

Первый опыт применения препарата Ингавирин® при лечении больных гриппом, вызванным новым пандемическим вирусом A/H1N1 sw1

Л.В. Колобухина¹, Л.Н. Меркулова¹, М.Ю. Щелканов¹, Е.И. Бурцева¹, Е.С. Шевченко¹, В.В. Лаврищева¹, М.В. Базарова², О.А. Сафонова², Н.А. Малышев², О.А. Суточникова³, А.Г. Чучалин³, Д.К. Львов¹

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

²ИКБ №1; Департамент здравоохранения г. Москвы;

³ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России

Aнтивирусная терапия является важнейшей составляющей комплексного лечения гриппа. Безопасная и эффективная терапия гриппозной инфекции является серьезной проблемой, которая в условиях новой пандемии, связанной с вирусом гриппа A/H1N1 sw1 (swine-like – свиного происхождения), стоит особенно остро.

Пандемические штаммы вируса гриппа A/H1N1 sw1, представляющие собой результат реассортации двух адаптированных к свиньям генотипов вируса, исходно содержали в белке M₂ сайт N₃₁, являющийся молекулярным маркером резистентности к ремантадину и амантадину – наиболее доступным коммерческим химиопрепаратам [1]. Результаты прямых экспериментов *in vitro* полностью подтвердили этот вывод.

Вирус гриппа A/H1N1 sw1 чувствителен к ингибиторам нейраминидазы – осельгамивиру и занамивиру [2, 3]. Однако применение таких препаратов в нашей стране ограничено их высокой стоимостью.

Ингавирин® – новый оригинальный отечественный химиопрепарат – разрешен для применения при гриппе у взрослых в 2008 г. на основании результатов проспективных сравнительных контролируемых клинических исследований, независимо проведенных в двух исследовательских центрах [4, 5]. Основанием для клинического применения Ингавирина® при гриппе A/H1N1 sw1 стала его противовирусная активность в отношении этого возбудителя, показанная в исследованиях *in vitro* [3, 6].

Материалы и методы исследования

Дизайн – пилотное исследование (pilot trial) сравнительной эффективности Ингавирина® и осельгамивира (Тамифлю®, рекомендован Всемирной организацией здравоохранения для лечения пациентов, инфицированных вирусом пандемического гриппа H1N1) у больных пан-

демическим гриппом A/H1N1 sw1.

В исследование были включены больные в возрасте 18 лет и старше, прибывшие из стран, где зарегистрированы случаи заболевания пандемическим гриппом A/H1N1 sw1 и госпитализированные в ИКБ № 1 г. Москвы с диагнозом «острая респираторная вирусная инфекция». Беременные женщины из исследования исключались. Пациентов распределяли на две группы в соответствии с одним из видов лечения противовирусными химиопрепаратами: Ингавирином® в дозе 90 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней или осельгамивиром по 75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней. Пациенты обеих групп получали симптоматическую терапию, исключая жаропонижающие средства. При гипертермических значениях температуры допускался однократный прием парацетамола. Лечение начинали не позднее 48 ч от появления симптомов гриппа. Первый подъем температуры тела считали началом заболевания. Пациенты измеряли температуру 2 раза в день (в 7:00 и в 16:00). Стойко нормальные значения (в течение одних суток) считали моментом завершения лихорадочного периода. Критериями эффективности являлись длительность периода лихорадки, продолжительность основных симптомов интоксикации, кашля, трахеита, ринита, а также отсутствие осложнений.

Изоляцию вирусов гриппа проводили из назальных смывов на культуре клеток почки собаки (MDCK) с добавлением ТРСК-трипсина (2 мкг/мл) и методом заражения развивающихся 9–11-дневных куриных эмбрионов.

Для выявления гемагглютинирующей активности вируса использовали 0,75% взвесь эритроцитов человека 0 (I) группы крови и 0,5% эритроцитов кур. Типирование изолятов в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) проводили с использованием панели референс-сывороток к сезонным эпидемическим штаммам

вирусов гриппа А и В, а также A/HswN1 свиного происхождения. Выявление РНК вируса гриппа А проводили методом обратной транскрипции полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) в реальном времени, позволяющим субтиповировать вирус гриппа А и дифференцировать эпидемический (H1N1) и пандемический (H1N1 sw1) варианты.

Значения измеряемых случайных величин представляли в виде $M \pm m$ (M – среднее значение, m – математическое ожидание дисперсии). Для проверки достоверности различий случайных величин использовали непараметрические критерии Манна–Уитни и Вилкоксона. Сравнение частотных характеристик проводили с использованием критерия χ^2 с поправкой Йетса. Различие между параметрами считалось статистически достоверным при $p < 0,05$. Вычисления проводились с использованием программного пакета Statistics for Windows 6.0.

