

ISSN 0042-4668

ВЕСТНИК ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ

V E S T N I K
OTORINOLARINGOLOGII

6 • 2011



Научно-практический журнал



МедиаСфера

Эффективность ингавирина в комплексной терапии ОРВЗ, осложненных ангиной

Д.м.н., проф. Л.В. КОЛОБУХИНА¹, к.м.н. Л.Н. МЕРКУЛОВА¹, д.б.н., доц. М.Ю. ШЕЛКАНОВ¹, к.б.н. Е.И. ИСАЕВА¹, врач И.С. КРУЖКОВА¹, к.м.н. В.Е. МАЛИКОВ², к.б.н. М.В. СОКОЛОВА², врач Л.Я. СОЛОВЬЕВА², врач Н.Д. ЦУРУКАЛОВА², врач О.М. ШЕСТАКОВА², д.м.н., проф. Н.А. МАЛЫШЕВ², к.м.н. О.А. СУТОЧНИКОВА³, к.х.н. В.Е. НЕБОЛЬСИН⁴

The efficacy of Ingavirin in the combined treatment of ARVI complicated by tonsilitis

L.V. KOLOBUKHINA, L.N. MERKULOVA, M.YU. SHELKANOV, E.I. ISAEVA, I.S. KRUSHKOVA, V.E. MALIKOV, M.V. SOKOLOVA, L.YA. SOLOVIEVA, N.D. TSURUKALOVA, O.M. SHESTAKOVA, N.A. MALYSHEV, O.A. SUTOCHNIKOVA, V.E. NEBOL'SIN

¹НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского Минздравсоцразвития России, ²Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения Москвы, ³НИИ пульмонологии ФМБА РФ, ⁴Московский институт тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова

Представлены результаты открытого рандомизированного сравнительного исследования терапевтической эффективности ингавирина при лечении взрослых больных ОРВЗ, осложненными лакунарной ангиной. Показано, что эффективность сочетанного применения антибактериальных средств и ингавирина, обладающего противовирусным и противовоспалительным действием, достоверно превосходит эффективность стандартной терапии. Это позволяет рекомендовать ингавирин для широкого клинического применения как препарат комплексного лечения.

Ключевые слова: ингавирин, ангина, острые респираторные вирусные заболевания, грипп, парагрипп, респираторно-вирусное заболевание, аденовирусное заболевание.

This paper was designed to report the results of an open randomized comparative study of therapeutic efficacy of Ingavirin used for the treatment of adult patients with acute respiratory viral infections (ARVI) complicated by lacunar tonsillitis. The study has demonstrated that the combined application of an antibacterial agent and Ingavirin showing antiviral and anti-inflammatory properties produces a significantly more pronounced therapeutic effect compared with the standard treatment of the disease in question. This finding gives reason to recommend Ingavirin for the wide clinical application as an agent for combined therapy of acute respiratory viral infections.

Key words: Ingavirin, lacunar tonsillitis, acute respiratory viral infections, influenza, parainfluenza, respiratory viral diseases, adenoviral disease.

Лечение острых фаринготонзиллитов является одной из актуальных задач практического здравоохранения. Медико-социальная значимость этой проблемы обусловлена высоким уровнем заболеваемости ангиной молодых лиц трудоспособного возраста, а также высоким риском формирования хронического тонзиллита и метатонзиллярных заболеваний.

В этиологии ангин важную роль играют вирусы (гриппа, парагриппа, риновирусы и аденовирусы) и бактерии (β -гемолитический стрептококк группы А, гемофильная палочка, золотистый стафилококк). Повреждение вирусом эпителия слизистой оболочки ротоглотки и небных миндалин активизирует бактериальную микрофлору, создаются условия для бактериальной колонизации. В результате формируется смешанная вирусно-бактериальная инфекция, сопровождающаяся нарушением местных факторов иммунной защиты, а также нарушениями в системе цитокинов и клеточного иммунитета [1, 2]. Ангина часто развивается одновременно с поражением респираторного тракта при ОРВЗ различной этиологии [3, 4].

