



Эффективность и безопасность препарата Ингавирин® в лечении гриппа и других ОРВИ у взрослых

Л.В.Колобухина¹, Л.Н.Меркулова¹, С.С.Григорян², М.Ю.Щелканов¹, Т.П.Оспельникова², О.А.Гусева², Е.И.Бурцева¹, Е.И.Исаева¹, С.Н.Орлова³, В.М.Борзунов⁴, В.М.Волжанин⁵, А.А.Шульдяков⁶, О.А.Суточкин⁷, Н.А.Малышев⁸, А.Г.Чучалин⁷, Д.К.Львов¹

¹НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского РАМН, Москва;

²НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи РАМН, Москва;

³ГОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия;

⁴ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург;

⁵ГОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург;

⁶ГОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет;

⁷ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА РФ, Москва;

⁸ИКБ №1 Департамента здравоохранения г. Москвы

Разработка и внедрение в практику лекарственных средств для лечения социально-значимых вирусных инфекций является важным направлением современной медицинской науки. Актуальность проблемы лечения острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) определяется прежде всего социальным и экономическим ущербом, который наносит обществу эта группа самых распространенных инфекций. Согласно данным статистики в России ежегодно регистрируется до 40 млн случаев ОРВИ, доля которых в инфекционной заболеваемости в целом составляет более 80%. Наиболее значимыми с точки зрения эпидемиологии, клиники и тяжести осложнений являются грипп, парагрипп, адено- и респираторно-синцитиальное (РС) заболевания.

Огромный социально-экономический ущерб наносят ежегодные эпидемии гриппа, когда многократно возрастает риск роста смертности среди детей раннего возраста и лиц старше 65 лет, имеющих серьезные сопутствующие заболевания.

Важнейшей составляющей комплексного лечения ОРВИ является противовирусная терапия, позволяющая уменьшить тяжесть болезни и минимизировать риск развития осложнений. Это подтверждает мировой и отечественный опыт применения противовирусных препаратов как с прямым механизмом действия (противогриппозные препараты, подавляющие разные стадии репродукции вируса), так и действующих на вирусы опосредованно – через оптимизацию иммунного ответа.

Ингавирин® – новый отечественный противовирусный препарат, активный компонент которого является низкомолекулярным соединением, аналогом природного пептидоамина, выделенного из нервной ткани морского моллюска *Aplysia californica* (синтезирован в Московской государственной академии тонкой химической технологии им. М.В.Ломоносова). В целом ряде экспериментальных исследований показано ингибирующее действие Ингавирина® на репродукцию вирусов гриппа А и В, аденовирусов, а также его влияние на показатели неспецифического иммунного ответа. В клиническом проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании показана эффективность и безопасность Ингавирина® при лечении гриппа у взрослых.

Торговое название препарата – Ингавирин® (ОАО «Валента Фарм», Россия), регистрационный номер Р N° ЛСР-006330/08. Лекарственная форма: капсулы по 90 мг, в упаковке 7 капсул.

Фармакологическая группа: противовирусное и противовоспалительное средство.

Целью настоящей работы была оценка клинической эффективности и безопасности Ингавирина® при острых респираторных вирусных заболеваниях у взрослых.

Дизайн: многоцентровое слепое рандомизированное сравнительное плацебо-контролируемое клиническое исследование.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 173 пациента с ОРВИ в возрасте от 18 до 60 лет. Все пациенты были включены в исследование не позднее 48 ч от появления первых симптомов болезни.

Исследование проводилось в 5 клинических центрах в эпидемический и постэпидемический сезоны гриппа с февраля 2008 г. по декабрь 2009 г. Пациенты были рандомизированы по мере поступления в стационары на 3 группы: основная (1-я), плацебо-контроль (2-я) и сравнения (3-я).

В 1-й группе (n=68) мужчин было 45 (66,2%), женщин – 23 (33,8%), средний возраст составил 25,7 года (18–48); во 2-й группе (n=46) – мужчин 35 (76,1%), женщин 11 (23,9%), средний возраст – 24,9 года (18–53); в 3-й группе (n=59) – мужчин 44 (74,6%), женщин 15 (25,4%), средний возраст – 26,3 года (18–60).

