ОТКРЫВАЮТСЯ



НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ



Автор:
Андрей Георгиевич Малявин,
профессор МГМСУ им. А.И. Евдокимова,
генеральный секретарь Российского
научного медицинского общества
терапевтов

Идет извечная борьба человечества с респираторными вирусными инфекциями, которые чаще всего поражают людей, к счастью, в большинстве случаев без существенных последствий. Тем не менее в мире ежегодно только регистрируется более 19 млрд случаев ОРВИ и гриппа. При этом взрослые болеют в среднем 2–3 раза в год, а дети – 3–4 раза. Этиология ОРВИ связана с более чем 200 видами респираторных вирусов. Более чем в половине случаев ОРВИ связана с риновирусом, у которого обнаружено более 100 серотипов.

До недавнего времени вследствие высочайшей контагиозности и высокой вероятности развития осложнений, вплоть до летального исхода, особую опасность представляли вирусы гриппа (особенно пандемические штаммы). Массовая вакцинация и новые противовирусные препараты позволили не радикально, но значимо улучшить ситуацию.

Но в 2019 году пришла новая беда – коронавирусная инфекция (SARS-CoV-2) с высоким потенциалом контагиозности из-за относительно длительного периода вирусовыделения и его сохранения у бессимптомных и малосимптомных лиц. Полиорганный характер поражения, в значительной мере связанный с особенностями инвазии вируса через широко представленные в организме человека рецепторы АПФ2 и множественным эндотелиальным повреждением с микро- и макротромбозами, предопределяет не только существенную летальность, но и формирование длительно сохраняющихся значимых структурных и функциональных нарушений (longCOVID, postCOVID).

ЧЕТЫРЕ ГРУППЫ

В мировой практике для лечения гриппа и ОРВИ (включая коронавирусную инфекцию) разработано огромное количество препаратов. Попробуем разобраться. Первую группу составляют препараты прямого противовирусного действия, то есть препараты, либо подавляющие проникновение вирусов в клетки человека через блокаду молекул переноса, либо нарушающие репликацию вирусных частиц.

К первым относятся ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир), ингибиторы гемагглютинина и созданное буквально в 2020 году моноклональное антитело к спайковому белку вируса SARS-CoV-2 (сотровимаб). Проблемой этой группы препаратов является их выраженная видоспецифичность. В частности, ингибиторы нейраминидазы эффективны в отношении только вирусов гриппа А и В. Умифеновир как прямой противовирусный препарат также эффективен в отношении вирусов гриппа. Однако имеются данные по относительной эффективности этого вещества в отношении других респираторных вирусов, включая SARS-CoV-2 [19]. По-видимому, в этом случае задействованы другие механизмы.

Результаты клинического исследования сотровимаба конкретно в отношении влияния на репликацию вируса SARS-CoV-2 весьма обнадеживающие, что послужило основанием для ускоренной регистрации [13], но при этом важно понимать его крайнюю видоспецифичность.

Вторую подгруппу составляют нуклеотидный ингибитор РНК-полимеразы вируса SARS-CoV-2 (ремдесивир), ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы (фавипиравир). Клинические исследования подтвердили эффективность этих препаратов для подавления репликации вируса SARS-CoV-2 [2, 9].

Прямые противовирусные препараты эффективны только в период активной репликации вируса (первые 3–7 дней болезни) и по определению не могут применяться для профилактики заболевания ввиду отсутствия объекта воздействия, а также в поздний период заболевания, за исключением доказанной персистенции вируса.

Вторую группу составляет обширная (особенно в Российской Федерации) группа индукторов интерферона. В основу их действия положена стимуляция продукции интерферона как основного фактора противовирусной защиты. Увлече-

ние препаратами этой группы в активный период заболевания вряд ли оправдано, поскольку сама по себе вирусная инфекция является самым мощным и специфическим стимулятором продукции интерферона. Более того, инфекция SARS-CoV-2 нередко сопряжена не с недостаточным ответом иммунной системы, а с избыточной реакцией, приводящей, в частности, к «цитокиновому шторму» или формированию синдрома системной воспалительной реакции.