Эффективность лечения острых инфекционно-воспалительных фаринготонзиллитов определяется своевременной диагностикой и адекватной рациональной терапией. Возможность вовлечения в патологический процесс парафарингеальных рыхлых соединительнотканых пространств с формированием тяжелых осложнений, нередко угрожающих жизни, подчеркивает значение ранней терапии [5]. Результаты клинических наблюдений при лечении больных ангиной свидетельствуют о целесообразности применения противовирусных препаратов в комплексе с антибактериальными лекарственными средствами [1, 6].

Ингавирин (ОАО «Валента-Фарм», Россия) — новый отечественный противовирусный препарат — является низкомолекулярным псевдопептидом, аналогом природного пептидоамина, выделенного из нервной ткани морского моллюска *Aplysia californica* (синтезирован в МИТХТ им. М.В. Ломоносова). В целом ряде экспериментальных исследований показано ингибирующее действие ингавирина на репродукцию вирусов гриппа [7, 8] и аденовиру-

© Коллектив авторов, 2011
© Вестник оториноларингологии, 2011
Vestn Otorinolaringol 2011; 6: 91

ВЕСТНИК ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ, 6, 2011

e-mail: adorob@mail.ru
e-mail: ikb1@mosgorzdrav.ru
e-mail: nv@valentapharm.com

сов [9], а также его влияние на показатели неспецифического иммунного ответа [10].

Ранее показанное противовирусное и противовоспалительное действие ингавирина явилось основанием для проведения клинического исследования с целью изучения эффективности этого препарата при ОРВЗ, осложненных ангиной, характеризующихся одновременным действием вирусных и бактериальных этиологических агентов.

Материал и методы

Проведено открытое рандомизированное сравнительное исследование терапевтической эффективности ингавирина при лечении взрослых больных ОРВЗ, осложненными лакунарной ангиной.

Критерии включения пациентов в исследование: лабораторное подтверждение ОРВЗ; клинические признаки бактериальной ангины: боль в горле, гнойные наложения в лакунах небных миндалин; длительность заболевания до начала лечения не более 48 ч; температура тела не ниже 38 °С; возраст от 18 до 60 лет; письменное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования: хронические заболевания сердца, печени, почек, щитовидной железы; беременность и период лактации; алкогольная и наркотическая зависимость; длительность заболевания до включения в исследование более 48 ч; отказ пациента от участия в исследовании.

Под наблюдением находились 60 пациентов. Рандомизацию на две группы осуществляли методом случайной выборки по мере поступления больных в стационар. Больные 1-й группы (30 пациентов) получали ингавирин по 90 мг (1 капсула) в сутки в течение 5 дней (курсовая доза составила 450 мг) и стандартную терапию, включающую антибактериальные (пенициллин по 1 г 4 раза внутримышечно или цефазолин по 1 г 3 раза внутримышечно в течение 7 дней), патогенетические и симптоматические средства. Больные 2-й группы (30 пациентов) получали только стандартную терапию.

Во всех случаях вирусное заболевание было подтверждено лабораторными методами. С целью быстрой этиологической диагностики использовали обратную транскрипцию с последующей полимеразной цепной реакцией (ОТ-ПЦР) и твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА). Кроме того, диагноз ОРВЗ подтверждался диагностически значимым нарастанием титров антител в парных сыворотках крови к вирусам гриппа А, гриппа В, парагриппа, РС- и аденовирусам в реакции торможения геммагглютинации (РТГА) и реакции связывания компонента (РСК). Лабораторные исследования включали клинический анализ крови, определение С-реактивного белка (СРБ), микробиологический анализ мазка с миндалин. Оценка лабораторных данных проводилась до начала лечения и после курса лечения (на 6-е сутки).

