

Эффективность Арбидола в профилактике вирус-индуцированных обострений бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких

О.Н. ТИТОВА, М.А. ПЕТРОВА, Н.А. ШКЛЯРЕВИЧ, Н.А. КУЗУБОВА, А.Л. АЛЕКСАНДРОВ, Л.Ф. КОВАЛЕВА, А.Г. КОЗЫРЕВ, В.Д. КУЛИКОВ

НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель исследования. Получение данных об эффективности и безопасности применения препарата Арбидол для постконтактной и сезонной профилактики острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и гриппа у пациентов с хроническими заболеваниями нижних дыхательных путей (хронической обструктивной болезни легких – ХОБЛ, бронхиальной астмы – БА).

Материалы и методы. Проведено открытое проспективное исследование с участием 100 амбулаторных пациентов в возрасте от 18 до 80 лет, с верифицированным диагнозом БА и ХОБЛ, находившихся под наблюдением в течение эпидемического по гриппу сезона 2016–2017 гг. и получавших профилактическую терапию гриппа и ОРВИ. В качестве группы сравнения взяты ретроспективные данные историй болезни этих же пациентов за аналогичный период предшествующих лет (2015–2016), в течение которого наблюдаемые больные не получали никаких профилактических мероприятий в отношении гриппа и ОРВИ. Анализ данных выполнен с использованием параметрических и непараметрических методов статистики.

Результаты и обсуждение. Применение Арбидола по профилактической схеме сопровождалось снижением заболеваемости гриппом и ОРВИ – в 2,6 раза по сравнению с группой сравнения. Среди пациентов, заболевших ОРВИ, в основной группе преобладали больные с легким течением вирусной инфекции – 62,2%, в группе сравнения – 37,1%. Также выявлены различия в степени выраженности катарального синдрома, легкие проявления которого отмечены в основной группе и группе сравнения у 67,6 и 43,3% больных соответственно, и степенью интоксикации, легкие проявления которой отмечались у 67,6 и 46,4% пациентов соответственно. Осложнения ОРВИ имели место только у 4 пациентов группы сравнения. Обострение основного заболевания в основной группе наблюдалось у 42% пациентов; в группе сравнения – у 93%. В основной группе преобладали обострения легкой степени тяжести (59,5% в основной группе и 34,4% в группе сравнения), в то время как в группе сравнения среднетяжелые обострения имели место в 59,1% случаев, что значительно превышало частоту обострений в основной группе – 39,3%. Это обуславливало более частую необходимость усиления терапии у больных контрольной группы в сравнении с основной группой (59,5 и 81,7% соответственно). Необходимость в госпитализации на фоне обострения основного заболевания возникла у 4 из 42 больных (9,5%) основной группы, имевших обострение, и у 11 из 93 больных (11,8%) группы сравнения.

Заключение. Профилактическое применение препарата Арбидол (умифеновир) у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких позволило, во-первых, существенно (в 2,6 раза) снизить заболеваемость ОРВИ в эпидемические по гриппу и ОРВИ сезоны и, во-вторых, частоту и тяжесть обострения хронических обструктивных заболеваний легких (БА, ХОБЛ) и, соответственно, абсолютное число госпитализаций по основному заболеванию. Кроме того, в случае возникновения заболевания на фоне профилактического приема умифеновира отмечено более легкое течение вирусных заболеваний (уменьшение выраженности интоксикационного и катарального синдромов, отсутствие осложнений).

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, острая респираторная вирусная инфекция, химиопрофилактика, Арбидол.

