

Клиническая эффективность препарата Арбидол (умифеновир) в терапии гриппа у взрослых: промежуточные результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования АРБИТР

О.И. КИСЕЛЕВ¹, В.В. МАЛЕЕВ², Э.Г. ДЕЕВА¹, И.А. ЛЕНЕВА³, Е.П. СЕЛЬКОВА⁴, Е.А. ОСИПОВА⁵, А.А. ОБУХОВ⁶, С.А. НАДОРОВ⁶, Е.В. КУЛИКОВА⁶

¹ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, С.-Петербург, Россия; ²ФГБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия; ³ФГБУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» РАМН, Москва, Россия; ⁴ФГБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия; ⁵ОАО «Отисфарм», Москва, Россия; ⁶ОАО «Фармстандарт», Долгопрудный, Московская обл., Россия

Clinical efficacy of Arbidol (umifenovir) in the therapy of influenza in adults: Preliminary results of the multicenter double-blind randomized placebo-controlled study ARBITR

O.I. KISELEV¹, V.V. MALEEV², E.G. DEEVA¹, I.A. LENEVA³, E.P. SELKOVA⁴, E.A. OSIPOVA⁵, A.A. OBUKHOV⁶, S.A. NADOROV⁶, E.V. KULIKOVA⁶

¹Research Institute of Influenza, Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg, Russia; ²Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia; ³I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia; ⁴G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia; ⁵JSC «OTCpharm», Moscow, Russia; ⁶JSC «Pharmstandart», Dolgoprudnyi, Moscow Region, Russia

Резюме

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности препарата Арбидол (умифеновир) у взрослых пациентов с гриппом.

Материалы и методы. Проведен анализ промежуточных результатов многоцентрового пострегистрационного двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования АРБИТР. В исследование включили 293 амбулаторных пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с гриппом или ОРВИ, у которых от начала заболевания прошло не более 36 ч. Пациенты рандомизированы в 2 группы: 1-я группа — получавшие умифеновир 200 мг 4 раза в день в течение 5 дней, 2-я — получавшие плацебо 4 раза в день 5 дней. Оценка эффективности проводили на основании данных о влиянии терапии на длительность проявления всех симптомов заболевания, на выраженность симптомов, тяжесть заболевания и сроки элиминации вируса гриппа.

Результаты. В анализ включены 119 (40,6%) пациентов с гриппом: 45 — с лабораторно подтвержденным гриппом и 74 больных, у которых диагноз гриппа установлен на основании клинической картины и эпидемиологических данных. Терапия умифеновиром влияла на длительность проявления основных симптомов заболевания: через 60 ч после начала терапии разрешение всех симптомов лабораторно подтвержденного гриппа отмечалось у 23,8% пациентов, получавших терапию умифеновиром, что в 5,7 раза превышало аналогичный показатель в группе плацебо, который был равен 4,2% ($p < 0,05$). Применение препарата умифеновира у пациентов с гриппом облегчало тяжесть заболевания, уменьшало выраженность катаральных симптомов и интоксикации, что наиболее отчетливо наблюдалось в течение первых 2—3 сут от начала терапии. Установлено достоверное влияние умифеновира на скорость элиминации вируса гриппа, что, в частности, проявлялось уменьшением числа пациентов, у которых выявление РНК вируса сохранялось на 4-е сутки и более (25% в основной группе против 53% пациентов в контрольной группе; $p < 0,05$).

Заключение. Установлено, что эффект умифеновира в терапии гриппа у взрослых пациентов наиболее выражен в остром периоде заболевания и проявляется сокращением сроков разрешения всех симптомов болезни, снижением тяжести проявлений заболевания и сокращением сроков элиминации вируса.

Ключевые слова: Арбидол (умифеновир), клиническая эффективность, грипп, многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование АРБИТР.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of Arbidol (umifenovir) in adult patients with influenza.

Subjects and methods. The analysis of the preliminary results of the multicenter double-blind randomized placebo-controlled post-marketing study ARBITR was performed. A total of 293 adults aged 18 to 65 years with influenza or acute respiratory tract infection of no more than 36 hours' duration were enrolled in the study. Individuals were randomized into 2 treatment groups: oral umifenovir 200 mg four times daily for 5 days or placebo four times daily for 5 days. The efficacy endpoints were time to resolution of all symptoms, severity of symptoms and illness, durations of virus shedding.

Results. The efficacy of umifenovir was evaluated in the group of 119 (40.6%) patients with influenza: 45 patients with laboratory-confirmed influenza and 74 patients whom diagnosis of influenza was made based on clinical and epidemiological data. Umifenovir had influence on the time to resolution of all symptoms. All symptoms were resolved within the first 60 hours after therapy initiation in 23.8% patients with laboratory-confirmed influenza in the umifenovir group and it was 5.7 times greater compared to placebo group (4.2%) ($p < 0.05$). Severity of illness, catarrhal symptoms and intoxication was reduced with umifenovir compared to placebo, reducing of severity was most evidently observed within the first 2—3 days following the therapy initiation.