Критериями клинической эффективности ингавирина были сроки нормализации температуры, сроки исчезновения симптомов интоксикации, динамика воспалительных изменений в ротоглотке, динамика изменений лабораторных показателей (клинический анализ крови, СРБ), возникновение осложнений (паратонзиллит), динамика симптомов, оцениваемых пациентом и исследователем по 4-балльной шкале (головная боль, слабость, боль в горле, гнойные наложения на миндалинах, кашель, ри-

нит): 0 баллов — отсутствие симптома, 1 — минимальная выраженность симптома, 2 — умеренная выраженность симптома, 3 — максимальная выраженность симптома.

Контрольными точками оценки эффективности препарата являлись 3, 6 и 8-е сутки лечения. Нормализация температуры тела, отсутствие гнойных наложений на миндалинах, лейкоцитоза и нейтрофильного сдвига являлись критериями для прекращения антибактериальной терапии.

Проведена статистическая обработка полученных результатов. Значения количественных переменных представлялись в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение, SD — стандартная ошибка среднего. Для подтверждения достоверности различий величин использовались различные модификации теста χ^2 ; различия между параметрами считались достоверными при $p < 0,05$. Вычисления проводились с использованием программного пакета StatSoft Statistics 6.0.

Результаты и обсуждение

В исследовании приняли участие 60 мужчин в возрасте 18–56 лет ($24,6 \pm 1,0$ год), у которых от появления первых симптомов до начала лечения прошло не более 48 ч ($34,9 \pm 1,2$ ч). Заболевание у всех больных протекало в среднетяжелой форме.

Ангина и грипп были диагностированы у 29 (48,3%) пациентов, из которых у 6 (20,7%) была установлена этиологическая роль вируса гриппа А (H3N2), у 12 (41,4%) — А (H1N1) sw1, у 11 (37,9%) — вируса гриппа В. Сочетание ангины и парагриппа имело место у 2 (3,3%) пациентов, ангины и аденовирусного заболевания — у 4 (6,7%), ангины и РС-заболевания — у 17 (28,3%). Кроме того, у 4 (6,7%) пациентов ангина протекала на фоне смешанной вирусной инфекции: гриппа и РС-вируса. У 4 (6,7%) пациентов на фоне детекции вирусных антигенов в назальных смывах не выявлено диагностически значимое нарастание титра специфических противовирусных антител в парных сыворотках крови.

Заболевание во всех случаях начиналось остро, с первого дня преобладали симптомы интоксикации: у 46 (76,7%) пациентов температура тела повышалась до 39 °С, у 14 (23,3%) — превышала 39,0 °С с максимальными значениями в 1–2-е сутки болезни. Головная боль была отмечена у 41 (68,3%) пациента, головокружение — 14 (23,3%), слабость — у 60 (100%), боли в суставах и мышцах — у 37 (61,7%). Тошноту и рвоту отмечали 4 (6,7%) больных гриппом, цианоз губ — 13 (21,7%), сухой кашель — 28 (46,7%), геморрагические элементы на слизистой оболочке мягкого неба — 5 (8,3%). Ринит был более выражен у больных с ангиной на фоне парагриппа и аденовирусного заболевания. Наиболее выраженные симптомы интоксикации наблюдались у больных ангиной на фоне гриппа. Цианоз губ и слизистой оболочки ротоглотки, геморрагические мелкоточечные кровоизлияния на мягком небе наблюдались только у больных гриппом. Во всех случаях ангина развивалась одновременно с ОРВЗ. При первичном осмотре (1–2-е сутки болезни) имелись признаки ангины: выявлялась гиперемия небных дужек, язычка, задней стенки глотки и мягкого неба; миндалины гиперемированы и гипертрофированы до I–II степени, отечны, с гнойным белесоватого цвета налетом в лакунах. У всех пациентов определялось увеличение и болезненность

Ингавирин®



Инновационный противовирусный препарат

- Оказывает прямое противовирусное действие в отношении вирусов гриппа и ОРВИ
- Сокращает продолжительность и уменьшает выраженность симптомов гриппа и ОРВИ
- Снижает риск развития осложнений и рецидивов
- Обладает высоким профилем безопасности
- Обеспечивает максимальную комплаентность (1 капсула \ 1 раз в сутки, 5–7 дней)