Согласно критериям в исследование включали больных от 18 до 60 лет с ОРВИ, имевших яркие клинические проявления (температура 37,5°C и более, кашель, трахеит, ларингит, головная боль). Критерии исключения: наличие в анамнезе хронических заболеваний органов дыхания, сердечно-сосудистой и эндокринной систем, а также другой сопутствующей патологии, которая могла бы повлиять на оцениваемые клинико-лабораторные показатели.

Ингавирин® и плацебо были зашифрованы, больные 3-й группы получали Арбидол®. Дешифровка кодов проводилась компанией-спонсором после получения индивидуальных регистрационных карт. Больные 1-й группы получали Ингавирин® по 90 мг (1 капсула) 1 раз в день, курс лечения – 5 дней, курсовая доза – 450 мг; больные 2-й группы – капсулы плацебо с той же кратностью и продолжительностью. Пациенты в 3-й группе получали Арбидол® как референс-препарат в дозе 200 мг (2 капсулы) 4 раза в день, курс лечения – 5 дней, курсовая доза – 4000 мг. Пациенты всех групп получали симптоматическую терапию, исключая жаропонижающие средства. Допускался прием парацетамола 500 мг при температуре тела более 39°C.

Клиническую эффективность Ингавирина® оценивали по следующим критериям: сроки нормализации температуры, сроки исчезновения интоксикации и катаральных



Режим дозирования

Ингавирин®

Препарат следует принимать внутрь по 90 мг 1 раз в сут в течение 5 дней, независимо от приема пищи. Прием препарата следует начать с момента появления первых симптомов заболевания.

Представлена краткая информация производителя по дозированию лекарственных средств у взрослых. Перед назначением препарата внимательно читайте инструкцию.

симптомов, частота осложнений в ходе лечения, сроки элиминации вируса.

Для оценки влияния Ингавирина® на активность адаптивного иммунного ответа у 30 больных гриппом провели исследование показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, интерферонового статуса и профиля цитокинов до начала лечения препаратом и после его окончания (n=20) в сравнении с группой плацебо (n=10).

Исследование иммунного статуса включало определение в венозной крови абсолютного и процентного содержания лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов, иммунофенотипирование по основным субпопуляциям лимфоцитов [CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, CD56+; CD3-CD16+CD56+(ЕКК), CD3+CD16+CD56+(NKT)] и определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов (Ig) – IgA, IgG, IgM по Манчини.

Интерфероновый статус оценивали по уровню продукции лейкоцитами интерферона (ИФН)-α и ИФН-γ in vitro, спонтанного ИФН и количественного содержания ИФН в сыворотке крови.

Цитокиновый профиль определяли по концентрации в сыворотке крови следующих цитокинов: ИФН-α, ИФН-γ, фактор некроза опухоли (ФНО-α), интерлейкин (ИЛ)-1β, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17 методом иммуноферментного анализа.

С целью определения этиологии заболевания проводили следующие лабораторные исследования:

- детекцию антигенов вирусов гриппа А и В, парагриппа, аденовирусов и РС-вируса в назальных смывах с помощью реакций иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции;
- определение диагностического нарастания титров специфических антител в парных сыворотках крови в реак-

циях торможения гемагглютинации (РТГА) и связывания комплемента (РСК);

- изоляцию вируса на культуре клеток MDCK;
 - определение инфекционных титров на модели MDCK методом Рида и Менча (достоверным считали различия инфекционных титров не менее чем на 2 lgTCID₅₀/мл).
- 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 t-тест Стьюдента; различие между двумя случайными величинами считали достоверным при $p < 0,05$. Вычисления проводили с использованием программного пакета Statistica 7.0 (StatSoft Inc., USA).

Результаты и обсуждение

Нозологическая форма представлена согласно результатам диагностики этиологии заболеваний по данным лабораторных исследований (табл. 1). У 57 (50,9%) из 112 пациентов были выделены штаммы вирусов гриппа, подобные эталонным: A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/Wisconsin/67/05 (H3N2), B/Malaysia/2506/04, B/Shanghai/361/02 и B/Florida/4/06.

В клинической картине гриппа преобладали симптомы интоксикации (табл. 2). Температура тела 39–40°C была зарегистрирована у 63,4% больных, в среднем ее значения составили 39,8±0,1°C. Ведущими симптомами являлись: интенсивная головная боль (92,9%), боль в мышцах и суставах (72,3%), цианоз губ и слизистой ротоглотки (77,7%), кашель (77,7%) и трахеит (48,2%).

