

ISSN 0040-3660



# ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Том 81

3. 2009

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГАВИРИНА В ЛЕЧЕНИИ ГРИППА У ВЗРОСЛЫХ

ГУ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского РАМН, Москва; Городская клиническая больница № 1 г. Москвы

**Цель исследования.** Изучить при лечении больных гриппом терапевтическую эффективность и безопасность ингавирина в сравнении с арбидолом.

**Материалы и методы.** В исследование включили 105 пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом гриппа, наличием четких клинических симптомов, температурой тела не ниже 38°C и продолжительностью болезни не более 36 ч. При анализе эффективности ингавирина использовали данные наблюдения за 100 больными с неосложненным гриппом. Пациентов рандомизировали в три группы: для приема ингавирина в дозе 90 мг 1 раз в сутки (n = 33), плацебо (n = 36) или арбидола (n = 33) в дозе 200 мг 4 раза в сутки. Продолжительность терапии — 5 дней.

**Результаты.** Прием ингавирина в первые 24–36 ч болезни достоверно уменьшал продолжительность лихорадочного периода (34,5 ч) по сравнению с таковой при приеме плацебо (72,0 ч) и арбидола (48,4 ч). Анализ частоты и продолжительности проявления основных симптомов интоксикации (головная боль, головокружение, слабость) в сравниваемых группах показал достоверное снижение тяжести заболевания при приеме ингавирина, что подтверждали и данные вирусологических исследований. Нежелательные явления при лечении ингавирином не выявлены.

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о безопасности и эффективности ингавирина при лечении гриппа, по ряду критериев превышающих аналогичные показатели арбидола.

Ключевые слова: грипп, ингавирин, арбидол, эффективность лечения

L. V. Kolobukhina, L. N. Merkulova, M. Yu. Schelkanov, E. I. Burtseva, E. I. Isaeva, N. A. Malyshev, D. K. Lvov

## EFFICACY OF INGAVIRIN IN ADULTS WITH INFLUENZA

**Aim.** To compare therapeutic efficacy and safety of ingavirin and arbidol in patients with influenza.

**Material and methods.** The trial included 105 patients with a verified diagnosis of influenza, definite clinical symptoms, body temperature at least 38°C and duration of the disease 36 hours maximum. Inga-virin efficacy was analysed basing on the evidence for 100 patients with uncomplicated influenza. The patients were randomized into three groups: taking ingavirin in a single daily dose 90 mg (n = 33), placebo (n = 36) or arbidol (200 mg 4 times a day). The duration of the treatment was 5 days.

**Results.** Intake of ingavirin in initial 24–36 hours of the disease significantly reduced fever compared to placebo and arbidol (34.5, 72.0 and 48.4 hours, respectively). Ingaverin was less toxic and had no side effects.

**Conclusion.** Ingaverin is safe and effective in the treatment of influenza. By some criteria it is more effective than arbidol.

Key words: influenza, ingavirin, arbidol, treatment efficacy

ИФН — интерферон  
ОРВИ — острые респираторные вирусные инфекции  
МДСК — Madin-Darby canine kidney cell line (клеточная линия почки собаки)

$TCID_{50}$  — 50% tissue culture infectious dose (50% инфекционная доза для клеточной культуры)

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются самыми распространенными заболеваниями в мире. Ведущее место в их структуре принадлежит гриппу, ежегодные эпидемии которого наносят огромный социально-экономический ущерб. По данным экспертов ВОЗ, от гриппа и его осложнений ежегодно умирают от 200 до 500 тыс. человек, а экономические потери составляют 1—6 млн долларов США на 100 тыс. населения в год [1].

В последние годы в России наблюдается циркуляция трех основных вариантов вирусов гриппа (A/H1N1, A/H3N2 и B), с различной активностью вызывающих ежегодные подъемы заболеваемости. Длительный период циркуляции штаммов вирусов гриппа с относительно малоизмененными антигенными свойствами стал причиной формирования высокого уровня популяционного иммунитета у взрослого населения и снижения доли гриппозной инфекции в структуре заболеваемости ОРВИ [2]. Вместе с тем регистрация случаев инфицирования людей высоковирулентными вариантами вируса гриппа А птиц субтипа H5N1 осложнила эпидемиологическую ситуацию по гриппу [3—5] и в 2007 г. ВОЗ объявила о начале третьего предпандемического периода. Это придает дополнительную актуальность проблеме поиска новых противовирусных препаратов, которые будут иметь приоритетное значение на начальном этапе пандемии.

В настоящее время эффективные средства этиотропной терапии представлены в основном тремя классами химиопрепаратов: производными адамантана (амантадин и римантадин), подавляющими проводимость ионных каналов М2-белка вируса гриппа А, ингибиторами нейраминидазы вирусов гриппа А и В (занамивир и осельтамивир) и производными индола (арбидол). Однако феномен резистентности, присущий специфическим противовирусным средствам, значительно ограничивает возможность лечения гриппа и определяет необходимость поиска новых эффективных препаратов [2].