В третью группу входят экзогенные интерфероны. Эффективность их ограничена в первую очередь крайне низкой биодоступностью (не более 3% при непарентеральном введении) и формированием антител к самим молекулам.

В четвертую группу входят гомеопатические препараты. К сожалению, апологеты этого направления нередко грешат ссылками на случаи «чудесного исцеления», на ангажированные клинические исследования крайне низкого качества и уже отозванные из научных журналов статьи.

ИНФЕКЦИЯ SARS-COV-2 НЕРЕДКО СОПРЯЖЕНА С ИЗБЫТОЧНЫМ ОТВЕТОМ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Потребность в противовирусной терапии либо ввиду ее выраженной видоспецифичности в условиях неподтвержденного этиологического фактора, либо ее относительно невысокого влияния на исходы респираторных вирусных инфекций в Российской Федерации сильно преувеличена, возможно, вследствие традиций приоритета этиотропной терапии. Тем не менее в последние годы вслед за мнением зарубежных коллег о приоритете симптоматического лечения трансформируется и мнение российских экспертов [8].

ОДИН ОСОБЕННЫЙ

В ряду противовирусных препаратов несколько особняком выделяется Ингавирин. Проведенные буквально в последние годы исследования позволили уточнить механизм действия препарата и проанализировать достаточный материал по клиническому применению, что позволило сформировать метаанализ [4], подтверждающий не только противовирусное, но и противовоспалительное и цитопротекторное действие практически независимо от респираторного вируса. Такое универсальное действие, сочетающееся с возможностью снижения заболеваемости при контактах и возможностью применения практически на всех этапах инфекционного процесса, послужило основанием для проведения клинического исследования применения Ингавирина при SARS-CoV-2.

Пандемия, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, характеризуется экспоненциальным ростом заболеваемости с развитием летального исхода в 2,2–3% случаев. Течение COVID-19, вызываемой SARS-CoV-2, состоит из двух клинических периодов: первый период, проявляющийся общими симптомами интоксикации и одышкой, связан с проникновением и репликацией вируса («период вирусной нагрузки»), второй – с асинхронной активацией иммунологических механизмов, усилением одышки, гипоксемии и развитием осложнений (гипервоспалительный ответ) [14]. Выраженность второго клинического периода обусловливает тяжелое течение болезни у 15–25% пациентов, ассоциированное с развитием цитокинового шторма, двусторонней пневмонии и острой респираторной дыхательной недостаточности (ОРДС) [14, 15].

В основе терапии COVID-19 в соответствии с временными клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) лежит этиотропное, патогенетическое, симптоматическое лечение и оксигенотерапия, а также искусственная вентиляция легких у пациентов с дыхательной недостаточностью [3]. В терапии пациентов в первом клиническом периоде («период вирусной нагрузки») целесообразно использовать противовирусные препараты, способные ограничить репликацию вируса. По мере прогрессирования течения COVID-19 и усугубления тяжести состояния большую важность приобретает применение препаратов с противовоспалительным действием. В настоящее время противовоспалительная терапия рекомендуется преимущественно пациентам с тяжелой формой COVID-19 (глюкокортикостероиды, ингибиторы рецепторов ИЛ-6 и ИЛ-1β, ингибиторы янус-киназ), в то время как для лечения пациентов с инфекцией легкой и умеренной степени тяжести используются парацетамол и НПВС. Несмотря на продолжающиеся клинические исследования

(КИ) нескольких противовирусных препаратов с этиотропным действием, имеющиеся данные не позволяют сделать однозначный вывод об их эффективности и безопасности в достижении целей лечения COVID-19 [3, 15]. В связи с чем внимание научного сообщества уделяется разработке этиотропной терапии, направленной на подавление функциональной активности вируса и воспалительного ответа. Проблема поиска подходов для раннего начала эффективной и безопасной противовоспалительной терапии пациентов с COVID-19, способной предупредить развитие гипервоспалительного ответа, отягощающего течение заболевания, также остается актуальной.