При парагриппе (табл. 2) основными были катаральные симптомы: ларингит (80,8%), кашель (88,5%) и ринит (84,6%), в то время как интоксикация по сравнению с гриппом была менее выраженной – головная боль (92,3%) была умеренной; у 84,6% пациентов значения температуры были в пределах 37,5–39°C (38,7±0,3°C).

У больных с аденовирусной инфекцией (табл. 2) ведущими симптомами являлись ринит (74,1%), фарингит (100%) и увеличение лимфатических узлов (77,8%) (как правило, подчелюстных, реже – заднешейных). У подавляющего большинства больных (88,9%) значения температуры тела не превышали 38,5°C, фебрильные значения температуры отмечены у 11,1%, однако симптомы интоксикации были слабо выражены: головная боль (85,2%) была умеренной, слабость отсутствовала.

РС-инфекция (табл. 2) была подтверждена у 6 пациентов, из которых в 1 случае она сочеталась с аденовирусной инфекцией. Основными симптомами у этой

Таблица 1. Характеристика больных по этиологии заболевания

Нозологическая форма	Распределение больных по виду лечения						Всего	
	1-я группа (Ингавирин®)		2-я группа (плацебо)		3-я группа (Арбидол®)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Грипп	41	60,3	40	67,8	31	67,4	112	64,7
Парагрипп	11	16,2	10	16,9	5	10,9	26	15
РС-вирусное заболевание	1	1,5	2	3,4	3	6,5	6	3,5
Аденовирусное заболевание	14	20,5	7	11,9	6	13	27	15,6
Смешанная вирусная инфекция:								
Аденовирусная инфекция и парагрипп		0	0	1	2,2	1	0,6	
РС- и аденовирусная инфекция	1	1,5	0	0			1	0,6
Итого:	68	100	59	100	46	100	173	100

Примечание: пациенты с отрицательными лабораторными тестами в исследование не включались.

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 дней)



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

Таблица 2. Клиническая характеристика и частота симптомов у пациентов до начала лечения

Симптом	Частота симптомов							
	грипп, n=112		парагрипп, n=26		аденовирусное заболевание, n=27		РС-вирусное заболевание, n=6	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Температура тела 39°C	71	63,4	4	15,4	3	11,1	1	16,7
Температура тела 37,5–38,90°C	41	36,6	22	84,6	24	88,9	5	83,3
Головная боль	104	92,9	24	92,3	23	85,2	2	33,3
Головокружение	67	59,8	0	0	0			
Боль в мышцах	81	72,3	4	15,4	0	0		
Слабость	112	100	26	100	0	0		
Цианоз губ и слизистых	87	77,7	0	0	0			
Носовое кровотечение	7	6,3	0	0	0			
Нарушение сознания (обморок)	2	1,8	0	0	0			
Трахеит	54	48,2	0	0	0			
Ларингит	1	0,9	21	80,8	3	11,1	0	
Кашель	87	77,7	23	88,5	24	88,9	6	100
Ринит	96	85,7	22	84,6	20	74,1	4	66,7
Увеличение регионарных лимфоузлов	7	6,3	10	38,5	21	77,8	2	33,3

группы пациентов были кашель (100%) и ринит (66,7%), а интоксикация (головная боль, температура тела более 38°C) имела место лишь в случае смешанной вирусной инфекции.

Учитывая значимые отличия в характере, выраженности и частоте симптомов у наблюдаемых больных, мы сочли необходимым оценить клиническую эффективность Ингавирина®, разделив пациентов на подгруппы в соответствии с этиологией заболевания: пациенты с гриппом и пациенты с другими ОРВИ.

Клиническая эффективность Ингавирина® при гриппе

В исследование были включены 112 пациентов с гриппом, из которых Ингавирин® получали 41 человек, плацебо – 40, Арбидол® – 31.

Анализ продолжительности основных симптомов у больных гриппом свидетельствует, что в группе пациентов, получавших Ингавирин®, продолжительность периода лихорадки, головной боли, головокружения, слабости, а также кашля и трахеита была достоверно меньше по сравнению с пациентами, принимавшими Арбидол® и плацебо (рис. 1).

