

Клинико-эпидемиологическая эффективность индуктора поздних интерферонов при профилактике ОРВИ и гриппа в предэпидемический период 2017–2018 года

В. А. Петров, Н. В. Родионова, А. В. Малюков, О. В. Назарочкина, М. А. Полежаева, О. А. Разуваев

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и грипп относятся к категории широко распространенных инфекционных заболеваний, наносящих колоссальный экономический урон финансовым системам государств. Несмотря на относительно краткосрочное течение, они порождают серьезные медико-социальные проблемы как для болеющего, так и для общества в целом [2, 12]. Это связано с ростом обращений за медицинской помощью и временной утратой трудоспособности, что приводит к высоким ежегодным экономическим потерям. Экономический ущерб, причиненный эпидемией гриппа и ОРВИ в России, ежегодно составляет не менее 80% экономических потерь, наносимых инфекционными болезнями [13].

ОРВИ — разнородная группа (более 200 вирусов) инфекционных заболеваний органов дыхания, имеющих сходные механизмы развития и множество общих клинических симптомов с гриппом. Если для гриппа характерны внезапное начало болезни, гипертермия, выраженность интоксикации и запаздывание катарального синдрома, то при ОРВИ в клинической картине доминируют местные симптомы — першение и боль в горле, кашель, насморк, которые сопровождаются невыраженной интоксикацией и незначительно повышенной температурой тела [7, 8]. Как известно, в общей структуре ОРВИ даже в период эпидемии на долю гриппа приходится не более 15–30%. Между тем количество возбудителей ОРВИ исчисляется несколькими сотнями, а вакцин против них до настоящего времени не существует. Кроме хорошо известных возбудителей ОРВИ (аденовирусов, вирусов парагриппа и респираторно-синцитиальных, риновирусов и др.), относительно недавно открытых метапневмо- и бокавирусов особую тревогу внушает новый коронавирус, вызывающий ближневосточный респираторный синдром. Давно известна способность вируса гриппа вызывать тяжелые, в т. ч. смертельные, случаи у людей, менее известно, что и другие ОРВИ могут привести к летальному исходу. ВОЗ констатирует, что ОРВИ являются причиной 3,9 млн смертей в мире. Кроме того, около 80% случаев обострения бронхиальной астмы и 20–60% хронической обструктивной болезни легких провоцируются острыми респираторными инфекциями [1, 15].

В связи с пониманием бремени ОРВИ для общества в 2013 г. ВОЗ выступила с инициативой по борьбе с ОРВИ, призывая к созданию этиотропных препаратов, блокирующих функциональную активность возбудителей ОРВИ на разных этапах их жизненного цикла. Каждый врач сталкивается с проблемой выбора конкретного препарата или препаратов при возникновении необходимости медикаментозного вмешательства для решения проблем пациента с гриппом и другими ОРВИ. Несмотря на различные этиологические агенты — возбудителей ОРВИ, механизмы противостояния вирусу в организме человека универсальны. Сходство патогенетических механизмов обуславливает поиск и выбор препарата с универсальным действием: возможным сочетанием противовирусного и иммуномодулирующего эффекта, отсутствием токсичности, минимумом побочных эффектов, отсутствием резистентности вирусов к препарату, пероральным приемом, независимо от вида возбудителя. С учетом изложенного перспективным для лечения ОРВИ считается применение препаратов нового класса — индукторов синтеза интерферонов. Среди существующих на фармацевтическом рынке препаратов — индукторов интерфероногенеза для лечения и профилактики ОРВИ и гриппа представляет интерес отечественный препарат Кагоцел, обладающий не только широкими антивирусными свойствами, но и иммуномодулирующим эффектом [4, 6]. В отличие от ингибиторов нейраминидазы и экзогенных интерферонов, индукторы интерферонов (ИИ) имеют ряд преимуществ: они слабоаллергенны, не приводят к образованию в организме пациента антител к интерферону (ИФН) и, что очень важно, стимулируют пролонгированную выработку организмом собственных ИФН в количестве, достаточном для достижения терапевтического и профилактического эффектов. Причем процесс этот более физиологичный, чем постоянное введение больших доз ИФН, которые к тому же быстро выводятся из организма и угнетают образование аутологических ИФН по принципу отрицательной обратной связи. Кроме того, ИИ хорошо сочетаются с антибиотиками (при наличии показаний к их применению), иммуномодуляторами, противовирусными и симптоматическими средствами, используемыми в комплексной терапии гриппа и других ОРВИ. К ИИ не формируется вирусной резистентности.