Efficacy of Arbidol in the prevention of virus-induced exacerbations of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease

O.N. TITOVA, M.A. PETROVA, N.A. SHKLYAREVICH, N.A. KUZUBOVA, A.L. ALEKSANDROV, L.F. KOVALEVA, A.G. KOZYREV, V.D. KULIKOV

Research Institute of Pulmonology. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russia, Saint Petersburg, Russia

Aim. To assess the efficacy and safety of Arbidol in the influenza and ARVI preventing in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Materials and methods. This study was an open label and prospective during epidemic period of 2016–2017 years. 100 outpatients aged 18 to 80 years with verified asthma and/or COPD, were enrolled to therapy group, and received oral umifenovir 200 mg once daily for 14 days and then 200 mg twice a week for 3 weeks. The medical records data for the same epidemic period of 2016–2017 seasons of the same patients during which they received no prophylaxis was taken as a control. The data analysis was made by applying parametric and nonparametric statistical methods.

Results and discussion. Seasonal and post-exposure prophylaxis using umifenovir was associated with 2.6-times reduction in influenza and ARVI morbidity compared to control. In diseased patients (ARVI) of the therapy group the number of patients with mild illness prevailed (62.2%) and was significantly differed from control (37.1%). Severity of catarrhal symptoms and intoxication, was reduced with umifenovir prophylaxis course and were mild in 67.6% and 67.6% respectively of therapy group compared with 43.3% and 46.4% of control. Influenza and ARVI complications were only detected in control group (4 cases). The percentage of patients with incidents of underlying disease exacerbation was 42% in therapy group and 93% in control group. Also, exacerbation in the therapy group were mild in 59.5% and 34.4% in control group, while moderate exacerbation prevailed in control group and was in 59.1% of cases with was significantly higher then in therapy group (39.3%). Results in more frequent use of adjuvant in the control group compared with the therapy group (81.7% and 59.5% respectively). Patients of control group had a higher risk of hospitalizations due to underlying disease aggravation (11.8%), compared with therapy group (9.5%) but these differences were not significant.

Conclusion. Seasonal and post-exposure prophylaxis with Arbidol reduce influenza and ARVI morbidity in patients with asthma and COPD during epidemic period, frequency and severity of chronic obstructive pulmonary disease aggravations resulting in decrease in the number of hospitalizations. Also, prophylaxis with Arbidol reduced the severity of catarrhal symptoms and intoxication.

Keywords: bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, acute respiratory viral infection, chemoprevention, Arbidol.

БА – бронхиальная астма
ГКС – глюкокортикостероиды

ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

В структуре инфекционной патологии на долю острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), включая грипп, приходится почти 90%. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире гриппом и другими ОРВИ заболевают до 100 млн человек, из которых почти 4 млн умирают от их осложнений [1, 2].

Респираторные вирусные инфекции являются наиболее частой причиной развития обострений обструктивных болезней легких, а традиционные подходы к их лечению не всегда оказываются эффективными. Наиболее распространенными возбудителями при обострениях являются вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, риновирусы [3, 4]. Учитывая высокую подверженность вирусным инфекциям больных хроническими обструктивными заболеваниями легких, вопрос о возможности эффективной и безопасной профилактики гриппа и других ОРВИ у этой категории больных является весьма актуальным.

В то же время складывается впечатление об отсутствии в практическом здравоохранении четкой установки на профилактическое использование противовирусных препаратов у взрослых пациентов, страдающих хроническими заболеваниями, в первую очередь, дыхательной системы [5].

В России зарегистрирован и широко применяется отечественный противовирусный препарат Арбидол (умифеновир). Многочисленные исследования показали, что он действует на ранних стадиях репродукции вируса и, ингибируя слияние вирусной липидной оболочки с биомембранами, предотвращает проникновение вируса внутрь клетки [1, 6]. Это обуславливает возможность его профилактического использования. Однако, учитывая высокую изменчивость вирусов, необходимо получение современных данных об эффективности этого препарата, особенно в условиях наличия у пациентов хронических заболеваний нижних дыхательных путей.