Результаты и обсуждение

В исследование был включен 81 пациент. Ингавирин® получили – 33 пациента (n=33), осельгамивир – 25 человек (n=25). В оценку клинических симптомов: продолжительность лихорадки и продолжительность кашля были включены пациенты, поступившие в клинику через 48 часов от начала заболевания и не получавшие противовирусную терапию (n=23). Все больные были инфицированы вирусом гриппа A/H1N1 sw1. Средний возраст участников исследования составил $24,2 \pm 2,4$ года (16–28 лет).

Клиническая картина гриппа, вызванного новым пандемическим вирусом гриппа A/H1N1 sw1, у наблюдавших больных характеризовалась развитием синдромов интоксикации и поражения дыхательных путей с 1-х суток болезни. Во всех случаях заболевание протекало в среднетяжелой форме.

Рис. 1. Динамика средних значений температуры тела пациентов при лечении противовирусными препаратами.

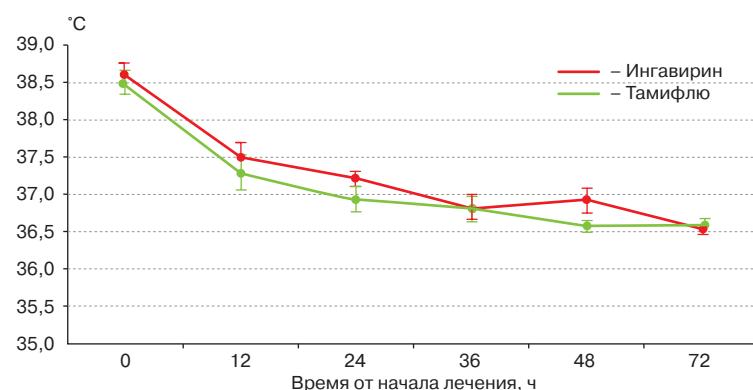
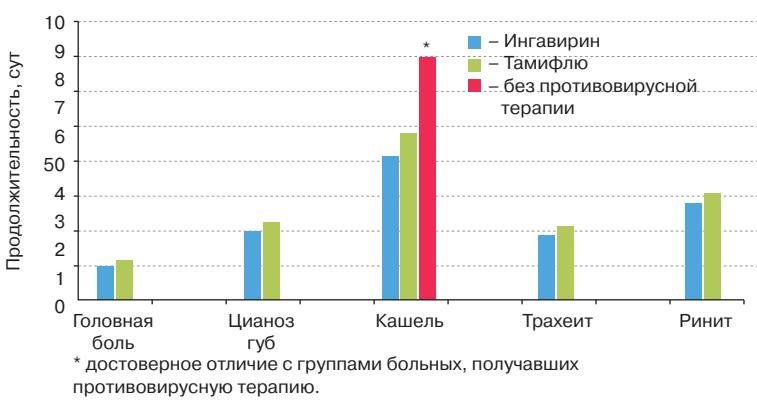


Рис. 2. Продолжительность основных клинических симптомов гриппа в динамике лечения.



Начало болезни было острым, у части больных отмечался прудромальный период в виде недомогания, головной боли, сухого кашля.

Озноб предшествовал подъему температуры, которая в первые сутки повышалась до 38,0°C, а максимальные значения (39–40°C) достигались к концу 1-х – началу 2-х суток. Частота случаев заболевания с температурой до 38°C составила 10,7%, умеренная лихорадка (38,1–39,0°C) отмечена у 60,7% больных, высокая (39,1°C и выше) – у 28,6%. С первых дней болезни одновременно с симптомами интоксикации – головной болью (64,3%), головокружением (39,3%), болью в суставах и мышцах (89,3%), тошнотой и рвотой (3,6%) – появлялся сухой кашель (96,4%), который в большинстве случаев сопровождался болью за грудиной по ходу трахеи (46,4%). При аускультации в легких выслушивалось жесткое дыхание, нередко – единичные сухие хрипы. При рентгенографическом исследовании в легких в первые 2 суток болезни определяли усиление сосудисто-интерстициального рисунка и умеренное расширение корней легких. При осмотре больных отмечалась бледность кожных покровов, инъекция сосудов склер, гиперемия конъюнктив, цианоз губ, гиперемия слизистой оболочки ротовой полости с

цианотичным оттенком, отечность язычка и дужек, зернистость мягкого неба, фолликулы на слизистой оболочке задней стенки глотки.

Со стороны сердечно-сосудистой системы определялись приглушенность тонов сердца, тахикардия. Показатели артериального давления были в норме.