РЕКЛАМА



Производитель: ОАО «Валента Фармацевтика»
141101, Шелково-1, Московская область, ул. Фабричная, 2
Тел.: (495) 933-60-80. Факс: (495) 933-48-63

www.ingavirin.ru
ингавирин.рф

Reg. удостоверение / АСР-006930 / 08

подчелюстных лимфоузлов, у части больных — и заднешейных лимфоузлов. Микрофлора миндалин была представлена β -гемолитическим стрептококком не группы А, зеленишим стрептококком, клебсиеллой, нейссерией и их сочетаниями.

Анализ демографических данных, продолжительности заболевания до начала лечения, этиологии респираторных заболеваний и частоты клинических симптомов показал отсутствие достоверных различий в сравниваемых группах пациентов, получавших комплексное лечение стандартной терапией и ингавирином (1-я группа) и только стандартную терапию (2-я группа) (табл. 1).

Анализ длительности периода лихорадки показал, что в группе пациентов, получавших в составе комплексного лечения ингавирин, через 24–36 ч от начала лечения температура тела нормализовалась у 27 (90,0%) больных, в группе стандартной терапии — у 16 (53,3%) ($p < 0,001$), причем у 21 (70,0%) и 10 (33,3%) соответственно температура нормализовалась уже через 24 ч. Среднее значение максимальной суточной температуры тела в контрольных точках (24 ч и 48 ч лечения) имели статистически значимые различия в сравниваемых группах ($p < 0,05$; рис. 1).

Анализ продолжительности симптомов интоксикации и локальных изменений в ротоглотке (табл. 2) показывает преимущество лечения ингавирином в комплексе с антибиотиками по сравнению со стандартной терапией. Наблюдалось достоверное сокращение продолжитель-

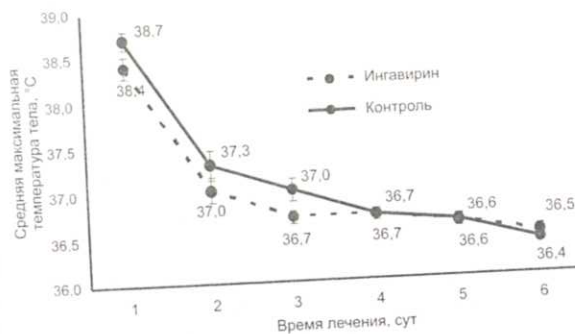


Рис. 1. Средние значения максимальной суточной температуры тела пациентов в динамике лечения в сравниваемых группах.

ности основных симптомов ангины: сроков очищения миндалин от гнойных наложений ($p < 0,007$) и боли в горле ($p < 0,003$). В отношении головной боли и слабости статистически значимой разницы не получено.

Период до разрешения основных симптомов ангины (лихорадки, головной боли, боли в горле, гнойных наложений в лакунах, кашля) в группе пациентов, получавших ингавирин, был менее продолжительным по сравнению с группой стандартной терапии. Кроме того, в соответствии

Таблица 1. Характеристика больных по этиологии заболевания и частоте клинических симптомов в двух группах на момент включения в исследование

