. Продолжительность катаральных симптомов у больных гриппом на фоне различных видов терапии

В процессе лечения

Одиннадцати пациентам, у которых исходно был изолирован вирус гриппа, проводился анализ динамики элиминации вируса в течение 5 дней приема Ингавирина®. Через 24 ч после начала приема препарата у 4 из 11 пациентов (36,4%) не удалось изолировать вирус из назальных смывов. Элиминация вируса в те же сроки у больных в группе плацебо отмечена у 1 из 8 больных (12,5%). Кроме того, в группе плацебо отмечено статистически достоверное (на 2lg (TCID50/мл) и более) увеличение инфекционных титров в динамике лечения. Полученные результаты вирусологического исследования свидетельствуют о противовирусном действии Ингавирина®.

Частота осложнений гриппа

Осложнения гриппа в виде бактериальной суперинфекции (острый тонзиллит, пневмония) отмечены у 3 пациентов из 39 (7,7%), получавших плацебо, и 2 пациентов из 33 (6,1%), принимавших арбидол. В группе пациентов, принимавших Ингавирин®, ни одного случая осложнения гриппа зарегистрировано не было.

Результаты изучения безопасности

Прием Ингавирина® не вызывал никаких нежелательных явлений. Аллергические реакции не наблюдались ни у одного из пациентов. В группах пациентов, принимавших арбидол и плацебо, нежелательных явлений и аллергических реакций также не было зарегистрировано.

Оценка безопасности препарата с помощью лабораторных методов не выявила влияния Ингавирина® на функцию сердечно-сосудистой системы, печени, почек, систему гемопоеза.

Таблица 5. Сроки исчезновения катаральных симптомов у больных гриппом на фоне различных видов терапии

| Время исчезновения симптома, сутки | Вид лечения | | | | | | Достоверность различий | |
|------------------------------------|-------------|------------|-----------|------------|-----------|------------|------------------------|-------------------|
| | Ингавирин® | | плацебо | | арбидол | | p ₁ * | p ₂ ** |
| | n | % | n | % | n | % | | |
| Кашель | | | | | | | | |
| 1–2 | 11 | 35,5 | 5 | 15,2 | 10 | 33,3 | <0,001 | – |
| 3–4 | 13 | 41,9 | 12 | 36,4 | 12 | 40,0 | – | – |
| 5–6 | 7 | 22,6 | 12 | 36,4 | 8 | 26,7 | <0,001 | – |
| 7–8 | | | 4 | 12,0 | | | – | – |
| Итого: | 31 | 100 | 33 | 100 | 30 | 100 | | |
| Ринит | | | | | | | | |
| 1–2 | 11 | 34,4 | 9 | 26,5 | 11 | 36,7 | <0,001 | – |
| 3–4 | 14 | 43,8 | 13 | 38,2 | 13 | 43,3 | <0,001 | – |
| 5–6 | 7 | 21,8 | 10 | 29,4 | 6 | 20,0 | <0,001 | – |
| 7–8 | | | 2 | 5,9 | | | – | – |
| Итого: | 32 | 100 | 34 | 100 | 30 | 100 | | |
| Трахеит | | | | | | | | |
| 1 | 3 | 14,3 | 2 | 15,4 | 3 | 15,0 | – | – |
| 2 | 9 | 42,9 | 2 | 15,4 | 6 | 30,0 | <0,001 | <0,001 |
| 3 | 4 | 19,0 | 6 | 46,1 | 9 | 45,0 | <0,001 | <0,001 |
| 4 | 4 | 19,0 | 2 | 15,4 | 1 | 5,0 | – | <0,001 |
| 5 | 1 | 4,8 | 1 | 7,7 | 1 | 5,0 | – | – |
| Итого: | 21 | 100 | 13 | 100 | 20 | 100 | | |

* p₁ – достоверность различий между группой Ингавирина® и плацебо; ** p₂ – достоверность различий между группой Ингавирина® и арбидола

Заключение

Проведенное исследование клинической эффективности Ингавирина® показало, что применение исследуемого препарата в ранние сроки гриппозной инфекции (первые 24–36 ч) приводит к статистически достоверному уменьшению продолжительности лихорадочного периода и снижению выраженности симптомов интоксикации, по сравнению с плацебо.