В доклинических и клинических исследованиях показана эффективность препарата имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты (Ингавирин®) в отношении вирусов гриппа типа А и В, аденовируса, вируса парагриппа, респираторно-синцитиального вируса, коронавируса, метапневмовируса, энтеровирусов и риновируса. Механизм действия препарата реализуется на уровне инфицированных клеток за счет активации факторов врожденного иммунитета, подавляемых вирусными белками. Ингавирин® повышает экспрессию рецептора интерферона-α первого типа на поверхности эпителиальных и иммунокомпетентных клеток, активирует синтез антивирусного эффекторного белка MxA (ранний фактор противовирусного ответа, ингибирующий внутриклеточный транспорт рибонуклеопротеиновых комплексов вирусов) и фосфорилированной формы протеинкиназы R, подавляющей трансляцию вирусных белков. Помимо противовирусного действия, Ингавирин® оказывает противовоспалительный эффект, обусловленный подавлением продукции фактора некроза опухоли (ФНО-α), интерлейкинов, снижением активности миелопероксидазы, и проявляет регенеративное действие [1, 11]. Сочетание фармакодинамических эффектов позволяет использовать Ингавирин® при острых респираторных инфекциях различной этиологии, отличающихся разнообразием клинических проявлений. В КИ отмечена высокая безопасность препарата у пациентов разного возраста с сопутствующими заболеваниями [6, 7, 10, 12].

Наличие доказанного противовирусного и противовоспалительного эффектов Ингавирина позволило предположить возможность его использования в лечении пациентов с COVID-19 для замедления репликации вируса и предупреждения развития гипервоспалительного ответа. Целью настоящей наблюдательной программы (НП) была оценка эффективности и безопасности включения препарата Ингавирин® в схему стандартной рекомендованной терапии пациентов с COVID-19 в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проспективное неинтервенционное наблюдательное исследование проведено в период с 21.01.2021 по 04.03.2021 года в университетской клинике ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Участники исследования

В протокол были включены пациенты стационара обоего пола в возрасте 18–75 лет с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 (положительный результат определения SARS-CoV-2 методом ПЦР, <14 дней до госпитализации) среднетяжелого течения (t≥38,0 °С; ЧДД>22/мин; SpO_2<95%), сопровождающаяся характерными двусторонними изменениями в легких по данным КТ с необходимостью проведения кислородотерапии (категория 4, шкала ВОЗ). Длительность заболевания от момента появления хотя бы одного симптома (повышение температуры, сухой кашель или кашель с небольшим количеством мокроты, одышка, миалгия, утомляемость, ощущение заложенности в грудной клетке, снижение обоняния и/или вкуса) до приема первой дозы препарата исследования составила не более 7 суток, период от момента госпитализации до приема первой дозы не превышал 48 часов.

Оцениваемые параметры и исследуемая терапия

До включения в исследование всем пациентам была назначена терапия COVID-19 – Ингавирин®, капсулы, 90 мг и/или рекомендованная МЗ РФ стандартная терапия (СТ) COVID-19. После подписания информированного согласия на участие в КИ были сформированы две когорты пациентов: первая (когорта 1, Ингавирин® + СТ) принимала Ингавирин® в дополнение к стандартной терапии COVID-19, вторая (когорта 2, СТ) – только стандартную терапию в течение 7±1 сут с контролем состояния через 14±1 и 21±1 сут после окончания лечения. Общая продолжительность участия пациента в исследовании составила 21±2 сут. Формальный расчет объема выборки