Препарат Кагоцел с успехом используется для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ как у взрослых, так и у детей [3, 5]. Кагоцел вызывает образование в организме так называемых «поздних» интерферонов, являющихся смесью α - и β -интерферонов, обладающих высокой противовирусной активностью в отношении возбудителей ОРВИ, включая вирус гриппа. Клинические исследования по безопасности применения препарата у взрослых, наряду с изучением его эффективности при лечении и профилактике гриппа и других острых респираторных инфекций, а также герпеса, были проведены в ведущих научно-исследовательских институтах России: НИИ гриппа, НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского, Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России в 2000–2001 гг. В ходе этих исследований у взрослых была установлена хорошая переносимость препарата. Жалоб, побочных реакций, которые можно было бы связать с приемом препарата, не было зарегистрировано. У всех наблюдавшихся больных отсутствовала отрицательная динамика лабораторных

показателей крови и мочи после применения Кагоцела [9–11, 14]. Производитель препарата Кагоцел продолжает проводить пострегистрационные исследования, направленные на сбор не только информации об эффективности применения Кагоцела у разных групп пациентов, взрослых и детей, но и данных о безопасности препарата.

Медицинские работники входят в группу риска по заболеваемости ОРВИ и гриппом в силу выполнения своих профессиональных обязанностей. Вакцинация от гриппа является эффективным методом профилактики, однако, даже при своевременном ее проведении, она не всегда обеспечивает 100% защиту вакцинированному. В связи с этим вопрос профилактики ОРВИ и гриппа, особенно среди медицинского персонала в период эпидемического подъема заболеваемости, остается актуальным.

Целью данного исследования явилось изучение эффективности и безопасности применения препарата Кагоцел при профилактике острых респираторных вирусных инфекций в период эпидемического подъема заболеваемости в сезон 2017–2018 гг. у работников здравоохранения, составляющих группу риска. Научно-исследовательская работа проведена на базе ФГБУЗ КБ № 8 ФМБА России и получила одобрение Локального этического комитета (заседание № 2 от 29.09.2017 г.).

Задачами исследования было: 1) изучить эффективность применения препарата Кагоцел с целью профилактики ОРВИ и гриппа в период эпидемического подъема заболеваемости у работников здравоохранения; 2) собрать дополнительные данные по безопасности и переносимости препарата Кагоцел у взрослых.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 204 медицинских работника в возрасте старше 18 лет, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании, высказавшие намерение не принимать на период участия в исследовании других лекарственных препаратов для профилактики ОРВИ и гриппа, отрицавшие в анамнезе не менее чем за 30 дней до включения в данное исследование участие в клиническом испытании любого лекарственного препарата и лечение препаратами интерферонов или индукторов интерферонов и у которых на момент включения в исследование отсутствовали симптомы ОРВИ и гриппа.

Наблюдаемые были разделены на две группы, первая группа (основная) — 104 человека, с целью профилактики ОРВИ и гриппа принимали Кагоцел в течение 4 недель, вторая группа 100 человек (контроль) не получала Кагоцел. У всех, получавших препарат Кагоцел, отсутствовали противопоказания к его назначению: беременность и период лактации (для женщин), повышенная чувствительность к компонентам препарата, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозогалактозная мальабсорбция.

В исследовании согласно протоколу проводилось 2 визита. Визит 1 — подписание информированного согласия, оценка соответствия пациента критериям включения/исключения, сбор анамнеза, оценка наличия симптомов ОРВИ и гриппа. Визит 2 через 8–9 недель от визита 1 включал в себя: оценку наличия симптомов ОРВИ и гриппа и сбор анамнеза: были ли за период участия в исследовании эпизоды ОРВИ или гриппа, их длительность, обращался ли субъект в случае заболевания за медицинской помощью, принимались ли антибиотики и какие; только для пациентов, получающих профилактику препаратом Кагоцел: дата начала приема профилактического курса препарата, режим приема препарата Кагоцел; были ли нежелательные явления и какие. Общая продолжительность наблюдения за каждым пациентом составила 2 месяца.

Результаты исследования

Эпидемический подъем заболеваемости ОРВИ и гриппом в средней полосе России начинается с октября месяца и длится до февраля-марта следующего года. На момент начала нашего исследования (октябрь 2017 г.) все медицинские работники не имели клинических проявлений ОРВИ, были практически здоровы. В ходе исследования ни один человек не был исключен из исследования. Из 204 участников мужчины составили 4,4% (9 человек), женщины — 95,6% (195). Возраст — 51 [36; 60] лет, рост — 164 [160; 168] см, вес — 70 [61; 83] кг. Количество дней от последнего ОРВИ составило 165 [123; 215]. Количество дней от последней вакцинации от гриппа — 396 [35; 762].

Статистический анализ и результаты

Для оценки сопоставимости двух групп был проведен сравнительный анализ по факторам, которые могли повлиять на результаты оценки эффективности применения Кагоцела как профилактического препарата. Сравнение двух наблюдаемых групп проводилось тестом Манна–Уитни для независимых выборок. По всем изучаемым критериям выборка была проверена на нормальность распределения, с помощью теста Колмогорова–Смирнова, распределения Гаусса ни у одного из критериев выявлено не было.

