

Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике:

результаты промежуточного анализа неинтервенционного, открытого, проспективного, наблюдательного исследования

И. Г. Ситников*, доктор медицинских наук, профессор

Г. А. Еганян**, доктор медицинских наук, профессор

Л. Г. Гроппа***, доктор медицинских наук, профессор

В. Х. Фазылов[#], доктор медицинских наук, профессор

Б. М. Корсантия^{##}, доктор медицинских наук, профессор

Л. Н. Можина^{###}, кандидат медицинских наук

* ГБОУ ВПО ЯГМУ МЗ РФ, Ярославль

** Ереванский ГМУ им. Мхитара Гераци, Республика Армения

*** Государственный университет медицины и фармации им. Николае Тестемициану, Республика Молдова

ГБОУ ВПО КГМУ МЗ РФ, Казань

Институт медицинской биотехнологии Тбилисского ГМУ, Грузия

ГБОУ ВПО СибГМУ МЗ РФ, Томск

Резюме. Представлены промежуточные результаты многоцентрового неинтервенционного наблюдательного исследования, в котором проанализированы данные группы из 14 431 пациента, получавшего противовирусную терапию острых респираторных вирусных инфекций и гриппа.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, грипп, противовирусная терапия.

Abstract. The article represents results of the intermediate analysis of non-intervention multicenter observational study. There were analysed the data of 14431 patients who received antiviral therapy for treatment of acute respiratory viral infection and flu.

Keywords: acute respiratory viral infections, flu, antiviral therapy.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), в том числе грипп, являются одной из актуальных медико-социальных проблем не только для России, но и для большинства стран мира ввиду высокой распространенности, поражения всех групп населения, экономических затрат, связанных с временной утратой трудоспособности.

Статистические наблюдения свидетельствуют, что каждый взрослый человек в среднем болеет респираторными инфекциями 2 раза в год. Заболеваемость ОРВИ составляет

от 90% до 95% всей регистрируемой инфекционной патологии, доходя в мире до 100 млн человек ежегодно. При этом по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ОРВИ являются причиной смерти от осложнений нескольких миллионов человек [1, 2].

Немаловажное значение при ОРВИ имеют снижение иммунологической резистентности и глубокое подавление функциональной активности различных звеньев иммунной системы, которые приводят к обострению многих хронических заболеваний, прежде всего дыхательной и сердечно-сосудистой систем, а также к возникновению вторичных бактериальных осложнений. Следует отметить, что

осложнения при ОРВИ, особенно в период эпидемии, регистрируются в 20–30% случаев. Их основными причинами являются нарушения иммунной защиты. Снижение антибактериальной резистентности организма приводит к затяжным периодам реконвалесценции и обуславливает возможность осложнений в течение длительного времени. Это позволяет рассматривать ОРВИ как фактор, значительно повышающий заболеваемость в целом, придавая проблеме лечения и профилактики этих заболеваний особую значимость и актуальность [3, 4].

ОРВИ — группа инфекционных заболеваний дыхательной системы, объединяющая более 200 видов различных вирусов. Столь высокая частота

¹ Контактная информация:
sitnikov@yuma.ac.ru

та заболеваний респираторного тракта объясняется именно многообразием этиологических факторов, а также легкостью передачи возбудителя и высокой изменчивостью вирусов.

Чаще всего встречаются представители семейств ортомиксовирусов, парамиксовирусов, коронавирусов, пикорнавирусов, аденовирусов, герпесвирусов. Наиболее значимыми из них являются ортомиксовирусы (вирусы гриппа А, В, С) и парамиксовирусы (вирусы парагриппа человека 1–4 типа, респираторно-синцитиальный вирус), большинство из которых характеризуются тяжелым течением, клинически манифестируют в форме ларингитов, трахеитов, бронхитов, бронхиолитов, пневмоний. До настоящего времени продолжается открытие новых возбудителей ОРВИ: метапневмовирусы (2001 г.), бокавирусы (2005 г.), в 2014 г. в США выявлен энтеровирус D68 (ЭВ D68) и др. Среди возбудителей ОРВИ наибольшее эпидемиологическое и социальное значение имеют вирусы гриппа, а из них вирусы гриппа типа А и В, вызывающие ежегодные эпидемии и периодические пандемии [4–8].