| Этиология ОРВЗ | Распределение больных по виду лечения, n (%) | |
|---|--|--|
| | 1-я группа (стандартная терапия + ингавирин), n=30 | 2-я группа (стандартная терапия), n=30 |
| Этиология ОРВЗ | | |
| Грипп | 16 (53,3%) | 13 (43,3%) |
| Парагрипп | 1 (3,3%) | 1 (3,3%) |
| РС-вирусное заболевание | 8 (26,7%) | 9 (30,0%) |
| Аденовирусное заболевание | 2 (6,7%) | 2 (6,7%) |
| Смешанное вирусное заболевание: грипп + РС-вирусное заболевание | 2 (6,7%) | 3 (10,0%) |
| ОРВЗ неустановленной этиологии | 1 (3,3%) | |
| Клинические симптомы | | |
| Возраст, годы | 24,0±8,2 | 25,4±7,3 |
| Время до начала лечения, ч | 35,6±9,3 | 36,4±9,0 |
| Температура тела: | | |
| 38–39 °С | 25 (83,3%) | 21 (70,0%) |
| >39 °С | 5 (16,7%) | 9 (30,0%) |
| Головная боль | 22 (73,3%) | 19 (63,3%) |
| Головокружение | 7 (23,3%) | 7 (23,3%) |
| Слабость | 30 (100%) | 30 (100%) |
| Кашель | 12 (40,0%) | 17 (56,7%) |
| Ринит | 16 (53,3%) | 17 (56,7%) |
| Склерит, конъюнктивит | 21 (70,0%) | 23 (76,7%) |
| Боль в горле | 27 (90,0%) | 30 (100%) |
| Трахеит | 30 (100%) | 1 (3,3%) |
| Ларингит | 2 (6,7%) | 9 (30,0%) |
| Фарингит | 10 (33,3%) | 30 (100%) |
| Регионарный лимфаденит | 30 (100%) | 30 (100%) |
| Гипертрофия миндалин | 30 (100%) | 30 (100%) |
| Гнойные наложения в лакунах | 30 (100%) | 30 (100%) |