Таблица 1. Критерии эффективности и безопасности терапии в исследовании

Критерии эффективности	
Основные критерии	**Дополнительные критерии**
Время до клинического улучшения: t≤37,5 °C без приема НПВП и/или парацетамола; ЧДД ≤22 мин без кислородотерапии; SpO_2≥95% без кислородотерапии в течение 48 часов	**Оценка статуса пациента** • Доля пациентов с клиническим улучшением ко 2–21 дню: t≤37,5 °C без приема НПВП и/или парацетамола; ЧДД≤22 мин без кислородотерапии; SpO_2≥95% без кислородотерапии в течение 48 часов • Доля пациентов с отрицательным результатом анализа на SARS-CoV-2 ко 2–21 дню • Длительность госпитализации • Доля пациентов, переведенных в ОРИТ за время госпитализации • Продолжительность пребывания в ОРИТ • Доля пациентов с развитием ОРДС за время госпитализации • Наличие смертельного исхода **Оценка необходимости в респираторной поддержке** • Доля пациентов, нуждающихся в оксигенотерапии ко 2–21 дню • Доля пациентов, нуждающихся в высокопоточной оксигенотерапии ко 2–21 дню • Доля пациентов, нуждающихся в неинвазивной вентиляции легких ко 2–21 дню • Доля пациентов, нуждающихся в инвазивной вентиляции легких ко 2–21 дню • Доля пациентов, нуждающихся в ЭКМО ко 2–21 дню • Суммарная продолжительность оксигенотерапии к последнему дню госпитализации • Суммарная продолжительность высокопоточной оксигенотерапии к последнему дню госпитализации • Суммарная продолжительность неинвазивной вентиляции легких к последнему дню госпитализации • Суммарная продолжительность инвазивной вентиляции легких к последнему дню госпитализации • Суммарная продолжительность ЭКМО к последнему дню госпитализации **Клинические, лабораторные и инструментальные показатели улучшения состояния** • Доля пациентов с SpO_2≥95% ко 2–21 дню • Среднее изменение SpO_2 ко 2–21 дню по сравнению с исходным • Среднее время до достижения SpO_2≥95% • Доля пациентов с ЧДД≤22/мин ко 2–21 дню • Среднее изменение ЧДД ко 2–21 дню по сравнению с исходным • Среднее время до достижения ЧДД≤22/мин • Доля пациентов с t≤37,5 °C ко 2–21 дню • Среднее изменение t °C ко 2–21 дню по сравнению с исходным • Среднее время до достижения пациентом t≤37,5 °C • Доля пациентов с КТ-1 по данным КТ ко 2–21 дню • Среднее изменение КТ картины на 1 пункт по показателю тяжести (КТ 1–4) ко 2–21 дню по сравнению с исходным • Среднее время до достижения КТ-1 по данным КТ **Оценка клинического состояния по шкалам** • Доля пациентов с баллом ≤2 при оценке по шкале дневного и ночного кашля ко 2–21 дню • Среднее изменение балла при оценке по шкале дневного и ночного кашля ко 2–21 дню по сравнению с исходным значением • Среднее время до достижения балла ≤2 при оценке по шкале дневного и ночного кашля

	• Доля пациентов с баллом ≤1 по каждому симптому (общая утомляемость, ощущение заложенности в грудной клетке, боль в горле, снижение обоняния и вкуса, заложенность носа) по 4-балльной шкале ко 2–21 дню • Среднее изменение балла по каждому симптому (общая утомляемость, ощущение заложенности в грудной клетке, боль в горле, снижение обоняния и вкуса, заложенность носа) по 4-балльной шкале ко 2–21 дню по сравнению с исходным значением • Среднее время достижения балла ≤1 по каждому симптому (общая утомляемость, ощущение заложенности в грудной клетке, боль в горле, снижение обоняния и вкуса, заложенность носа) по 4-балльной шкале • Доля пациентов с уменьшением до категории 3 и ниже по шкале ВОЗ ко 2–21 дню • Среднее изменение категории по шкале ВОЗ ко 2–21 дню по сравнению с исходным • Среднее время до достижения категории 3 и ниже по шкале ВОЗ • Доля пациентов с оценкой по NEWS ≤2 баллам ко 2–21 дню • Среднее изменение балла по NEWS ко 2–21 дню по сравнению с исходным • Среднее время до достижения балла ≤2 по NEWS
Критерии безопасности	
Количество, частота встречаемости и характеристики НЯ (СНЯ) (интенсивность, степень тяжести, частота, серьезность, ожидаемость, связь с исследуемой терапией)	

не проводился. Для решения исследовательских задач в данной НП предполагалось включение по 40 пациентов в каждую когорту.