Анализ заболеваемости гриппом и ОРВИ в нашей стране за последние годы выявил ряд существенных изменений в этиологической структуре всего комплекса ОРВИ. На протяжении последних лет отмечается тенденция роста ОРВИ при отсутствии роста заболеваемости гриппом. В целом в настоящее время менее трети респираторных заболеваний приходится на грипп, а основную часть ОРВИ (до 90%) составляют респираторные вирусные инфекции негриппозной этиологии [1, 7].

Эпидемиология острых респираторных инфекций имеет много общих черт независимо от возбудителя. Основным фактором, определяющим сходство эпидемического процесса при этих инфекциях, является локализация возбудителя в эпителии верхних дыхательных путей и соответственно аэрогенный механизм передачи. Он реализуется воздушно-капельным, воздушно-пылевым путями передачи. Вместе с тем при некоторых инфекциях, например, риновирусной, аденовирусной, также возможен контактный путь передачи — через воду и предметы обихода. Практически единственным источником инфекции является человек, переносящий клинически выраженную (реже — бессимптомную)

форму инфекции, что дает основание отнести острые респираторные заболевания к антропонозам. Наибольшую эпидемиологическую опасность представляют человек со стертыми формами заболевания и вирусоноситель [1, 3, 7].

При лабораторной верификации возбудителей у значительного числа больных с острыми заболеваниями дыхательных путей определяются одновременно несколько вирусов — микст-инфекции, но в ряде случаев этиология, несмотря на выраженную клиническую картину респираторного вирусного заболевания, остается так и не выясненной. Клинический диагноз, подтвержденный данными лабораторных анализов, и определяет выбор терапии [1, 3, 4, 7].

Круг препаратов, используемых при профилактике и лечении ОРВИ и гриппа, широк и разнообразен. Он включает живые и инактивированные вакцины, химиопрепараты этиотропного действия, а также средства, применяющиеся для иммунокорректирующей и патогенетической терапии [1, 2, 4, 7].

Тем не менее, течение гриппа и других ОРВИ по-прежнему плохо поддается контролю. Это связано не только с полиэтиологичностью данных заболеваний, но и с уникальной изменчивостью вирусов и глобальным характером эпидемий. Распространение ОРВИ в значительной степени зависит от экологической, социально-экономической ситуации, наличия у пациентов аллергических заболеваний и ряда других факторов [7].

В настоящее время основным методом профилактики гриппа обособленно считается вакцинация широких слоев населения. Однако следует отметить, что высокую эффективность вакцинация приобретает при условии охвата не менее 60% популяции. Поствакцинальный иммунитет, развивающийся после применения противогриппозных вакцин, не является пожизненным и не может обеспечить долгосрочной (многолетней) защиты от гриппа [9]. Кроме того, вакцинация не обеспечивает защиты против других респираторных вирусов.

В последние годы большой интерес вызывают препараты, влияющие на иммунную систему, повышающие неспецифическую резистентность организма, а также обладающие широким спектром действия на многочисленных возбудителей ОРВИ. Известно,

что наряду с реализацией специфического иммунного ответа при гриппе и других ОРВИ, т. е. выработкой специфических антител к конкретному возбудителю (на чем, собственно, основана современная практика вакцинации против гриппа), большое значение в обеспечении иммунного ответа приобретают так называемые неспецифические факторы.

Среди факторов неспецифической противовирусной защиты ведущая роль принадлежит интерферонам [7, 10]. Интерфероны — естественные цитокины, обладающие универсальными антивирусными свойствами — способностью к подавлению репликации многих РНК- и ДНК-содержащих вирусов благодаря ингибированию процессов транскрипции и трансляции вирусных матриц [10]. Кроме того, интерфероны повышают эффективность неспецифических защитных реакций: усиливают цитотоксичность сенсibilизированных лимфоцитов и НК-клеток, активность макрофагов, а также способствуют восстановлению нарушенного гомеостаза и оказывают иммуномодулирующее действие.