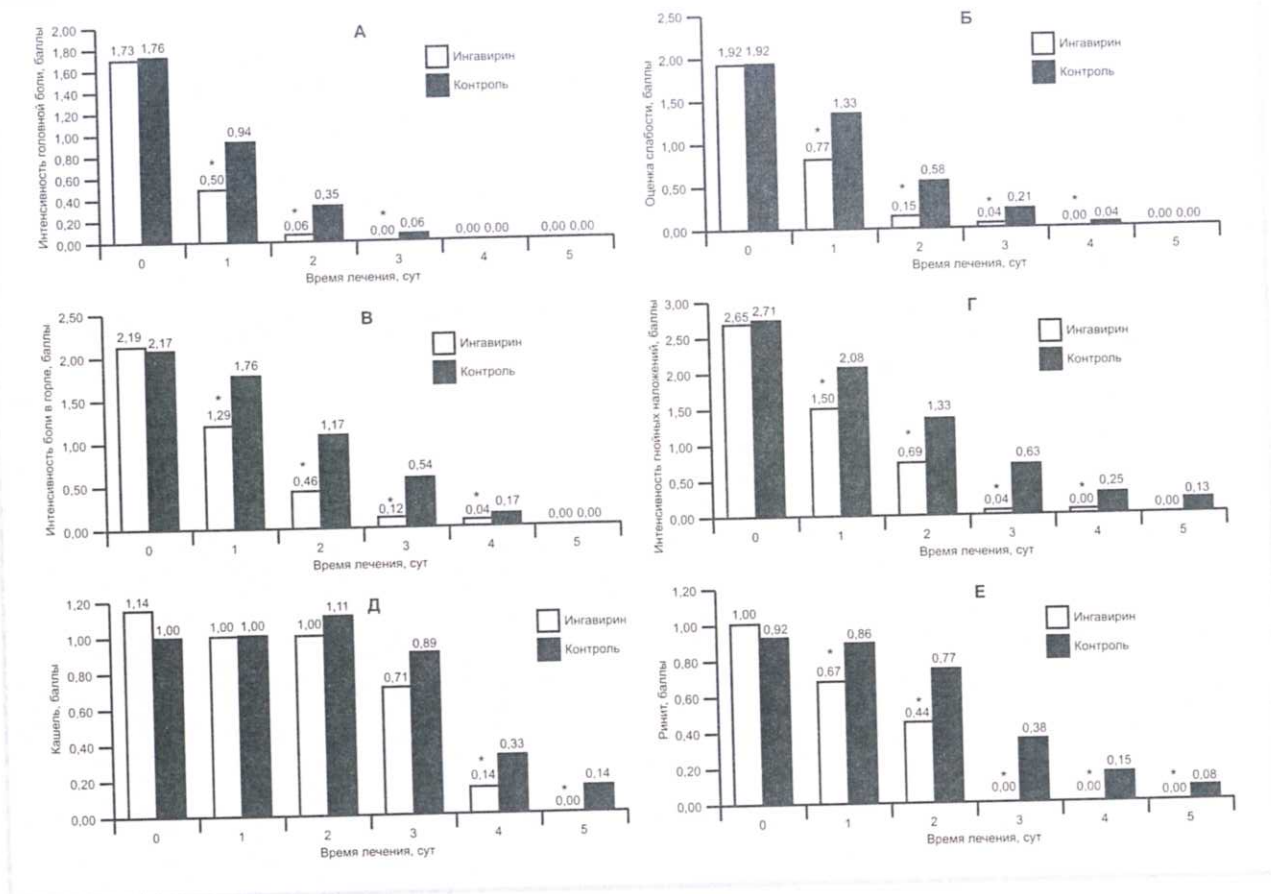


Рис. 2. Оценка выраженности клинических симптомов в баллах у больных ангиной при различных видах лечения. А — головная боль; Б — слабость; В — боль в горле; Г — интенсивность гнойных наложений; Д — кашель; Е — ринит. * — достоверность различий $p < 0,05$.

Таблица 2. Продолжительность основных клинических симптомов у больных ангиной при различных видах лечения

| Симптом | Средняя продолжительность, сут, $M \pm SD$ | | p^* |
|-----------------------------|---|---|-------|
| | стандартная терапия + ингавирин (1-я группа; $n=30$) | стандартная терапия (2-я группа; $n=30$) | |
| Головная боль | $1,0 \pm 0,2$ | $1,1 \pm 1,0$ | 0,33 |
| Слабость | $1,2 \pm 0,5$ | $1,5 \pm 0,8$ | 0,07 |
| Боль в горле | $1,6 \pm 0,8$ | $2,4 \pm 1,0$ | 0,003 |
| Гнойные наложения в лакунах | $1,8 \pm 0,8$ | $2,8 \pm 1,1$ | 0,007 |

Примечание. * — для оценки различий средних значений продолжительности симптомов в двух группах терапии использовался t -критерий Стьюдента для количественных данных.

с субъективной оценкой симптомов в баллах у пациентов, получавших ингавирин, были отмечены достоверные различия выраженности головной боли (рис. 2, А), слабости (рис. 2, Б), боли в горле (рис. 2, В), интенсивности гнойных наложений (рис. 2, Г), кашля (рис. 2, Д) и ринита (рис. 2, Е).

Изменения в периферической крови у больных в сравниваемых группах до лечения характеризовались лейкоцитозом, нейтрофилезом и относительной лимфопенией. При анализе этих же показателей после лечения в обеих группах установлено статистически значимое снижение количества лейкоцитов, палочкоядерных и сегмен-

тоядерных лейкоцитов ($p < 0,01$), а также увеличение числа тромбоцитов, лимфоцитов и эозинофилов ($p < 0,01$). После лечения достоверные межгрупповые различия были выявлены лишь в показателе СОЭ, который был выше в группе сравнения ($p < 0,03$).

Исходно (до лечения) у больных обеих групп в сыровотке крови определялись высокие концентрации СРБ, средние значения которого в группе ингавирина составили $82,0 \pm 68,1$ мкг/мл, а в группе сравнения — $107,6 \pm 64,8$ мкг/мл. После лечения (на 6-е сутки) у пациентов, получавших ингавирин, СРБ не определялся у 21 (72,4%) из 29 обследованных, у остальных 8 (27,6%) пациентов

концентрация СРБ не превышала 6,0 мкг/мл. В группе сравнения нормализация концентрации СРБ имела место у 15 (53,6%) из 28 пациентов. У 13 (46,4%) пациентов показатели колебались от 6,0 до 96,0 мкг/мл.

Нежелательные явления и вторичные осложнения (паратонзиллит, абсцесс) в период лечения отсутствовали у пациентов обеих групп. Время лечения в стационаре пациентов 1-й группы было на сутки короче по сравнению со 2-й группой (6,7 и 7,6 сут соответственно).