Ингавирин® способствовал более быстрой элиминации вируса: на 2-й день лечения вирус не изолировался у 36,4% больных, принимавших Ингавирин®, тогда как этот же показатель в группах плацебо и Арбидола® составил 20% и 12,5% соответственно. Кроме того, определение инфекционных титров выделенных штаммов в культуре клеток МДСК выявило достоверную разницу в сравниваемых группах. У 2 (25%) из 8 пациентов, принимавших плацебо, от-

Рис. 1. Продолжительность основных симптомов у больных гриппом при лечении Ингавирином®.

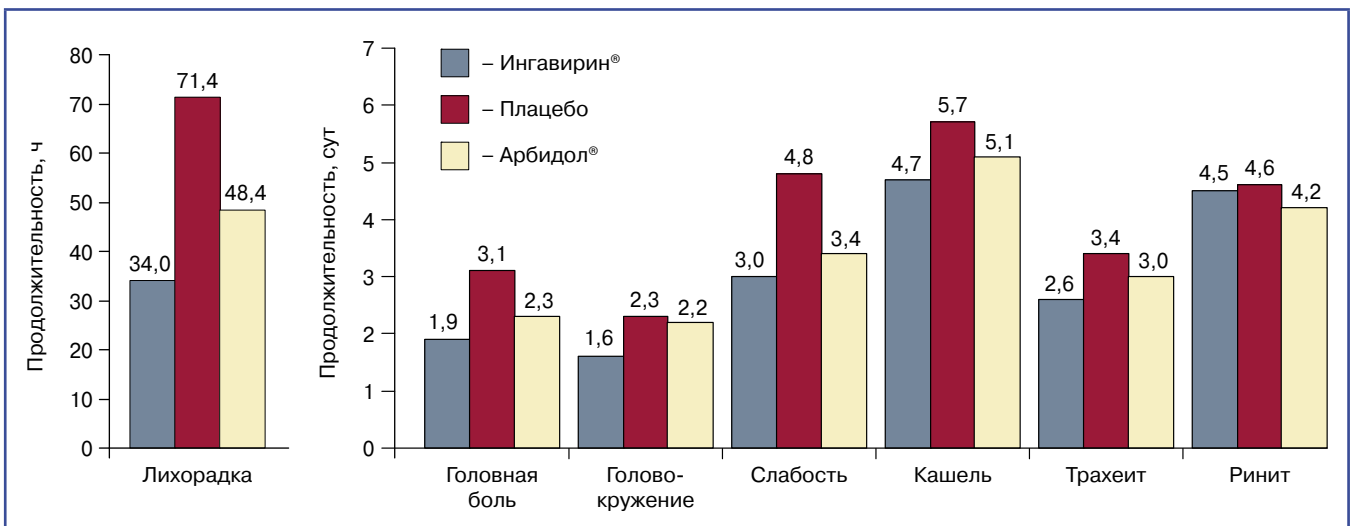




Таблица 3. Демографическая и клиническая характеристика больных ОРВИ негриппозной этиологии

Клинические параметры	Вид лечения					
	Ингавирин®, n=27		плацебо, n=19		Арбидол®, n=15	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Этиология ОРВИ:						
парагрипп	14	51,9	10	52,6	6	40
аденовирусное заболевание	11	40,7	7	36,9	6	40
РС-вирусное заболевание	2	7,4	2	10,5	3	20
Возраст, годы	26,5±1,8		29,5±2,6		31±3,5	
Температура тела до начала лечения, °С	38,6±0,4		38,9±0,5		38,7±0,3	
Головная боль	24	88,9	17	89,5	13	86,7
Слабость	26	96,3	19	100	14	93,3
Кашель	24	88,9	14	73,7	15	100
Ринит	21	77,8	15	78,9	12	80
Ларингит	11	40,7	7	36,8	6	40
Фарингит	20	74,1	13	68,4	11	73,3
Увеличение лимфоузлов	13	48,1	8	42,1	10	66,7

мечено статистически достоверное увеличение показателей инфекционных титров к 4-му дню лечения, в то время как в группе Ингавирина® у 10 (90,9%) из 11 обследованных имелась четкая тенденция к снижению инфекционных титров. При лечении Арбидолом® у 10% наблюдалось статистически достоверное увеличение показателей инфекционных титров в динамике лечения. Эти результаты подтверждают данные, полученные в рамках настоящего клинического исследования, о более выраженной эффективности Ингавирина® по сравнению с Арбидолом®.