С учетом вышеизложенного перспективным для лечения ОРВИ считается применение препаратов нового класса — индукторов синтеза интерферонов [10]. Среди появившихся в последнее время на фармацевтическом рынке препаратов — индукторов интерферонотенеза для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ представляет интерес препарат Кагоцел. Это оригинальное противовирусное лекарственное средство, представляет собой высокомолекулярное соединение, синтезированное на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и низкомолекулярного полифенольного альдегида природного происхождения из семян хлопчатника. Препарат вызывает образование в организме так называемого позднего интерферона, являющегося смесью α - и β -интерферонов, обладающих высокой противовирусной активностью. Кагоцел вызывает продукцию интерферона практически во всех популяциях клеток, принимающих участие в противовирусном ответе организма: Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках. При приеме внутрь одной дозы препарата Кагоцел титр интерферона в сыворотке крови достигает максимальных значений через 48 ч.

Таблица 1

Распределение пациентов по полу и возрасту

	Возраст, лет					Всего
	От 18 до 30	От 31 до 40	От 41 до 50	От 51 до 60	Старше 61	
Число пациентов	3628	3453	2720	2445	2185	14431
Женщины	1970 (54,30%)	1890 (54,74%)	1507 (55,40%)	1515 (61,96%)	1394 (63,80%)	8276 (57,35%)
Мужчины	1634 (45,04%)	1545 (44,74%)	1198 (44,04%)	918 (37,55%)	774 (35,42%)	6069 (42,06%)
Нет данных	24 (0,66%)	18 (0,52%)	15 (0,55%)	12 (0,49%)	17 (0,78%)	86 (0,60%)

Таблица 2

Время обращения пациентов разных возрастных групп к врачу с момента появления первых симптомов ОРВИ

Возраст	От 18 до 30 лет		От 31 до 40 лет		От 41 до 50 лет		От 51 до 60 лет		Старше 61 года		Всего
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	
На 1-й день болезни	1172	32,30	1165	33,74	991	36,43	756	30,92	653	29,89	4737
На 2-й день болезни	1563	43,08	1492	43,21	1082	39,78	1009	41,27	890	40,73	6036
На 3-й день и позднее	885	24,39	779	22,56	639	23,49	675	27,61	629	28,79	3607
Нет данных	8	0,23	17	0,49	8	0,30	5	0,20	13	0,59	51

Международное общество внутренней медицины (International Society of Internal Medicine, ISIM) при взаимодействии в Восточной Европе с Лигой содействия клиническим исследованиям и Евроазиатским обществом инфекционистов в ноябре 2013 г. инициировали самое крупное по количеству (более 20 000 пациентов) неинтервенционное наблюдательное исследование FLU-EE «Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике». Последний включенный в исследование пациент завершил его в январе 2015 г., в настоящее время проводится обработка полученных данных [8].

Проведение исследования FLU-EE «Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике» на территории Российской Федерации было одобрено Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований; на территории Армении, Молдовы и Грузии — Международным Фрайбургским этическим комитетом. На территории Армении проведение исследования получило также одобрение Этического комитета Ереванского государственного медицинского университета имени М.Гераци, на территории Грузии — Национального центра контроля заболеваний и общественного здоровья, в городе Казани — Локального этического комитета ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет».

Исследование FLU-EE зарегистрировано в ФГНУ «Центр информационных технологий и систем органов исполнительной власти» Министерства образо-

вания и науки Российской Федерации под номером И131210140319.

Во всех странах мира диагностика и лечение больных с гриппом и ОРВИ проводится главным образом в первичных амбулаторно-поликлинических учреждениях по месту обращения и жительства пациентов. Поэтому врачами-исследователями в FLU-EE стали специалисты первичного звена здравоохранения: терапевты, семейные врачи и врачи общей практики из 262 медицинских центров России, Армении, Молдовы, Грузии.

Целью исследования было получение информации о существующих схемах лечения ОРВИ, гриппа и гриппоподобных заболеваний, назначаемых врачами в рутинной клинической практике, а также получение новой информации об эффективности и безопасности применения индукторов интерферона на большой популяции пациентов, получающих терапию в медицинских учреждениях различного типа. Это может содействовать развитию современной стратегии лечения гриппа и ОРВИ, в частности, назначению противовирусных препаратов и индукторов интерферонов.

В исследование включались пациенты старше 18 лет, подписавшие информированное согласие на участие и обработку персональных данных, с установленным диагнозом гриппа или ОРВИ и назначенной врачом, на момент получения согласия, терапией. Согласно протоколу исключалось одновременное участие в других клинических исследованиях, других критериев исключения предусмотрено не было.