В течение периода лечения проводилась ежедневная оценка эффективности терапии (пациентом и врачом), сопутствующей терапии, нежелательных явлений, симптомов COVID-19, жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧД, SpO_2, t°C), состояния пациента по шкалам дневного и ночного кашля, ВОЗ, NEWS, необходимости перевода в ОРИТ, проведения различных методов вентиляции легких или ЭКМО. При необходимости проводилась оценка лабораторно-инструментальных показателей (ПЦР-тест SARS-CoV-2, общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, ЭКГ, КТ, оценка газообмена).

Критерии эффективности и безопасности

Основным критерием эффективности служила оценка времени до развития клинического улучшения, определяемого по снижению температуры тела (t≤37,5 °C без приема нестероидных противовоспалительных препаратов), ЧДД (≤22 мин без кислородотерапии) и увеличению сатурации (SpO_2≥95% без кислородотерапии). Дополнительно анализировались: статус и состояние пациента по шкалам ВОЗ (шкала тяжести состояния), NEWS (протокол оценки тяжести и необходимости в проведении интенсивной терапии), шкале дневного и ночного кашля (шкала оценки частоты кашля и его влияния на дневную активность и ночной сон), необходимость в респираторной поддержке, результаты лабораторно-инструментальных исследований (таблица 1). Критериями безопасности лечения в КИ являлись количество, частота нежелательных явлений (НЯ) и их связь с терапией.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v27.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные демографические и клинические данные пациентов

В наблюдательной программе приняли участие 80 пациентов (по 40 человек в каждой из двух когорт). Средний возраст участников исследования составил 58,2±10,5 (56,7±10,2 в когорте 1, 59,6±10,75 в когорте 2). Для всех пациентов была характерна избыточная масса тела – среднее значение ИМТ составило 30,2±6,6 кг/м^2 (29,7±7,7 кг/м^2 в когорте 1, 30,8±5,4 кг/м^2 в когорте 2).

Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями являлись: гипертоническая болезнь (27,5% пациентов в когорте 1 и 25% в когорте 2), сахарный диабет 2-го типа (15% в когорте 1 и 25% в когорте 2), хронический га-

стрит, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких (для каждого заболевания – 5% в когорте 1 и 7,5% в когорте 2), варикозное расширение вен нижних конечностей (по 5% в каждой когорте). Вся сопутствующая терапия, применяемая в НП не противоречила требованиям протокола и соответствовала рутинной практике. Значимых различий в исходных демографических и клинических данных между группами не выявлено (ANOVA, p<0,05).

Первичный критерий эффективности

Время до наступления клинического улучшения, оцениваемое по стабильной в течение 48 часов нормализации температуры тела, ЧДД и SpO_2, значимо сокращалось при добавлении Ингавирина к стандартной терапии. В когорте Ингавирин® + СТ средняя длительность периода до наступления улучшения составила 4,5±0,95 дня, в когорте СТ – 7,1±1,04 дня (в 1,6 раза больше, чем в когорте 1).

Дополнительные критерии эффективности

Доля пациентов с клиническим улучшением в когорте Ингавирин® + СТ была значимо выше, чем в когорте СТ к 5-му дню терапии (89,2% против 64,1%, соответственно).

Среднее изменение (динамика) категории тяжести состояния по шкале ВОЗ утром и вечером в когорте, принимавшей Ингавирин®, было значимо более выраженным, чем в когорте СТ (утром – p=0,017; вечером – p<0,001).

Среднее время до достижения категории 3 и ниже (госпитальные пациенты без необходимости в оксигенотерапии или амбулаторные пациенты с/без ограничения активности) по шкале ВОЗ составило 10,3±1,03 дня в когорте Ингавирин® + СТ и 14,9±0,97 дня в когорте СТ.

Снижение тяжести состояния по шкале ВОЗ до категории 3 (госпитальные пациенты, не нуждающиеся в оксигенотерапии) отмечалось у 44,4% пациентов когорты 1 и 10,5% когорты 2 на 6-й день терапии. К 7-му дню лечения улучшение статуса пациента по шкале ВОЗ наблюдалось в 50% случаев в когорте Ингавирин® + СТ и в 18,4% в когорте СТ.