Ингавирин — новый отечественный противовирусный препарат, синтезированный в Московской государственной академии тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова — представляет собой низкомолекулярный псевдопептид, являющийся аналогом природного пептидоамина, выделенного из нервной ткани морского моллюска *Aplysia californica*. Ингавирин специфически воздействует на вирусы гриппа типов А и В, а также на аденовирус. Механизм противовирусного действия препарата заключается в нарушении конформационного созревания и задержке миграции синтезированного нуклеокапсидного белка вируса гриппа из цитоплазмы в ядро, что является необходимым условием осуществления инфекционного процесса в клетках, зараженных вирусом гриппа.

В 2006 г. в Вирусологическом центре НИИ микробиологии был проведен ряд исследований (in vitro в культуре клеток клеточной линии почки собаки — МДСК и in vivo на белых мышках) с целью изучения противовирусной активности ингавирина в отношении вирусов гриппа А (подтипы H3N2 и H5N1). В качестве препаратов сравнения использовали противовирусные препараты арбидол, римантадин и осельтамивир. Полученные в них данные свидетельствуют о выраженном противовирусном действии ингавирина в отношении вируса гриппа А (подтипы H3N2 и H5N1), при использовании как в лечебном, так и в профилактическом режиме, по эффективности сравнимом с эффективностью современных противовирусных препаратов [6].

При изучении переносимости и безопасности ингавирина, проведенном в 2007 г. в клинической больнице № 3 ГУП г. Москвы "Медицинский центр Управления делами Мэра и Правительства Москвы" и НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАМН на 15 здоровых добровольцах, было установлено, что однократный прием препарата в дозе 90 мг безопасен и хорошо переносится. Ингавирин не влиял на работу

сердечно-сосудистой и дыхательной систем и не вызывал клинически значимых нежелательных явлений.

При изучении интерферонового статуса у здоровых добровольцев после однократного приема ингавирина в дозе 90 мг отмечено, что препарат оказывает модулирующее действие на естественную активность системы интерферона (ИФН), вызывает повышение содержания ИФН в крови в пределах верхних границ физиологической нормы (8—16 ед/мл) через 24—48 ч; увеличивает и нормализует сниженную способность лейкоцитов крови продуцировать  $\alpha$ -ИФН, а также увеличивает у практически здоровых лиц способность лейкоцитов продуцировать ИФН- $\gamma$ .

Таким образом, ингавирин не только оказывает ингибирующее действие на репродукцию вирусов гриппа, но и обладает иммуномодулирующей активностью и нормализует показатели неспецифического ответа [7].

#### Материалы и методы

В период эпидемической вспышки гриппа в 2008 г. на базе инфекционной клинической больницы №1 г. Москвы при лечении взрослых больных гриппом проводилось изучение безопасности и терапевтической эффективности ингавирина с использованием арбидола в качестве референтного препарата. В исследование включили 105 пациентов в возрасте 18—48 лет (средний возраст  $23,4 \pm 3,0$  года), с диагностированной и лабораторно подтвержденной неосложненной гриппозной инфекцией. У всех имелись основные симптомы гриппа: лихорадка (температура тела не ниже  $38^{\circ}\text{C}$ ), симптомы интоксикации (головная боль, головокружение, слабость), а также катаральные симптомы. Продолжительность заболевания до начала лечения составляла не более 36 ч. Диагноз гриппа был подтвержден у всех пациентов с помощью индикации вирусных антигенов в назальных смывах методом иммуноферментного анализа, нарастания титра антител в реакции торможения геагглютинации, изоляции вируса на культуре клеток МДСК. У 57 (54,3%) больных были 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. Расчет инфекционных титров проводили по методу Рида и Менча. Достоверным считали различие инфекционных титров не менее чем на 2 lg ( $TCID_{50}/\text{мл}$ ).

В исследование не включали пациентов с осложненными, формами гриппа, хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, сахарным диабетом и некоторыми другими патологическими состояниями, наличие которых могло бы повлиять на эффективность и безопасность противовирусной терапии.

Пациентов разделили на три группы: 1-я группа ( $n = 33$ ) принимала ингавирин по 1 капсуле 90 мг 1 раз в сут в течение 5 дней, 2-я ( $n = 39$ ) — плацебо с той же кратностью и продолжительностью, 3-я ( $n = 33$ ) — арбидол по 2 капсулы (по 100 мг каждая) 4 раза в сут в течение 5 дней.