Лечение пациентов проводилось в соответствии со стандартами, принятыми в медицинском учреждении, и назначалось вне зависимости от данного исследования. Врачи с согласия пациента осуществляли регистрацию, систематический сбор проспективных данных в индивидуальную регистрационную карту (ИРК) для оценки развития и исхода заболевания за пациентами из медицинских записей первичной документации.

Согласно протоколу, врачу было рекомендовано проведение трех визитов.

В данной работе представлены результаты промежуточного отчета.

В анализ были включены следующие параметры: социально-демографические; симптомы гриппа и ОРВИ (озноб, слабость, боли в мышцах и суставах, ринит, першение в горле, кашель, склерит/конъюнктивит, головная боль); температура тела. Регистрировалась также назначенная терапия, в том числе антибактериальная. Оценка назначаемой противовирусной терапии ранжировалась в зависимости от времени обращения пациента к врачу: «раннее назначение» с 1-го по 3-й день с момента появления первых симптомов ОРВИ и гриппа и «позднее назначение» на 4-й день с момента появления первых симптомов и позже. Проводилась регистрация безопасности применения лекарственных препаратов в разных группах.

В анализируемую группу из 14431 пациента вошли данные, полученные от врачей из 202 медицинских центров перечисленных выше стран. Для статистической обработки резуль-

Таблица 3

Назначение антибиотиков и осложнения гриппа	Раннее назначение		Позднее назначение		Нет данных		Всего	p
	n	%	n	%	n	%		
Назначение антибиотиков	1157	8,41	146	22,43	3	0,23	1306	< 0,00001
Осложнения гриппа	1035	7,52	128	19,66	–	–	1163	< 0,00001

Таблица 4

Возраст	Визит В2		Визит В3	
	n	%	n	%
От 18 до 30 лет	445	12,27	3014	83,08
От 31 до 40 лет	307	8,89	2796	80,97
От 41 до 50 лет	248	9,12	2103	77,32
От 51 до 60 лет	173	7,08	1869	76,44
Старше 61 года	97	4,44	1640	75,06

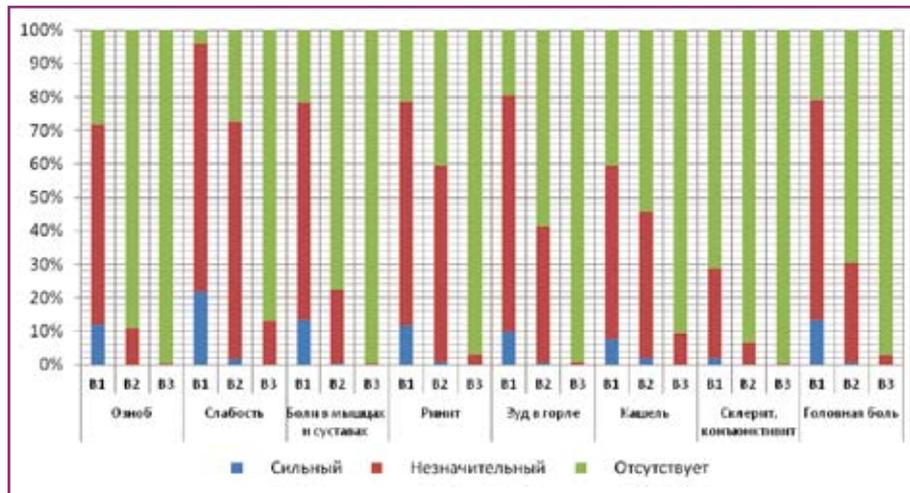


Рис. 1. Динамика выраженности симптомов заболевания у пациентов на визитах



Рис. 2. Динамика температуры тела пациентов при ОРВИ и гриппе при ранней (на 1–3 день) терапии

татов исследования был использован статистический пакет SPSS 16.0.

По полу пациенты распределились следующим образом: мужчины — 6609 человек (42,06%), женщины — 8276 человек (57,35%), у 86 пациен-

тов (0,60%) информация о поле не была указана. Средний возраст больных составил $42,5 \pm 15,0$ (медиана 40,5) лет, максимальный — 96 лет, пожилые лица (согласно критериям ВОЗ старше 65 лет) — 8,52%. Преобладающее

число — 14236 пациентов (98,65%) принадлежали к европеоидной расе. Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в табл. 1.