Заключение

Исследование эффективности ингавирина в комплексном лечении ангины, протекающей на фоне лабораторно подтвержденного острого респираторного вирусного заболевания, показало высокую эффективность и четкие преимущества сочетанного применения противовирусного препарата ингавирин и антибиотиков.

В соответствии с критериями эффективности, а также субъективной оценкой выраженности симптомов в баллах, продолжительность и интенсивность ключевых симптомов заболевания (лихорадки, слабости, головной боли,

боли в горле, гнойных наложений в лакунах небных миндалин) значительно уменьшались на фоне комплексной терапии. Применение ингавирина в комплексном лечении приводило к достоверному по сравнению со стандартной терапией сокращению периода и уровня лихорадки, уменьшению выраженности симптомов интоксикации, а также более быстрому разрешению воспалительных изменений в миндалинковой ткани, что способствовало сокращению сроков болезни, длительности антибактериальной терапии и сроков пребывания пациентов в стационаре.

Ингавирин имеет отличный профиль безопасности, нежелательные явления не выявлены ни в одном случае.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что эффективность сочетанного применения антибактериальных средств и ингавирина, обладающего противовирусным и противовоспалительным действием, достоверно превосходит эффективность стандартной терапии. Это позволяет рекомендовать ингавирин как препарат комплексного лечения для широкого клинического применения, что существенно расширяет возможности рациональной фармакотерапии острого тонзиллита вирусно-бактериальной этиологии.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Гатич Р.З. Клинико-иммунологические особенности гриппа и других острых респираторных вирусных заболеваний при лечении вифероном: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2005; 32.
2. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Малышев Н.А. и др. Возможности местной интерферонотерапии гриппа, осложненного ангиной. РМЖ 2010; 18: 24: 1462—1466.
3. Грушинская И.А., Крылов В.Ф., Елисеева И.Я. и др. Некоторые клинические варианты ангин при острых респираторных вирусных заболеваниях у взрослых. Вестн оторинолар 1983; 5: 43—47.
4. Полевщиков А.В., Рязанцев С.В. Преимущества местной иммунотерапии в лечении и профилактике ринофарингитов. Лечащий врач 2002; 7—8: 68—70.
5. Морозова С.В. Актуальные вопросы дифференциальной диагностики и лечения острых фарингеальных инфекционно-воспалительных заболеваний. Лечащий врач 2010; 3: 72—74.
6. Колобухина Л.В., Гатич Р.З., Меркулова Л.Н. и др. Комплексное лечение ОРВИ, осложненных ангиной. Лечащий врач 2003; 1: 24—26.
7. Галегов Г.А., Андропова В.Л., Небольсин В.Е. Изучение противовирусной активности ингавирина в отношении «сезонного» вируса гриппа А/Н1N1 в культуре клеток MDCK. Антибиотики и химиотерапия 2009; 9—10: 19—22.
8. Шишкина Л.Н., Небольсин В.Е., Скарнович М.О., Кабанов А.С., Сергеев А.А., Эрдынеева У.Б., Серова О.А., Демина О.К., Агафонов А.П., Ставский Е.А., Дроздов И.Г. Изучение эффективности ингавирина *in vivo* в отношении штаммов пандемического вируса гриппа А(Н1N1/09)у. Антибиотики и химиотерапия 2010; 5—6: 32—35.
9. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Максимов В.А., Бондарев В.П., Небольсин В.Е. Эффективность ингавирина *in vitro* в отношении возбудителя аденовирусной инфекции. Антибиотики и химиотерапия 2009; 7—8: 16—18.
10. Носик Н.Н., Небольсин В.Е., Желтухина В.А., Евстигнеева Р.П., Кондрашина Н.Г., Лаврухина Л.А., Кржечковская В.В. Противовирусная и антистрессорная активность γ -L-глутамилгистина и его аналогов. Вопросы вирусологии 2003; 1: 38—42.