Обе группы по исследуемым показателям: пол, возраст, вес, количество дней от последней вакцинации, дней от последнего ОРВИ, количество ОРВИ в год до исследования, наличие хронической патологии были сопоставимы (результаты представлены в табл. 1). Сравнение бинарных переменных проводилось с использованием метода χ^2 . Получены достоверные отличия в двух группах по числу лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, $p =$

0,0001.

Характеристика основной и контрольной групп						Таблица 1
Наличие сопутствующих заболеваний в основной и контрольной группах	Группа Кагоцела		Группа контроля		p	% по всей группе
	N = 104	%	N = 100	%		
Хроническая патология ЛОР-органов	30	28,8	26	26	0,754	27,4
Хронический бронхит	9	8,9	11	11	0,642	9,8
Бронхиальная астма	3	2,9	7	7	0,207	4,9
Сахарный диабет	7	6,7	6	6	1,0	6,3
Заболевания сердечно-сосудистой системы	54	51,9	23	23	0,0001	37,7
Заболевания желудочно-кишечного тракта	46	44,2	34	34	0,153	39,2
Хронические инфекционные заболевания	2	1,9	0	0	0,498	0,9

Результаты применения Кагоцела						Таблица 2
Распределение заболеваемости ОРВИ в периоды наблюдения в группах	Группа Кагоцела		Группа контроля		p	% по всей группе
	N = 104	%	N = 100	%		
ОРВИ за 1 месяц (период приема)	5	4,8	14	14	0,03	9,3
ОРВИ за 2 месяца (период наблюдения)	7	6,7	11	11	>0,05	8,8
Общее число ОРВИ за 2 месяца исследования	12	11,5	25	25	0,01	18,1

Был проведен корреляционный анализ наличия сопутствующей патологии и факта заболевания ОРВИ, достоверных корреляционных связей не обнаружено, также и не обнаружено корреляции хронической фоновой патологии с фактом приема антибиотиков у группы заболевших.

Общая длительность исследования составила 2 месяца. В основной группе на протяжении 4 недель подряд (1 месяц) проводилась профилактика ОРВИ Кагоцелом по схеме: по 2 таблетки 1 раз в день 2 дня подряд, затем 5 дней перерыв и так на протяжении 4 недель. Далее на протяжении следующего 1 месяца участники находились под наблюдением. Пациенты контрольной группы не принимали с целью профилактики во время проведения исследования никаких препаратов.

На фоне приема препарата в группе Кагоцела заболели 5 пациентов (4,8%). В группе контроля за этот же период наблюдения заболело 14 (14%) человек. В результате получена достоверная разница в двух группах ($p = 0,03$). За второй месяц наблюдения в группе с Кагоцелом заболели 7 (6,7%) человек, в контрольной 11 (11%), достоверной разницы не получено $p > 0,05$.

При этом в группе контроля 5 человек за время наблюдения дважды болели респираторными вирусными инфекциями, в основной группе, принимавшей для профилактики Кагоцел, не было пациентов с повторными эпизодами ОРВИ ($p = 0,004$). За все время наблюдения в основной группе, принимавшей Кагоцел с целью профилактики, острыми респираторными заболеваниями заболели 11,5% (12 человек), в группе контроля — 25% (25 человек), что достоверно выше ($p = 0,01$).

Эффективность профилактического действия Кагоцела определяли с вычислением показателя эффективности по Т. Семененко (1987): индекс эффективности $I = P_2/P_1$; где P_1 — заболевшие (в %) в опытной группе; P_2 — заболевшие (в %) в контрольной группе. Индекс профилактической эффективности во время приема препарата Кагоцел составил: $I = 14\%/4,8\% = 2,9$, через месяц наблюдения $I = 11\%/6,7\% = 1,6$.

Полученные результаты представлены в табл. 2.

В группе Кагоцела больных не лечили противовирусными препаратами для системного применения, в случае возникновения ОРВИ или гриппа они получали только симптоматическое лечение, в случае присоединения осложнений назначались антибактериальные препараты для системного использования (по показаниям, в силу развития бактериальных осложнений), был проведен 1 курс антибиотиков (у 5 человек, 4,8%), после чего наступало выздоровление. В группе контроля 9 человек (9%) получали лечение противовирусными препаратами (противовирусные препараты для системного применения (5 человек, 5%) и прочие противовирусные препараты (4 человека, 4%)). При этом у 7 человек из них в последующем был назначен антибактериальный препарат в силу развития осложнений. Также в контрольной группе 7 человек получали антибактериальные препараты (без предшествующей противовирусной терапии), из них два человека получили второй курс антибактериальных препаратов в силу неэффективности первого препарата. Таким образом, при профилактическом приеме Кагоцела достоверно реже развиваются бактериальные осложнения ОРВИ, которые требуют назначения антибактериальных препаратов ($p = 0,007$).