Дисфункция кишечника – отличительная особенность гриппа, вызванного новым пандемическим вирусом A/H1N1 swl. Больных беспокоил дискомфорт в области живота, диарея (14,3%) развивалась на 2-3-й сутки от начала болезни. Характер стула водянистый, без патологических примесей с частотой от 2 до 11 раз в сутки. Функция кишечника, как правило, восстанавливается через 1-2 сут. Печень и селезенка не увеличены.

Поражение центральной нервной системы (синдром менингизма), которое нередко встречается при сезонном эпидемическом гриппе, у наблюдавших больных не выявлено.

В клинической картине гриппа, вызванного новым пандемическим вирусом A/H1N1 swl, преобладали симптомы поражения дыхательных путей. Длительный кашель, возникающий уже в прудромальном периоде, трахеит, серозный характер мокроты при отсутствии признаков бактериальной суперинфекции (лихорадка, изменение физикальной картины в легких, лейкоцитоз в периферической крови) позволяют предположить более обширное поражение слизистой оболочки дыхательных путей с вовлечением в патологический процесс, помимо трахеи и крупных бронхов, и бронхов среднего калибра.

К моменту начала терапии обе группы были сопоставимы по основным клиническим симптомам и демографической характеристики. На фоне проведенного лечения как Ингавирином®, так и осельтамивиром у большинства больных температура нормализовалась в первые 24–36 ч от начала лечения, что сопровождалось улучшением самочувствия, уменьшением или исчезновением головной боли, головокружения и слабости. До начала лечения Ингавирином® средняя температура составляла 38,6±0,1°C, осельтамивиром – 38,5±0,2°C, а через 24 ч лечения – 37,2±0,1°C и 36,9±0,2°C соответственно ($p>0,05$). Через 36 ч лечения средняя температура тела была стойко нормальной у пациентов обеих групп (рис. 1). Средняя продолжительность лихорадки при лечении Ингавирином® составила 26,4±3,1 ч, осельтамивиром – 21,1±2,4 ч ($p>0,05$), в то время как у больных, не получавших противовирусную терапию, – 84,3±8,7 ч ($p<0,0005$).

Средняя продолжительность головной боли в группе Ингавирина® составила 1,3±0,2 сут, осельтамивиром – 1,4±0,2 сут, цианоз губ сохранялся 2,5±0,2 и 2,8±0,3 сут ($p>0,05$) соответственно. Кашель был продолжительным у больных в обеих группах и составил при лечении Ингавирином® 5,1±0,5 сут, осельтамивиром – 6,0±0,5 сут; продолжительность трахеита – 2,4±0,3 сут и 2,7±0,3, соответственно ринита – 3,5±0,5 и 3,9±0,6 сут. У больных, не получавших противовирусного лечения, продолжительность кашля составила 8,7±0,6 сут ($p<0,05$) (рис. 2).

В качестве клинических примеров приводим выписки из историй болезни двух пациентов: получавшего Ингавирин® (клинический пример 1) и получавшего осельтамивир (клинический пример 2).

Клинический пример 1.

Больная Г., 20 лет, заболела 23.08.2009 г. во время пребывания в Лондоне (Великобритания). Накануне больная отмечала недомогание, озноб, головная боль, кашель и насморк, температура повысилась до 38,8°C. Госпитализирована в ИКБ №1 г. Москвы в ночь с 23.08.2009 на 24.08.2009 г. в состоянии средней тяжести.

При осмотре 24.08.2009 г.: температура тела 38,2°C, жалобы на слабость, ломоту, головную боль, сухой кашель, насморк.



хой кашель и заложенность носа. Определялись инфекция сосудов склер, гиперемия конъюнктив, небольшой цианоз губ и слизистой оболочки ротоглотки. При аусcultации в легких дыхание жесткое, хрипы не выслушивались. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 16 в минуту. Тоны сердца звучные, ритмичные, артериальное давление (АД) – 115/70 мм рт. ст., пульс 96 уд/мин.

Диагноз грипп A/H1N1 swl подтвержден 24.08.2009 г. после обследования методом обратной транскрипции полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) в реальном времени назального смыва.

Флюорография органов грудной клетки (26.08.2009 г.): равномерно обогащен сосудистый рисунок, корни не расшифены, структуры.

Больная получала Ингавирин® с 24.08.2009 г. по 90 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней. Температура нормализовалась через 24 ч от начала лечения, исчезла головная боль, ломота, слабость. Кашель и заложенность носа не определялись с 3-го дня лечения.

Исследование назального смыва, взятого на 5-й день лечения (метод ОТ-ПЦР в реальном времени), показало отрицательный результат.

Клинический пример 2.