Все пациенты, включенные в исследование, завершили его согласно протоколу. Данные 83 (0,58%) человек, совершивших всего два визита из рекомендованных по протоколу врачу трех, вошли в анализ, так как на втором визите у них отсутствовали все анализируемые симптомы ОРВИ и гриппа, т.е. не было необходимости в проведении третьего визита. Среднее время между визитами: первым (В1) и вторым (В2) составило $2,7 \pm 1,0$ (медиана 2) день, а среднее время между визитами В1 и третьим (В3) — $5,4 \pm 1,5$ (5) дня.

На первый день появления симптомов ОРВИ и гриппа к врачу обратилось 4737 человек (32,83%), на второй — 6036 (41,83%), на третий день после появления первых симптомов заболевания и позднее — 3607 пациентов (24,99%). У 51 пациента (0,35%) время появления первых симптомов респираторного заболевания врачами указано не было или было указано некорректно. Всем пациентам лечение было назначено в день обращения к врачу на первом визите. Таким образом, можно отметить, что лечение в первые 24–48 часов от начала заболевания стали получать около двух третей больных (74,66%). Стоит также подчеркнуть, что каждый четвертый заболевший обращался за медицинской помощью к врачу на 3-й день болезни и позднее (табл. 2).

В рассматриваемой популяции всем 14431 (100%) пациенту врачи на первом визите назначали противовирусный препарат Кагоцел. Одновременно 38 больным (0,26%) были прописаны и другие лекарственные средства из группы J05 (противовирусные препараты для системного применения), к которой относится и Кагоцел. Из них 33 человека (0,23%) принимали Ингавирин, 2 (0,01%) — Арбидол, а также валацикловир, осельтамивир и Эргоферон (по одному больному соответственно).

Одновременно с противовирусной терапией Кагоцелом 10 839 человек (75,11%) получали медикаментозные средства других групп. Противовоспалительные препараты принимали 14,50% пациентов, анальгетики — 25,48%, средства для лечения заболеваний носа — 22,72%, заболеваний горла — 24,40%, препараты, применяемые при кашле и простудных заболеваниях, — 29,24% человек.

Противомикробные препараты для системного применения (J) получали 1363 пациента (9,44%), из них препараты подгруппы J01-1306 пациентов (9,05%). Наличие каких-либо осложнений гриппа или ОРВИ, являющихся показанием к назначению антибактериальных препаратов, врачи отметили только у 1163 пациентов (8,06%). Таким образом, 143 пациентам антибактериальные средства были назначены врачами без показаний, что подтверждает давнюю практику необоснованного назначения противомикробных препаратов для лечения вирусных инфекций.

Наиболее часто использовались: макролиды (азитромицин, кларитромицин) — у 3,37% больных, амоксициллин — у 2,32%, амоксициллин + клавулановая кислота — у 1,5%. Частота подобных назначений при позднем обращении пациентов (на 4-й день и позже), как видно из табл. 3, более чем в 2 раза выше, чем в первые 1–3 дня от начала заболевания, что, вероятно, объяснимо присоединением бактериальных осложнений. Чем тяжелее было исходное состояние больных, тем чаще врачи назначали антибиотики, тем меньше процент пациентов, у которых полное купирование симптомов было отмечено на визите В2.

В ходе терапии Кагоцелом происходит достаточно быстрое купирование всех рассматриваемых в настоящем исследовании симптомов ОРВИ (озноб, слабость, боль в мышцах и суставах, ринит, першение в горле, кашель, склерит или конъюнктивит, головная боль, повышенная температура тела) (рис. 1–3).

На визите В2 не было отмечено симптомов заболевания у 1270 человек (8,80%), несмотря на это пациенты пришли на третий визит. На третьем визите врачами зарегистрировано отсутствие всех анализируемых симптомов ОРВИ и гриппа у 11 422 пациентов (79,15%). Показательно, что с увеличением возраста замедляется положительная динамика заболевания (табл. 4).