В связи с этим целью настоящей работы являлась активная профилактика обострений хронических болезней органов дыхания и их осложнений в эпидемический по гриппу сезон с помощью препарата Арбидол у пациентов с хроническими заболеваниями нижних дыхательных путей (хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ, бронхиальная астма – БА), а также получение данных об эффективности и безопасности его использования для постконтактной и сезонной профилактики ОРВИ и гриппа у этой категории больных.

Сведения об авторах:

Титова Ольга Николаевна – д.м.н., директор НИИ пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Петрова Марина Анатольевна – д.м.н., зав. лаб. наследственных механизмов заболеваний органов дыхания

Шкляревич Нина Андреевна – к.м.н., с.н.с.

Александров Альберт Леонидович – д.м.н., руководитель отд. клинической и экспериментальной патологии органов дыхания

Ковалева Людмила Федоровна – к.м.н., с.н.с. отд. терапевтической пульмонологии

Козырев Андрей Геннадьевич – к.м.н., зав. лаб. отд. экологической и социальной пульмонологии НИИ пульмонологии

Куликов Валерий Дмитриевич – к.м.н., зав. лаб. медико-социальных проблем

Материалы и методы

В исследование включено 100 амбулаторных пациентов в возрасте от 18 до 80 лет, с верифицированным диагнозом БА и ХОБЛ различной степени тяжести вне периода обострения заболевания, не получавших системных глюкокортикостероидов (ГКС), иммуномодуляторов, интерферонов, гомеопатических средств и противовирусных препаратов к моменту включения в исследование и в течение 4 нед до его начала. Больные не имели сопутствующей патологии, препятствующей участию пациентов в исследовании, а также признаков ОРВИ. У всех пациентов при включении в исследование оценивалась степень тяжести течения основного заболевания (ХОБЛ/БА) по клинико-функциональным данным в соответствии с международными критериями (GINA, 2014; GOLD, 2014).

В основную группу включены все пациенты ($n=100$), находившиеся под наблюдением в течение эпидемического по гриппу сезона 2016–2017 гг. и получавшие профилактическую терапию гриппа и ОРВИ. В качестве группы сравнения выступали сведения из амбулаторных карт этих же 100 пациентов о заболеваемости ОРВИ, их течения и тяжести, а также течения основного заболевания (БА, ХОБЛ) за аналогичный период предшествующих лет (2015–2016), в течение которого наблюдаемые больные не получали никаких профилактических мероприятий в отношении гриппа и ОРВИ. Сбор необходимых для исследования данных осуществляли путем копирования соответствующей информации из истории болезни пациента в специально разработанную индивидуальную карту стационарного больного.

Больным, включенным в наблюдательную программу 2016–2017 гг., проводилась профилактика гриппа и ОРВИ с использованием препарата Арбидол. Препарат назначался согласно схемам постконтактной профилактики (200 мг 1 раз в день в течение 14 дней) с последующим проведением сезонной профилактики (200 мг 2 раза в неделю в течение 3 нед). В случае возникновения симптомов гриппа или ОРВИ Арбидол назначали по стандартной схеме терапии (200 мг 4 раза в день в течение 5 дней). В ходе исследования разрешалось проведение симптоматической терапии, включая прием жаропонижающих препаратов, муколитических и местных сосудосуживающих средств, а также при необходимости проведение антибактериальной терапии. Общий период наблюдения за больными составил 65 дней. В рамках исследования осуществлялись визиты врача к пациенту на 1, 14, 35-й (окончание профилактики) и 65 ± 1 -й дни (завершение исследования). Также дополнительно 1 раз в неделю осуществлялись телефонные звонки пациентам. В рамках данных визитов проводили оценку состояния пациента и контроль соблюдения всех процедур исследования, а также регистрацию врачом жалоб пациента, сбор сведений о нежелательных явлениях. У пациентов с диагнозом гриппа или ОРВИ негриппозной этиологии оценивалась тяжесть течения гриппа и ОРВИ (по длительности гриппа/ОРВИ и частоте их осложнений), выраженность ка-

Контактная информация:

Кузубова Наталия Анатольевна – д.м.н., руководитель отд. хронической обструктивной патологии легких; тел.: +7(921)933-51-83; e-mail: kuzubova@mail.ru

Таблица 1. Наличие и особенности течения и лечения ОРВИ у обследованных больных

Наименование признака	Основная группа (2016–2017)		Группа сравнения (контроль) (2015–2016)		p
	число больных	%	число больных	%	
Заболевшие ОРВИ за период наблюдения	37	37	97	97	<0,01
Тяжесть ОРВИ:					
легкая	23	62,2	36	37,1	<0,01
средняя	13	35,1	59	60,8	<0,01
тяжелая	1	2,7	2	2,1	
Продолжительность ОРВИ свыше 10 дней	8	21,6	11	11,3	
Степень выраженности тяжести катарального синдрома:					
легкая	25	67,6	42	43,3	<0,05
средняя	12	32,4	55	56,7	<0,05
тяжелая	–	–	–	–	
Степень выраженности интоксикации:					
легкая	25	67,6	45	46,4	<0,05
средняя	11	29,7	49	50,5	<0,05
тяжелая	1	2,7	3	3,1	
Осложнения ОРВИ	–	–	4	4,3	
Медикаментозное лечение ОРВИ:					
противовирусные препараты	37	100	97	100	
антибиотики	2	5,4	15	15,5	<0,01
другие препараты	12	32,4	25	25,8	<0,05
домашние средства	3	8,1	15	15,5	

Таблица 2. Влияние химиопрофилактики ОРВИ Арбидолом на течение основного заболевания (БА, ХОБЛ)

Наименование признака	Основная группа (2016–2017)		Группа сравнения (контроль) (2015–2016)		p
	число больных	%	число больных	%	
Больные, имевшие обострения БА и ХОБЛ за период наблюдения	42	42	93	93	<0,01
Больные с обострениями в эпид. сезон	21	50	89	95,7	<0,01
Связь обострений с вирусной инфекцией	21	50	89	95,7	<0,01
Степень тяжести обострения:					
легкая	25	59,5	32	34,4	<0,01
средняя	14	39,3	55	59,1	<0,01
тяжелая	3	7,1	6	6,5	
Наличие и характер базисной терапии БА и ХОБЛ у обследованных:					
нет	5	11,9	9	9,7	
бронхолитические препараты	31	72,1	62	66,7	
ингаляционные ГКС	17	40,5	22	23,7	
больные, нуждающиеся в усилении терапии	25	59,5	76	81,7	<0,01
амбулаторное лечение	34	81	55	59,1	<0,05
госпитализации	4	9,5	11	11,8	

тарального и интоксикационного синдромов, а также тяжесть течения основного заболевания (ХОБЛ, БА) по частоте и тяжести обострений и частоте госпитализаций.

Статистический анализ. Статистическую обработку данных, получаемых в ходе исследования, проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 12.0 (StatSoft, США). Для количественных показателей рассчитывали стандартные описательные статистики в исследуемых группах — среднее (mean), стандартное отклонение

(SD), медиана (Me), интерквартильный размах [Q1; Q3], для качественных — частотные характеристики признаков в исследуемых группах. Для межгрупповых сравнений количественных показателей использовали критерий t Стьюдента для независимых выборок и его непараметрический аналог — критерий U Манна–Уитни. Для сопоставления двух выборок по частоте выявления исследуемого события использовали многофункциональный критерий ф Фишера (угловое преобразование Фишера).

При использовании статистических процедур внутри- и межгрупповые различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов исследования показал, что среди обследованных преобладали мужчины – 61% (женщин соответственно 39%). Возраст больных составлял от 18 до 80 лет. По нозологической принадлежности и тяжести болезни пациенты распределялись следующим образом:

- больные БА – 69 человек (с легким течением – 14 пациентов, со среднетяжелым – 37, с тяжелым – 18);
- больные ХОБЛ – 31 человек [с легким течением (GOLD 1) – 2 пациента, со среднетяжелым (GOLD 2) – 20, с тяжелым (GOLD 3–4) – 9].