Среднее время до достижения баллов ≤2 (пациент не требует консультации врача интенсивной терапии и маршрутизации в ОРИТ) по шкале оценки тяжести состояния NEWS в когорте Ингавирин® + СТ составило 5,2±0,8 дня, в когорте СТ – 7,8±1,1 дня.

Доля пациентов с необходимостью кислородной поддержки к 6-му и 7-му дню терапии в когорте Ингавирин® + СТ составила 52,8 и 41,7%, соответственно. В когорте, получавшей только стандартную терапию, процент пациентов, нуждающихся в проведении оксигенотерапии, был значимо выше – 89,5 и 84,2%, соответственно.

Среднее время до достижения SpO_2≥95% составило 6,4±1,1 в когорте 2 и 3,6±0,8 в когорте Ингавирин® + СТ. Когорты продемонстрировали значимое статистическое различие.

Наибольшая *доля пациентов с баллом по шкале дневного и ночного кашля ≤2* (кашель редкий в течение дня и/или приводящий к прерыванию сна не более чем 2 раза за ночь) к 3-му дню лечения была выявлена в когорте, принимавшей Ингавирин® – 97,5% по сравнению с 80,5% в когорте СТ.

По критериям «Доля пациентов, переведенных в ОРИТ за время госпитализации», «Доля пациентов с развитием ОРДС за время госпитализации», «Доля пациентов, нуждающихся в высокопоточной оксигенотерапии», «Доля пациентов, нуждающихся в неинвазивной вентиляции легких», «Доля пациентов с SpO_2≥95%», «Среднее изменение SpO_2 по сравнению с исходным значением», «Доля пациентов с ЧДД≤22/мин», «Среднее изменение ЧДД по сравнению с исходным значением», «Доля пациентов с температурой ≤37,5 °С», «Среднее изменение температуры ко дню 2–21 по сравнению с исходным значением», «Среднее изменение балла при оценке по шкале дневного и ночного кашля по сравнению с исходным значением», «Доля пациентов с оценкой по шкале NEWS ≤2 баллам», «Среднее изменение балла по шкале NEWS по сравнению с исходным» различий между группами в статистическом анализе не выявлено.

ВОПРОС БЕЗОПАСНОСТИ

В ходе программы было зарегистрировано 7 нежелательных явлений (НЯ) у 7 пациентов: n=4 (8%; десатурация, гипоксия, дыхательная недостаточность) в когорте СТ и n=3 (6%; дыхательная недостаточность, стенокардия, гипоксия, десатурация) в когорте Ингавирин® + СТ. Выявленные НЯ характеризовались средней (n=6) и тяжелой (n=1; дыхательная недостаточность) степенью тяжести. Зарегистрирован один смертельный исход вследствие дыхательной недостаточности в когорте, получавшей только стандартную терапию. Связь с приемом препарата была определена как неклассифицируемая (n=5; из них 4 в когорте СТ и 1 в когорте Ингавирин® + СТ) и сомнительная (n=2 в когорте Ингавирин® + СТ). При сравнительном

ХОТИТЕ ПОДПИСАТЬСЯ?
ЭТО ПРОСТО!



Подписку (а также заказ отдельных выпусков) можно оформить любым удобным для вас способом:

- на сайте издательства: newtj.ru или mediasphera.ru
- в отделе подписки издательства «Медиа Сфера»: e-mail: podpiska@newtj.ru или zakaz@mediasphera.ru

Тел.: 8 (495) 482-53-36, 8 (495) 482-41-18

Бесплатная горячая линия по вопросам подписки: 8 800 5555 715

Адрес: г. Москва, Дмитровское шоссе, д. 46, к. 2, стр. 2

Через подписные агентства:

- в отделениях связи «Почты России»: подписной индекс ПМ059 (непосредственно каталог «Почты России») или 33035 (каталог «Пресса России»)
- не выходя из дома на сайте «Почты России» podpiska.pochta.ru или на сайте агентства «Книга-Сервис» akc.ru или pressa-rf.ru
- по каталогам агентства «Урал-Пресс» в вашем городе ural-press.ru: подписной индекс 88731

Издание выходит 10 раз в год.
Бумажную версию доставляем только по России, электронную – в любую точку мира.