Выводы

1. Индекс профилактической эффективности за все время проведения НИР составил 2,167. Индекс $I = P_1/P_2$ профилактической эффективности во время приема препарата Кагоцел — 2,9, через месяц наблюдения — 1,6.

2. При профилактическом приеме Кагоцела достоверно реже развиваются бактериальные осложнения ОРВИ, которые требуют назначения антибактериальных препаратов ($p = 0,007$).
3. Достоверно установлено, что в группе контроля за время наблюдения часть лиц, не принимавших Кагоцел, дважды болели респираторными вирусными инфекциями, в основной группе таких пациентов не было ($p = 0,004$).
4. Отмечена хорошая переносимость проводимой терапии Кагоцелом. Получены дополнительные данные по безопасности применения у 104 человек.

Литература

1. Бабаченко И. В., Шарипова Е. В., Беликова Т. Л. Подходы к терапии ОРВИ у детей в стационаре и поликлинике // Медицинский Совет. 2017, 1: 46–51.
2. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия / Под ред. О. И. Киселева и др. СПб: Боргес, 2003. 245 с.
3. Действие препарата Кагоцел на инфекционные свойства вируса гриппа A/V — Moscow/01/2009 (H1N1) swL в культурах клеток. ГУ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского РАМН. М., 2009. Отчет. Ершов Ф. И. Антивирусные препараты (2-е издание): Справочник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006, 312 с.
4. Ершов Ф. И., Киселев О. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа. 2005, 368 с.
5. Изучение вирус-ингибирующей активности Кагоцела в комбинации с арбидолом в отношении вируса гриппа H1N1. НИИ гриппа СЗО РАМН. СПб, 2009.
6. Кареткина Г. Н. Грипп и ОРВИ: лечение и профилактика в наступившем эпидемическом сезоне 2015–2016 гг. // Лечащий Врач. 2015, 11: 46–50.
7. Лобзин Ю. В., Михайленко В. П., Львов Н. И. Воздушно-капельные инфекции. СПб: Фолиант, 2000.
8. Лыткина И. Н., Малышев Н. А. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения // Лечащий Врач. 2010. № 10. С. 66–69.
9. Максакова В. Л., Васильева И. А., Ерофеева М. К. Применение препарата Кагоцел для лечения и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций // Медлайн-экспресс. 2009. № 1 (201). С. 42–46.
10. Малышев Н. А., Колобухина Л. В., Меркулова Л. Н., Ершов Ф. И. Современные подходы к повышению эффективности терапии и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций // Consilium Medicum. 2005. Т. 7, № 10. С. 831–835.
11. Меркулова Л. Н., Колобухина Л. В., Кистенева Л. Б., Исаева Е. И. и др. Терапевтическая эффективность Кагоцела при лечении больных неосложненным гриппом и гриппом, осложненным ангиной // Клиническая фармакология и терапия. 2002. Т. 11, № 5. С. 21–23.
12. Николаева, С. В., Усенко Д. В., Горелов А. В. Новые методы профилактики острых респираторных инфекций // Лечащий Врач. 2018. № 2. С. 74–76.
13. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2016. 200 с.
14. Сологуб Т. В., Цветков В. В. Кагоцел в терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций: анализ и систематизация данных по результатам доклинических и клинических исследований // Терапевтический архив. 2017. Т. 89, № 8. С. 113–119.
15. Smith J. R., Ariano R. E., Toovey S. J. The use of antiviral agents for the management of severe influenza // Crit. Care Med. 2010, 3 (38): 31–39.

В. А. Петров*¹, доктор медицинских наук, профессор

Н. В. Родионова*

А. В. Малюков*

О. В. Назарочкина**, кандидат медицинских наук

М. А. Полежаева**

О. А. Разуваев***

* ИАТЭ НИЯУ МИФИ, Обнинск

** ФГБУЗ КБ № 8 ФМБА России, Обнинск

*** ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко МЗ РФ, Воронеж

¹ Контактная информация: vapetrov1959@mail.ru

Клинико-эпидемиологическая эффективность индуктора поздних интерферонов при профилактике ОРВИ и гриппа в предэпидемический период 2017 – 2018 года В. А. Петров, Н. В. Родионова, А. В. Малюков, О. В. Назарочкина, М. А. Полежаева, О. А. Разуваев

Для цитирования: Лечащий врач № 6/2018; Номера страниц в выпуске: 66-70

Теги: инфекционные заболевания, дыхательные пути, противовирусная терапия, иммунитет

© «Открытые системы», 1992-2018. Все права
защищены.