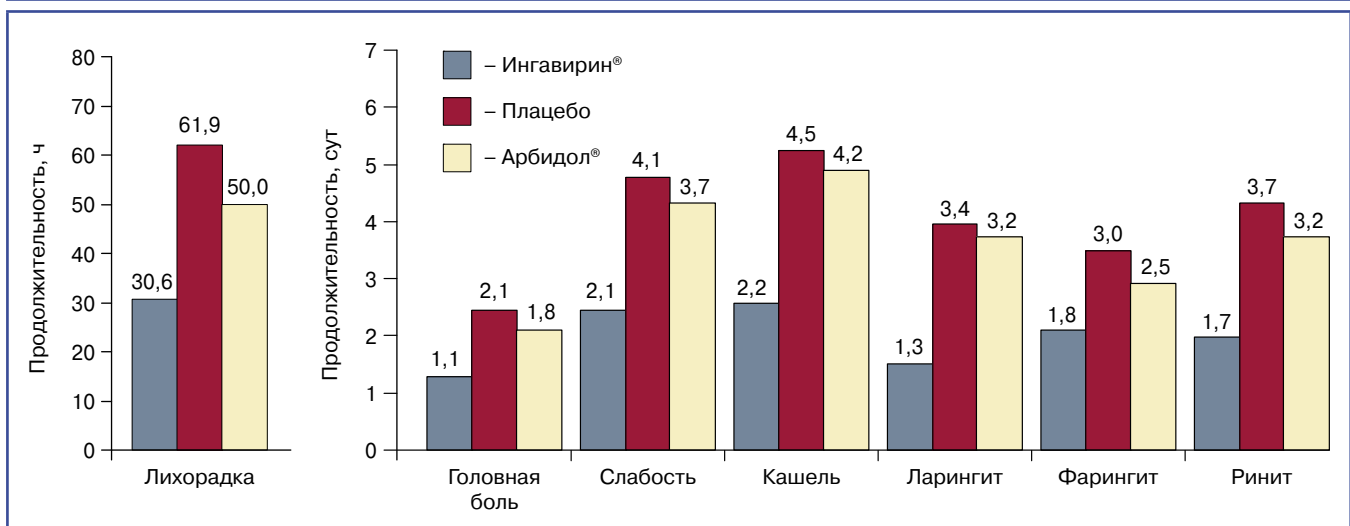
Клиническая эффективность Ингавирина® при других ОРВИ

Терапевтическую эффективность Ингавирина® при ОРВИ негриппозной этиологии оценивали, не разделяя больных на группы в соответствии с этиологией заболевания из-за их малочисленности. Наблюдаемые пациенты были рандомизированы в соответствии с видом лечения на 3 группы:

Ингавирин® получали 27 человек, плацебо – 19, Арбидол® – 15. Группы были сопоставимы по этиологической структуре, возрасту и частоте клинических симптомов, что позволяло объективно оценить клиническую эффективность Ингавирина® (табл. 3). Клинические и лабораторные параметры во всех случаях свидетельствовали о среднетяжелой форме болезни.

Анализ длительности основных симптомов болезни у наблюдаемых пациентов свидетельствует о достоверном уменьшении периода лихорадки, периода интоксикации и катаральных симптомов в группе Ингавирина® по сравнению с плацебо и Арбидолом® (рис. 2). При лечении Ингавирином® по сравнению с Арбидолом® достоверно уменьшались симптомы интоксикации: лихорадка ($p<0,05$), продолжительность головной боли ($p<0,04$) и слабости ($p<0,02$). Симптомы ларингита и фарингита у больных также быстрее исчезали при лечении Ингавирином®, чем Арбидолом®. Следует отметить, что у пациентов, получав-

Рис. 2. Продолжительность основных симптомов у больных ОРВИ при лечении Ингавирином®.





ших Ингавирин[®], катаральные симптомы полностью исчезли к 6-му дню наблюдения (контрольная точка после лечения). Так, оценка такого важного симптома, как кашель, показала, что его средняя продолжительность в группе Ингавирина[®] составила $2,2 \pm 1$ сут (при этом только 2 (7,4%) больных отмечали кашель до 4-го дня лечения), в то время как в группе Арбидола[®] и плацебо кашель отмечался до 8–10-го дня у 4 (26,7%) и 2 (10,5%) больных соответственно.