Среди 105 пациентов 47 (44,8%) были инфицированы вирусом гриппа А/H1N1, 49 (46,7%) — А/H3N2 и 9 (8,5%) — В, что соответствовало этиологической характеристике эпидемии гриппа 2008 г.

Средний возраст пациентов, частота основных симптомов гриппозной инфекции, температура тела и продолжительность заболевания на момент включения пациентов в исследование в сравниваемых группах были сопоставимы. В окончательный анализ эффективности ингавирина вошли данные 100 пациентов с неосложненным гриппом (табл. 1). Все больные получали симптоматическую терапию. Препараты, обладающие жаропонижающим действием (парацетамол, диклофенак), назначали только при температуре выше  $39^{\circ}\text{C}$ , как правило, однократно. Критериями терапевтической эффективности считали сроки нормализации температуры тела, продолжительность проявления основных симптомов заболевания (головной боли, головокружения, слабости, а также катаральных симптомов), сроки элиминации вируса со слизистой оболочки носа и динамика инфекционного титра штаммов, изолированных от пациентов в процессе лечения.

Значения измеряемых случайных величин представляли в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее значение,  $m$  — математическое

Для корреспонденции:

Колобухина Людмила Васильевна, руководитель отдела вирусных гепатитов и клинической вирусологии ГУ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского

Адрес: 123098, Москва, ул. Гамалеи, 16  
Телефон: 8-499-190-28-74

Таблица 1  
Демографическая и клиническая характеристика больных гриппом в исследуемых группах

Показатель	Вид лечения		
	Ингавирин (n = 33)	Плацебо (n = 36)	Арбидол (n = 31)
Средний возраст, годы	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)
<i>Клинические симптомы</i>			
Температура тела	24 (72,7)	27 (75,0)	21 (67,7)
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 (300,0)
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)

Примечание. Данные о клинических симптомах представлены как число больных (в скобках — процент).

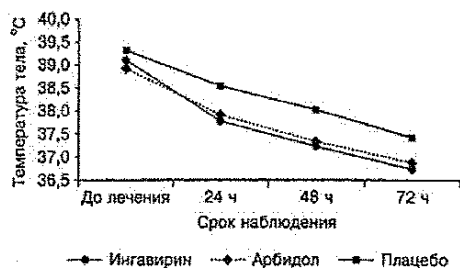
ожидание дисперсии. Для проверки достоверности различий случайных величин использовали непараметрические критерии Манна—Уитни и Вилкоксона. Сравнение частотных характеристик проводили с использованием статистики  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Различия между параметрами считались статистически достоверными при  $p < 0,05$  [8]. Вычисления проводили с использованием программного пакета Statistics for Windows 6.0.

Результаты

Применение ингавирина достоверно уменьшало продолжительность таких проявлений заболевания, как лихорадка, головная боль, головокружение и слабость по сравнению с их продолжительностью, наблюдавшейся при приеме плацебо. Продолжительность лихорадочного периода при лечении ингавирином была также достоверно меньше, чем при лечении арбидолом (табл. 2).

Положительный эффект ингавирина становился очевидным примерно через 48 ч от начала лечения, когда больные отмечали улучшение самочувствия и уменьшение выраженности основных симптомов, что совпадало с динамикой средних значений максимальной температуры тела после 24 ч и 48 ч лечения в группе больных, получавших ингавирин, по сравнению с этим показателем, регистрировавшимся у больных, получавших арбидол или плацебо (см. рисунок).

Отмечено более быстрое исчезновение кашля и ринита у больных в группе пациентов, принимавших ингавирин, чем у больных, получавших арбидол или плацебо (табл. 3). В течение первых 48 ч значительное облегчение явлений трахеита (или их



Средняя максимальная температура у больных гриппом в динамике лечения.

отсутствии) отметили 57,2% больных при лечении ингавирином,

Таблица 2  
Средняя продолжительность основных симптомов интоксикации при лечении ингавирином

Симптом	Вид лечения			Достоверность различий	
	ингавирин (n = 33)	Плацебо (n = 36)	арбидол (n = 31)	$P_1$	$P_2$
Лихорадка, ч	$34,5 \pm 2,5$	$72,0 \pm 3,9$	$48,4 \pm 3,7$	$<10^{-10}$	$<5 \cdot 10^{-3}$
Головная боль, дни	$2,1 \pm 0,2$	$3,1 \pm 0,3$	$2,3 \pm 0,2$	$<2 \cdot 10^{-3}$	н.д.
Головокружение, дни	$1,7 \pm 0,2$	$2,4 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,2$	$<4 \cdot 10^{-2}$	н.д.
Слабость, дни	$3,3 \pm 0,2$	$4,9 \pm 0,2$	$3,4 \pm 0,2$	$<10^{-6}$	н.д.