Большинство (83%) больных имели сопутствующую патологию с преобладанием заболеваний сердечно-сосудистой системы (66,3%). Течение сопутствующих заболеваний на момент включения в исследование было стабильным, что и позволило включить этих больных в наблюдательную программу.

Следует отметить, что прием Арбидола по профилактической схеме сопровождался статистически значимым ($p < 0,01$) снижением заболеваемости гриппом и ОРВИ – в 2,6 раза по сравнению с группой контроля (те же пациенты, не получавшие курс профилактической терапии в предыдущем году; табл. 1). При этом из 37 заболевших в основной группе 11 человек заболели на фоне постконтактной профилактики (1–14-й дни), что составило 11% от общего числа наблюдаемых пациентов и 29,7% от числа заболевших за весь период. На фоне сезонной профилактики заболели еще 9 человек – 10% от числа получавших сезонную профилактику и 24,3% от общего числа заболевших.

Среди пациентов, заболевших ОРВИ, в основной группе преобладали больные с легким течением вирусной инфекции – 62,2%, в группе сравнения – 37,1% ($p < 0,01$). Эти различия в тяжести течения ОРВИ определялись различиями в степени выраженности катарального синдрома, легкие проявления которого отмечены у 67,6 и 43,3% соответствующих групп ($p < 0,05$), и степенью интоксикации, легкие проявления которой отмечались у 67,6 и 46,4% пациентов соответственно ($p < 0,05$). Осложнений вирусной инфекции в основной группе не отмечено, в группе сравнения у 4 больных имели место поражения верхних дыхательных путей (острый гайморит, синусит).

Безусловно, главная цель исследования заключалась в оценке влияния химиопрофилактики ОРВИ Арбидолом на течение основного заболевания (БА, ХОБЛ).

Как видно из данных, представленных в табл. 2, обострение основного заболевания в основной группе наблюдалось у 42 (42%) пациентов, что достоверно реже, чем в группе сравнения – 93% ($p < 0,01$). У половины больных обострения основного заболевания имели место в течение эпидемического по гриппу сезона, и больные четко связывали их с перенесенной вирусной инфекцией (21 человек – 50%), что достоверно отличалось от числа имевших обострения на фоне ОРВИ в сравнительной группе (89 человек – 95,7%; $p < 0,01$). По степени тяжести обострений также выявлены определенные отличия. В основной группе наблюдаемых преобладали обострения легкой степени тяжести (59,5% в основной группе и 34,4% в группе сравнения; $p < 0,01$), в то время как в группе сравнения среднетяжелые обострения имели место в 59,1% случаев, что значительно превышало частоту обострений в основной группе – 39,3% ($p < 0,01$). Это обуславливало более частую необходимость усиления терапии у больных контрольной группы в сравнении с основной группой (59,5 и 81,7% соответственно; $p < 0,01$). Необходимость в госпитализации на фоне обострения основного заболевания возникла у 4 из 42 больных (9,5%) основной группы, имевших обострение, и у 11 из 93 больных (11,8%) группы сравнения, однако различия статистически не значимы.

Возникновение побочных эффектов на фоне приема препарата оценивалось анамнестически. Зарегистрировано одно нежелательное явление у одной пациентки (тошнота), которое не требовало медикаментозной коррекции и отмечено проводимой терапии и разрешилось самостоятельно. Серьезных и непредвиденных нежелательных явлений не зарегистрировано.