Анализ частоты осложнений у наблюдаемых пациентов показал, что лакунарная ангина, как осложнение гриппа, диагностирована у 2 (6,1%) больных, принимавших Арбидол[®], пневмония осложнила грипп у 3 (7,7%) и парагрипп у 1 (10%) больного в группе плацебо. Среди пациентов, принимавших Ингавирин[®], осложнения не зарегистрированы.

Анализ Т- и NK-клеточного звеньев иммунитета показал, что у больных гриппом с Т-клеточной недостаточностью, получавших Ингавирин[®], после курса лечения нормализация основных показателей определялась у 18 (90%) из 20 пациентов, в группе плацебо – у 7 (70%) из 10 больных. Ингавирин[®] вызывал более значимое восстановление показателей NK-клеточного звена иммунитета, чем плацебо: нормализация CD56+ NK отмечалась у 90% и 50% больных соответственно с изначально патологически измененными показателями. Кроме того, у получавших Ингавирин[®] нормализация естественных киллеров ЕКК (85%) и НКТ (90%) происходила более интенсивно, чем в группе плацебо, – у 60% и 70% больных соответственно. Важно подчеркнуть, что прием Ингавирина[®] нормализовал у больных гриппом уровень сывороточных IgA и IgM, а также интенсивность метаболизма нейтрофилов (тест НСТ), что способствует предотвращению активизации бактериальной инфекции при гриппе.

При исследовании интерфероновой системы показано, что у больных, получавших Ингавирин[®], происходит более выраженная коррекция исходно низких показателей функциональной активности лейкоцитов по продукции ИФН- α и ИФН- γ по сравнению с группой плацебо. Так, при исходной недостаточности ИФН- α -продуцирующей способности лейкоцитов 2–3-й степени (55% больных) и 3–4-й степени (30%) после курса лечения Ингавирином[®] у 70% пациентов показатели улучшились, и степень недостаточности соответствовала уже 1–2-й, в то время как в группе плацебо в 70% случаев тестировалась недостаточность 2–3-й (40%)

и 3–4-й (30%) степени. Продукция ИФН- γ -лейкоцитами после курса Ингавирина[®] возросла у 45% пациентов и корригировалась до 1–2-й степени недостаточности, а в группе плацебо в 70% случаев сохранялась на уровне 2–3-й степени.

Анализ показателей профиля цитокинов в сравниваемых группах выявил сопоставимое снижение содержания провоспалительных цитокинов ИФН- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-17 и противовоспалительного ИЛ-4. Важно подчеркнуть, что при лечении Ингавирином[®] определялось более выраженное снижение исходно повышенного уровня ИЛ-6, в среднем в 6,4 раза (в группе плацебо – в 2,5 раза); в группе плацебо отмечалось повышение средних значений ИЛ-8 и ФНО- α в 1,6 и 2 раза соответственно, в то время как в группе Ингавирина[®] указанные показатели до и после лечения практически не менялись.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что Ингавирин[®] оказывает регуляторное действие на иммунный, интерфероновый и цитокиновый статус больных гриппом, стимулируя или подавляя имеющиеся отклонения показателей клеточного противовирусного иммунного ответа, функциональной активности системы интерферона и профиля противовоспалительных цитокинов.

Заключение

Результаты многоцентрового клинического исследования Ингавирина[®] при гриппе и других ОРВИ свидетельствуют о его эффективности при острых респираторных вирусных заболеваниях независимо от их этиологии. Применение Ингавирина[®] в первые 48 ч болезни приводит к достоверному сокращению периода лихорадки, интоксикации и катаральных симптомов. Ингавирин[®] вызывает эффективную реабилитацию иммунной, интерфероновой и цитокиновой систем, снижает вирусную нагрузку, препятствует активации бактериальной инфекции и тем самым сокращает сроки болезни. Препарат имеет отличный профиль безопасности: ни в одном случае не были зафиксированы побочные и токсические эффекты.

Полученные результаты позволяют рекомендовать Ингавирин[®] для лечения гриппа и других ОРВИ у взрослых.

Полный список используемой литературы находится в редакции.