ВКонтакте: **newtjournal**
Instagram: **newtjournal**
Facebook: **Newtj.ru**

анализе частоты НЯ не выявлены статистически значимые различия между когортами пациентов. Не выявлено случаев негативного лекарственного взаимодействия Ингавирина с препаратами стандартной терапии COVID-19.

ОЦЕНКА И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В наблюдательной программе показано значимое сокращение периода достижения клинического улучшения у пациентов с верифицированной COVID-19 среднетяжелой формы при добавлении препарата Ингавирин® к стандартной терапии в реальной клинической практике. Стабильная в течение 48 часов нормализация температуры, ЧДД и увеличение SpO_2 у пациентов, принимавших Ингавирин® дополнительно к стандартной терапии, наступала на 2,6 дня (62 часа) быстрее, чем у пациентов, получавших только стандартную терапию. Добавление Ингавирина в схему терапии способствовало клиническому улучшению, проявлявшемуся в виде нормализации температуры, снижения одышки и повышения сатурации у 97,5% пациентов к пятому дню лечения.

К концу первой недели терапии с использованием препарата Ингавирин® снижение тяжести состояния, оцененной по шкале ВОЗ (позволяет оценить тяжесть пациента с учетом степени ограничения активности и необходимости в оксигенотерапии/вентиляции легких), наблюдалось у половины участников программы. При этом доля пациентов с адекватной сатурацией не нуждающихся в кислородной поддержке была в 2 раза больше по сравнению с когортой стандартной терапии. Результаты положительной интегральной клинической динамики пациента по шкале ВОЗ полностью согласуются с данными показателя сатурации при изолированной оценке: достижение уровня $SpO_2 \geq 95\%$ и более в когорте Ингавирин® + СТ происходило к 4-му дню лечения – более чем в 1,5 раза быстрее, чем в когорте сравнения. Важно также отметить, что через 3 дня терапии Ингавирином частота приступов дневного и ночного кашля снизилась почти у 90% пациентов.

В наблюдательной программе подтверждена высокая безопасность применения Ингавирина в составе схем терапии пациентов с COVID-19: только у 6% участников, принимавших Ингавирин®, зарегистрировано возникновение нежелательных явлений, по сравнению с 8% в когорте сравнения. Таким образом, результаты оценки эффективности и безопасности Ингавирина в отношении COVID-19 в составе комплексной терапии, наблюдаемые в проведенной программе, согласуются с результатами проведенных ранее КИ с участием пациентов с другими острыми вирусными инфекциями [4, 6, 7, 12].

Полученные результаты НП позволяют сделать заключение о перспективности применения противовирусного препарата Ингавирин® у пациентов в ранний период COVID-19 («период вирусной нагрузки»), развивающийся в течение первых 7–10 суток заболевания [14]. Назначение Ингавирина в большинстве наблюдаемых случаев способствовало ускорению достижения адекватного уровня сатурации, снижению необходимости в оксигенотерапии, положительной клинической динамике по общепринятым интегральным шкалам оценки состояния пациента с COVID-19 [16], ускорению регресса респираторных симптомов и интоксикационного синдрома. Результаты мировой практики изучения течения COVID-19 свидетельствуют о наличии связи между выраженностью воспалительного ответа и тяжестью гипоксии [17, 18]. Можно ожидать, что наличие дополнительных противовоспалительных свойств у противовирусного препарата Ингавирин® позволяет ограничить развитие и/или снизить последствия второго клинического периода COVID-19, сопровождающегося гипервоспалительным ответом, что подтверждается уменьшением сроков выздоровления пациентов, наблюдаемым в проведенной НП.

ПОДТВЕРЖДЕНА ВЫСОКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ ИНГАВИРИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Возможность упреждающего противовоспалительного действия препарата, а также продемонстрированная в реальной клинической практике положительная динамика интегральных показателей улучшения на фоне приема Ингавирина в сочетании с прогрессивным снижением необходимости пациентов в кислородной поддержке, соответствуют основным целям терапии инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Наблюдаемое при использовании Ингавирина в комплексе со стандартной терапией увеличение эффективности лечения позволяет рекомендовать применение данного препарата в лечении COVID-19.