Больной М., 28 лет, заболел 16.05.2009 г., находясь в Нью-Йорке (США), где имел контакт с больными острым респираторным вирусной инфекцией: появились небольшая головная боль, першение в горле, сухой болезненный кашель, легкое недомогание. Температуру не изменил, общее самочувствие оценивал как нормальное, продолжал работать. Прибыл в Москву из США 18.05.2009 г. В ночь с 19.05.2009 на 20.05.2009 г. самочувствие ухудши-

лось: озноб, температура тела 38,2°C. В последующие сутки температура тела 38,5°C, головная боль в лобно-височной области, сухой болезненный по ходу трахеи кашель, появилась заложенность носа. В тот же день пациент госпитализирован в ИКБ №1 г. Москвы в состоянии средней тяжести.

При осмотре 21.05.2009 г.: температура 38,4°C, жалобы на умеренную головную боль, головокружение, сухой болезненный по ходу трахеи кашель, слабость. Кожные покровы бледные, инфекция сосудов склер, гиперемия конъюнктив, цианотичный оттенок губ и слизистой оболочки ротоглотки. При аускультации в легких определяются жесткое дыхание, единичные сухие хрипы. ЧДД 18 в минуту. Тоны сердца звучные, ритмичные, АД 130/70 мм рт. ст., пульс – 90 уд/мин.

Особенности клинической картины заболевания и данные эпидемиологического анамнеза не позволили исключить грипп и явились основанием для вирусологического обследования. Диагноз грипп A/H1N1 swl подтвержден в 17:00 21.05.2009 г. после обследования методом ОТ-ПЦР в реальном времени назального смыва, взятого в 11:00 того же дня. Вирусный штамм из назального смыва больного М. был изолирован в культуре клеток MDCK (24.05.2009 г.) и развивающихся куриных эмбрионах (25.05.2009 г.) и идентифицирован как A/PIV-Moscow/01/2009 (H1N1) swl.

Флюорография органов грудной клетки (21.05.2009): обогащен сосудисто-интерстициальный рисунок легких, особенно в прикорневых отделах, корни умеренно расшифены с обеих сторон, структура сохранена, локальных изменений не выявлено, диафрагма расположена обычно, синусы прозрачные, размеры и

конфигурация сердца без изменений (рис. 3).

Больной получил полный курс противовирусной терапии осельтами-виром с 21.05.2009 г. по 75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней. Температура нормализовалась через 24 ч от начала лечения, в эти же сроки исчезли головная боль и головокружение, уменьшилась слабость. Кашель и заложенность носа определялись до 5-го дня лечения. Исследование назального смыва, взятого на 5-й день лечения (метод ОТ-ПЦР в реальном времени), показало отрицательный результат.

Таким образом, полученный клинический эффект при лечении гриппа, вызванного новым пандемическим вирусом A/H1N1 swl в исследуемых группах, обусловлен терапией противовирусными препаратами.

На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы.

1. Ингавирин® эффективен при лечении гриппа, вызванного новым пандемическим вирусом A/H1N1 swl, о чем свидетельствуют короткий период лихорадки и обратная динамика основных симптомов болезни.

2. Ингавирин® по эффективности сравним с осельтами-виром и может являться препаратом выбора при лечении больных гриппом.

Литература

1. Hay AJ, Wolstenholme AJ, Skehel JJ, Smith MH. The molecular basis of the specific anti-influenza action of amantadine. EMBO J 1985; 4 (11): 3021–4.
2. Лысов Д.К., Буциева Е.И., Прилипов А.Г. и др. Изоляция 24.05.2009 и депонирование в Государственную коллекцию вирусов (ГКВ № 2452 от 24.05.2009 г.) первого штамма A/Moscow/01/2009 (H1N1) swl, подобного свиному вирусу A (H1N1) от первого выявленного 21.05.2009 больного в г. Москве. Вопр. вирусол. 2009; 6: В печати.
3. Федякина И.Т., Щелканов М.Ю., Буциева Е.И. и др. Изучение способности Ингавирина® подавлять репродукцию вируса гриппа A/H1N1 swl в культуре клеток MDCK. Антибиот. и химиотер. 2009; 9–10: (в печати).
4. Колобухина Л.В., Мальшиев Н.А., Меркулова Л.Н. и др. Изучение эффективности и безопасности нового противовирусного препарата Ингавирин® при лечении больных гриппом. РМЖ. 2008; 16 (22): 1502–6.
5. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Щелканов М.Ю. и др. Эффективность ингавирина® в лечении гриппа у взрослых. Тер. арх. 2009; 81 (3): 51–4.
6. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Лыков М.В. и др. Изучение эффективности Ингавирина® *in vitro* в отношении «мексиканского» пандемического подтипа H1N1 вируса гриппа A, штаммы A/California/04/2009 и A/California/07/2009. Антибиот. и химиотер. 2009; 3–4: 15–7.

Индекс лекарственных препаратов:
Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты : ИНГАВИРИН (Валента Фармацевтика)