Заключение

Профилактическое применение препарата Арбидол (умифеновир) у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких позволило, во-первых, существенно (в 2,6 раза) снизить заболеваемость ОРВИ в эпидемические по гриппу и ОРВИ сезоны и, во-вторых, частоту и тяжесть обострения хронических обструктивных заболеваний легких (БА, ХОБЛ) и, соответственно, абсолютное число госпитализаций по основному заболеванию. Кроме того, в случае возникновения заболевания на фоне профилактического приема умифеновира отмечено более легкое течение вирусных заболеваний (уменьшение выраженности интоксикационного и катарального синдромов, отсутствие осложнений).

Таким образом, применение препарата Арбидол для профилактики обострений обструктивной патологии легких в периоды подъема заболеваемости ОРВИ и гриппом эффективно и безопасно у данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Киселев О.И., Малеев В.В., Деева Э.Т., Ленева И.А., Селькова С.П., Осипова Е.А., Обухов А.А., Надорев С.А., Куликова Е.В. Клиническая эффективность препарата Арбидол (умифеновир) в терапии гриппа у взрослых: промежуточные результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования Арбитр. *Терапевтический архив*. 2015;(1):88-96 [Kiselev OI, Maleev VV, Deeva ET, Leneva IA, Sel'kova SP, Osipova EA, Obukhov AA, Nadorev SA, Kulikova EV. Clinical efficacy of Arbidol (umifenovir) in adult flu therapy: intermediate results of a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial Arbitr. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2015;(1):88-96 (In Russ.)].
2. Костинов Н.П., Протасов А.Д., Благовидов А.Д., Шмит'ко А.Д., Тарасова А.Л., Черданцев А.И., Храмова В.А., Кожарова С.В., Полищук В.Б., Рыжов А.А. Предупреждение инфекционных потерь: стратегия и тактика вакцинопрофилактики респираторных инфекций при хронических заболеваниях. *Consilium medicum*. 2016;18(3):65-69 [Kostinov NP, Protasov AD, Blagovidov AD, Shmit'ko AD, Tarasova AL, Cherdantsev AI, Khramova VA, Kozharova SV, Polishchuk VB, Ryzhov AA. Prevention of infectious losses: the strategy and tactics of vaccine prevention of respiratory infections in chronic diseases. *Consilium medicum*. 2016;18(3):65-69 (In Russ.)].

3. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Родионова О.В., Гребнева И.В. Возможности профилактики инфекций дыхательных путей. *Consilium medicum*. 2015;17(11):20-24 [Ignatova GL, Antonov VN, Rodionova OV, Grebneva IV. Possibilities of preventing respiratory infections. *Consilium medicum*. 2015;17(11):20-24 (In Russ.)].
4. Викулов Г.Х. Частые острые респираторные-вирусные инфекции и грипп в практике врача-терапевта, педиатра и оториноларинголога. Современная диагностика и лечение с позиции доказательной медицины. *Consilium medicum*. 2015;17(11):47-50 [Vikulov GK. Frequent acute respiratory-viral infections and influenza in the practice of a therapist, pediatrician and otorhinolaryngologist. Modern diagnostics and treatment from the position of evidence-based medicine. *Consilium medicum*. 2015;17(11):47-50 (In Russ.)].
5. Нисевич Л.Л., Волков Н.С., Алексеева А.А., Томилова А.Ю., Баранник В.А., Эфендиева К.Е. Подходы к терапии острых респираторных инфекций и гриппа при сезонном увеличении заболеваемости. *Вопросы современной педиатрии*. 2015;14(1):40-45 [Nisevich LL, Volkov NS, Alekseeva AA, Tomilova AY, Barannik VA, Efendieva KE. Approaches to the therapy of acute respiratory infections and influenza with a seasonal increase in incidence. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*. 2015;14(1):40-45 (In Russ.)].
6. Nasser ZKh, Swaminathan K, Müller P, Downard KM. Inhibition of influenza hemagglutinin with the antiviral inhibitor arbidol using a proteomics based approach and mass spectrometry. *Antiviral Res*. 2013 Nov;100(2):399-406. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.08.021

Поступила 23.04.2018