БОЛЕЗНЬ МОЖНО ПРОПУСТИТЬ





Ингавирин® действует только на зараженные клетки и помогает бороться с разными вирусами гриппа и ОРВИ*

Реклама

VALENTA

* Ашахер Т, Крохин А, Кузнецова И и соавт. Влияние препарата Ингавирин® (имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты) на интерфероновый статус клеток в условиях вирусной инфекции. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2016; 21(4). Стр.196-205

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

ОТКРЫВАЮТСЯ НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

1. Ашахер Т., Крохин А., Кузнецова И. и др. Влияние препарата Ингавирин® (имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты) на интерфероновый статус клеток в условиях вирусной инфекции. Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Цеф III®. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2016;21(4):196–205.
2. Балыкова Л. А., Грановская М. В., Заславская К. Я. и др. Новые возможности направленной противовирусной терапии COVID-19: результаты многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата Арепливир. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020;3:16–29.
3. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 11 (07.05.2021).
4. Геппе Н. А., Малахов А. Б., Кондюрина Е. Г. Обоснование выбора противовирусной терапии ОРВИ в педиатрии (метаанализ клинических исследований эффективности имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты у детей разных возрастных групп). Вопросы практической педиатрии. 2020;15(3):106–115.
5. Клиническое ведение случаев COVID-19 27 мая 2020 г. ВОЗ. Accessed January 11, 2021. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332196/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-rus.pdf
6. Колобухина Л. В., Меркулова Л. Н., Григорян С. С. и др. Эффективность и безопасность препарата Ингавирин® в лечении гриппа и других ОРВИ у взрослых. Справочник поликлинического врача. 2010;9:1–6.
7. Колобухина Л. В., Малышев Н. А., Меркулова Л. Н. и др. Изучение эффективности и безопасности нового противовирусного препарата Ингавирин® при лечении больных гриппом. РМЖ. 2008;16(22):1–5.
8. Мартынов А. И., Малявин А. Г., Журавлева М. В. и др. Консенсус экспертного совета РНМОТ «Улучшение результатов лечения инфекций дыхательных путей». Профилактическая медицина. 2019;22(4):144–151.
9. Резолюция совета экспертов: возможности этиотропной терапии респираторных инфекций, вызванных РНК-вирусами. Терапия. 2021;5:193–195.
10. Соловьева О. Г. Опыт использования противовирусного препарата Ингавирин® в лечении осложненных форм гриппа и ОРВИ. Пульмонология. 2014;5:62–66.
11. Шестакова И. В. Грипп и ОРВИ: актуальная проблема современности. Эпидемиология и инфекции. 2016;1:3.
12. Шульдяков А. А., Ляпина Е. П., Кузнецов В. И. и др. Клинико-эпидемиологическая эффективность противовирусного препарата Ингавирин®. Пульмонология. 2014;4:62–69.
13. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Early Covid-19 Treatment with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. MedRxiv. PostedMay 28, 2021. Accessed September 08, 2021. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.27.21257096v1.article-info

14. Cantini F, Goletti D, Petrone L, et al. Immune Therapy, or Antiviral Therapy, or Both for COVID-19: A Systematic Review. Drugs. 2020;80(18):1929–1946.
15. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. Nat Rev Immunol. 2020;20(5):269–270
16. Kostakis I, Smith GB, Prytherch D, et al. The performance of the National Early Warning Score and National Early Warning Score 2 in hospitalised patients infected by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Resuscitation. 2021;159:150–157.
17. Mueller AA, Tamura T, Crowley CP, et al. Inflammatory Biomarker Trends Predict Respiratory Decline in COVID-19 Patients. Cell Rep Med. 2020;1(8):100144.
18. Xie J, Covassin N, Fan Z, et al. Association between Hypoxemia and Mortality in Patients with COVID-19. Mayo Clin Proc. 2020;95(6):1138–1147.
19. Zeng H, He X, Liu Wa, at al. Antiviral Abidol is Associated with the Reduction of In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients. Cardiol Discovery. 2021;1(1):37–43.