Примечание. Здесь и в табл.:  $3 p_1$  — достоверность различий между группой ингавирина и плацебо;  $p_2$  — достоверность различий между группой ингавирина и арбидола. Н.д. — недостоверно.

Таблица 3  
Сроки исчезновения катаральных симптомов у больных гриппом на фоне различных видов терапии

Продолжительность симптома, сут	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	$<0,001$	н.д.
3-4	13	41,9	12	36,4	12	40,0	н.д.	н.д.
5-6	7	22,6	12	36,4	8	26,7	$<0,005$	н.д.
7-8			4	12,0				
Всего...	31	100	33	100	30	100		
Ринит								
1-2	11	34,4	9	26,5	11	36,7	$<0,005$	н.д.
3-4	14	43,8	13	38,2	13	43,3	$<0,001$	н.д.
5-6	7	21,8	10	29,4	6	20,0	$<0,005$	н.д.
7-8			2	5,9				
Всего...	32	100	34	100	30	100		
Трахеит								
1	3	14,3	2	15,4	3	15,0	н.д.	н.д.
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	5,9	н.д.	$<0,001$
5	1	4,8	1	7,7	1	5,0	н.д.	н.д.
Всего...		100	13	100	20	100		

45,0% больных при лечении арбидолом и 30,8% больных, получавших плацебо; что в целом было сопоставимо со сроками исчезновения кашля.

Применение ингавирина в нашем исследовании не сопровождалось побочными действиями на желудочно-кишечный тракт, центральную нервную и сердечно-сосудистую системы, не было зарегистрировано аллергических реакций.

Вторичные осложнения гриппа (пневмония, острый тонзиллит) диагностировали только у больных в группах, получавших плацебо (7,7%) и арбидол (6,1%).

Эффективность ингавирина была подтверждена вирусологическими исследованиями: после 24 ч лечения у 36,4% больных прекратилась изоляция вируса из назальных смывов (срок наблюдения 5 дней). Элиминация вируса в те же сроки имела место лишь у 12,5% больных, получавших плацебо. В группе больных, получавших плацебо, было отмечено статистически достоверное (на 2 lg TCID<sub>50</sub>/мл и более) увеличение инфицированных

показателей в динамике лечения, чем у пациентов, принимавших ингавирин, что подтверждает противовирусный эффект препарата.

Предметом дальнейших исследований и обсуждения будет влияние ингавирина на систему неспецифической защиты организма: систему ИФН, клеточные и гуморальные звенья иммунитета, а также изучение возможности появления резистентных к ингавирину штаммов вируса гриппа.

#### Заключение

Нами впервые были изучены безопасность и эффективность нового отечественного противовирусного препарата ингавирина у взрослых больных при гриппе. Результаты исследования свидетельствуют об эффективности препарата при раннем (до 36 ч) его применении. Ингавирин имеет хороший профиль безопасности и переносимости.

Важно отметить, что уменьшение продолжительности кашля, отсутствие бактериальных осложнений у пациентов, получавших ингавирин, может являться косвенным подтверждением активности препарата на уровне верхних и нижних дыхательных путей. Сравнительный анализ эффективности двух противовирусных препаратов показал, что ингавирин в отношении сокращения продолжительности лихорадочного периода, явления головокружения и кашля превосходит арбидол.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Гендон Ю. З.* Вакцины и химиопрепараты для профилактики гриппа. *Вопр. вирусол.* 2007; 1: 4—10.

2. *Колобухина Л. В., Львов Д. К.* Вирусные инфекции дыхательных путей. В кн.: *Львов Д. К.* (ред.). *Медицинская вирусология: Руководство.* М.: МИА; 2008. 381—412.

3. *Онищенко Г. Г.* Ситуация по заболеваемости гриппом птиц в мире и Российской Федерации. Совершенствование надзора и контроля за гриппом при подготовке к возможной пандемии. *Журн. микробиол.* 2006; 5: 4—16.

4. [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/phase/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/phase/en/index.html)

5. WHO global Influenza preparedness plan. The role of WHO and recommendations for national measures before and during pandemics. -WHO/CDS/CSR/GIP/2005.5. - : WHO; 2005.

6. *Логина С. Я., Борисевич С. В.* Ингавирин — новый отечественный противовирусный препарат: результаты доклинической оценки его противовирусной, лечебной и профилактической эффективности. В кн.: *Материалы Международной науч.-практ. конф. "Проблемы совершенствования межгосударственного взаимодействия в подготовке к пандемии гриппа"* Новосибирск; 2008. 88—89.

7. *Носик Н. Н., Небольсин В. Е., Желтухина В. А.* и др. Противовирусная и антистрессорная активность  $\gamma$ -L-глута-милгистина и его аналогов. *Вопр. вирусол.* 2003; 1: 38—42.

8. *Реброва О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: Медиа Сфера; 2002.

Поступила 17.10.08