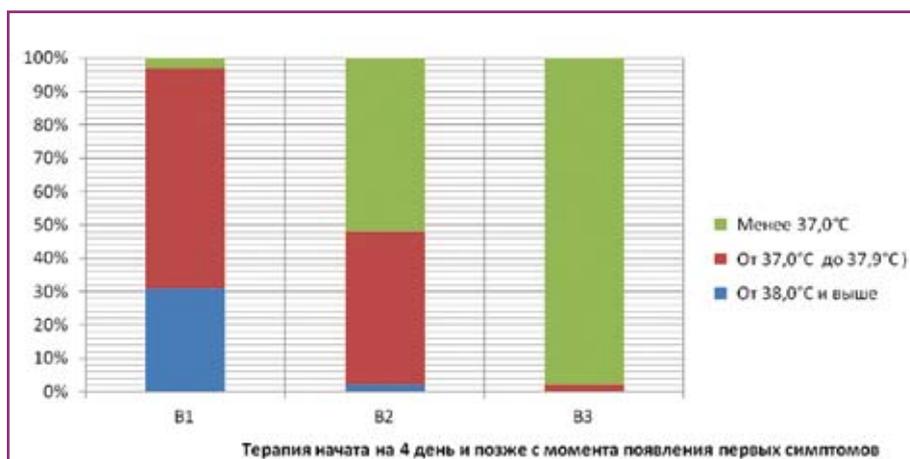


Рис. 3. Динамика температуры тела у больных при ОРВИ и гриппе при поздно начатой (на 4-й день болезни и позже) терапии

Из вошедших в промежуточный анализ карт информация о нежелательных реакциях была внесена в ИРК врачами только у 3 пациентов (0,02%). В одном случае зарегистрирована тошнота, в другом — сыпь, в третьем — боли в желудке. Тошнота отмечалась у пациента, который не принимал, помимо Кагоцела, никаких других препаратов. Сыпь наблюдалась у больного, который, помимо Кагоцела, получал еще парацетамол и ксилометазолин. Боли в желудке отмечалась у пациента, который принимал помимо Кагоцела парацетамол. У одного пациента врач зафиксировал неэффективность применения препарата Кагоцел и назначил антибактериальный препарат. Последнее обстоятельство может быть связано с наличием бактериальной, а не вирусной респираторной инфекции. Более подробные сведения будут представлены в следующей публикации, содержащей финальный анализ всех собранных ИРК.

В заключение хочется отметить, что впервые в условиях амбулаторной практики проанализировано лечение ОРВИ и гриппа такого количества пациентов (14 431) из 202 медицинских центров нескольких стран (России, Армении, Молдовы, Грузии). Показана в динамике эффективность препарата Кагоцел вне зависимости от времени назначения терапии, в том числе у лиц пожилого возраста.

Представленные данные являются промежуточными. На основании анализа всех собранных ИРК в финальном отчете будут опубликованы окончательные результаты за весь период проведения исследования с участием

всех включенных в исследование пациентов. ■

Литература

1. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия / Под ред. О. И. Киселева и др. СПб: Боргес, 2003; 245 с.
2. Карпухин Г. И., Карпухина О. Г. Диагностика, профилактика и лечение острых респираторных заболеваний. СПб: Гиппократ, 2000; 180 с.
3. Грипп и гриппоподобные инфекции (включая особо опасные формы гриппозной инфекции). Фундаментальные и прикладные аспекты изучения. Бюллетень проблемной комиссии / Под ред. В. И. Покровского, Д. К. Львова, О. И. Киселева, Ф. И. Ершова. СПб: Роза мира, 2008. 109 с. 20 с.
4. 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.
5. Van den Hoogen B. G., de Jong J. C., Groen J. et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease // Nat. Med. 2001; 7: 719–724.
6. Allander T., Tammi M. T., Eriksson M. et al. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples // Proc Natl Acad Sci USA. 2005; 102: 12891–12896.
7. Лобзин Ю. В., Лихопоенок В. П., Львов Н. И. Воздушно-капельные инфекции. СПб: ИКФ «Фолиант», 2000. 184 с.
8. Еганян Г. А., Гроппа Л. Г., Фазылов В. Х., Ситников И. Г. Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике // Врач. 2014 (12); 67–69.
9. Бурцева Е. И. Специфическая профилактика гриппа в условиях современного эпидемиологического процесса: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2005. 52 с.
10. Ершов Ф. И. Антивирусные препараты. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 312 с.