На фоне терапии Ингавирином® в дозе 90 мг 1 раз в сутки наблюдается достоверное (по сравнению с плацебо) снижение выраженности симптомов поражения верхних дыхательных путей, а также их продолжительности.

Следует отметить отсутствие развития бактериальных осложнений гриппозной инфекции среди пациентов, принимавших Ингавирин®, в то время как в группе плацебо и арбидола у 7,7 и 6,1% пациентов соответственно отмечено возникновение вторичных бактериальных осложнений гриппа, требующих лечения антибиотиками.

Полученные результаты отражают клинически достоверное снижение тяжести заболевания на фоне терапии Ингавирином®, что подтверждается данными вирусологических исследований о снижении инфекционных титров в процессе лечения Ингавирином®.

Сравнительный анализ результатов лечения Ингавирином® и арбидолом показывает, что их эффективность при гриппе в целом сопоставима, однако отсутствие осложнений в группе Ингавирина®, а также меньшая продолжительность таких значимых симптомов как лихорадка, головокружение, слабость, кашель могут свидетельствовать о лучшем лечебном эффекте Ингавирина®.

Отмечена хорошая переносимость и безопасность Ингавирина®. Проведенный комплекс лабораторных исследований позволяет сделать заключение о том, прием Ингавирина® в дозе 90 мг/сут. в течение 5 сут. (курсовая доза 450 мг) не оказывает влияния на функцию печени и почек, не вызывает изменений в составе крови.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что Ингавирин® является эффективным лекарственным препаратом при лечении гриппа у взрослых.

В настоящее время Ингавирин® зарегистрирован в качестве противовирусного средства для лечения гриппа у взрослых (регистрационный номер ЛСР–006330/08 от 07.08.2008).

Литература

1. Выделение вирусов гриппа в клеточных культурах и куриных эмбрионах и их идентификация: методические рекомендации. – СПб., 2006. – 24 с.
2. Бутенко А.М., Дерябин П.Г. Индикация, изоляция и идентификация вирусов // В кн.: Медицинская вирусология. Руководство / Ред.: академик РАМН Д.К. Львов. – М.: МИА, 2008. – С. 301–303.
3. Дерябин П.Г., Бутенко А.М., Бурцева Е.И. Реакция гемагглютинации и реакции торможения гемагглютинации // В кн.: Медицинская вирусология. Руководство / Ред.: академик РАМН Д.К. Львов. – М.: МИА, 2008. – С. 312–317.
4. Reed L., Muench H. A simple method of estimating 50 % endpoints // Amer. J. Hygiene. – 1938. – V. 27. – P. 493–497.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

Ингавирин®



Инновационный противовирусный препарат

- Оказывает прямое противовирусное действие в отношении вирусов гриппа А и В, аденовирусной инфекции
- Корректирует нарушение иммунной защиты и системы интерферона
- Повышает неспецифическую резистентность организма
- Обладает противовоспалительным действием
- Имеет высокий профиль безопасности
- Отсутствует лекарственное и пищевое взаимодействие
- Не токсичен (не влияет на репродукцию, не обладает эмбриотоксическим, фетотоксическим, мутагенным и канцерогенным действием)
- Удобная схема приема (1 капсула / 1 раз в сутки)



www.antigripp.ru

VB Производитель: ОАО «Валента Фармацевтика»,
141101, Щелково-1, Московская область, ул. Фабричная, 2
Тел.: (495) 933-48-62. Факс: (495) 933-48-63

Регистрационное удостоверение ЛСР-006330/08