Umifenovir had a significant effect on viral shedding. The proportion of patients still shedding influenza virus on day 4 was significantly reduced in the umifenovir group compared to placebo (25 vs 53%, respectively; $p < 0.05$).

Conclusion. It was found that the effect of umifenovir in the treatment of influenza in adults is most pronounced in the acute stage of the disease and appears in the reduction of time to resolution of all symptoms of the disease, reducing the severity of symptoms of the disease and durations of virus shedding.

Key words: Arbidol (umifenovir), clinical efficacy, influenza, multicenter double-blind randomized placebo-controlled ARBITR study.

НА — гемагглютинин

ОРВИ — острые респираторные вирусные инфекции

ПЦР — полимеразная цепная реакция

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

Известно более 200 видов возбудителей ОРВИ [2]. Однако грипп занимает обособленную позицию, что связано в первую очередь с высокой контагиозностью, патогенностью и изменчивостью вируса гриппа. Грипп занимает первое место среди причин госпитализации пациентов с ОРВИ и служит ведущей причиной смерти от вирусных инфекций [3].

Основной стратегией борьбы с гриппом наряду с вакцинацией является применение противовирусных препаратов [4, 5]. Данные, полученные в различных клинических исследованиях, свидетельствуют, что наибольший клинический эффект от противовирусной терапии достигается при ее раннем начале и проявляется в сокращении длительности симптомов, снижении тяжести течения заболевания, риска развития осложнений и смертельных исходов [6–14]. В настоящее время в глобальном масштабе для лечения гриппа наиболее широко применяются ингибиторы нейраминидазы — осельтамивир, занамивир. В Японии зарегистрированы другие препараты из этого класса — ламинамивир, перамивир. Кроме того, на различных стадиях клинического изучения находятся препараты для лечения гриппа, имеющие иные белки — мишени вируса гриппа: фавипивавир (ингибитор полимеразы), и препараты, мишенью действия которых является гемаг-

глютинин (НА) вируса гриппа (нитазоксанид, флудаз) [15].

В России зарегистрирован и широко применяется отечественный препарат Арбидол (умифеновир). Многочисленные исследования, проведенные как в Российской Федерации, так и в ряде зарубежных стран, показали, что умифеновир действует на ранних стадиях репродукции вируса и ингибирует слияние вирусной липидной оболочки с внутриклеточными мембранами, предотвращая проникновение вируса внутрь клетки [16–19]. Вирусспецифической мишенью действия умифеновира в цикле репродукции вируса гриппа является его поверхностный белок НА. Умифеновир взаимодействует с НА вируса гриппа, увеличивая его стабильность к конформационным изменениям, индуцированным низким рН, и, как следствие ингибирует слияние липидной оболочки вируса с мембранами эндосом, приводящее к высвобождению вирусного нуклеокапсида и началу транскрипции вирусного генома [20, 21].

Противовирусная активность умифеновира *in vitro* и *in vivo* выявлена в отношении различных вирусов, в частности вирусов гриппа А и В, включая сезонные и высокопатогенные подтипы А(Н1N1)pdm09 и А(Н5N1), ряда других возбудителей ОРВИ (аденовирус, респираторно-синцициальный вирус, коронавирусы, или вирус атипичной пневмонии — ТОРС, риновирус, вирус парагриппа) [22–25].

Изучение действия умифеновира на репродукцию эпидемических штаммов, выделенных на территории России и резистентных к химиопрепаратам, отличным от умифеновира по механизму вирусспецифического действия, показало, что препарат ингибирует репродукцию штаммов вируса гриппа, резистентных как к ремантадину, так и к осельтамивиру [26, 27].

Мутантные штаммы, резистентные к умифеновиру, получены пока только в опытах путем многократных (около 15) пассажей в культуре клеток в присутствии увеличивающихся концентраций умифеновира. Определение нуклеотидной последовательности резистентных к умифеновиру мутантов показало, что резистентность к нему обусловлена мутациями в белке мишени в цепи НА2 [17]. Несмотря на то что умифеновир широко используется в Российской Федерации, до настоящего времени резистентные к умифеновиру штаммы у людей не выделены. Исследования более 1000 клинических изолятов, выде-

Сведения об авторах:

Малеев Виктор Васильевич — акад. РАН, д.м.н., проф., зам. дир. института по научно-клинической работе, ФГБУН «ЦНИИ эпидемиологии»; e-mail: maleyev@pcr.ru

Деева Элла Германовна — к.м.н., зав. специализированной клиникой ФГБУ «НИИ гриппа»; e-mail: klinika@influenza.spb.ru

Ленева Ирина Анатольевна — д.б.н., зав. лаб. ФГБУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»; e-mail: wnyfd385@yandex.ru

Селькова Евгения Петровна — д.м.н., проф., зам. дир. по клинико-эпидемиологической работе, ФГБУН «МНИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского»; e-mail: selkova.e@mail.ru

Осипова Екатерина Александровна — к.м.н., нач. медицинского отд. ОАО «Отисифарм»; e-mail: eaosipova@otcpharm.ru

Обухов Александр Александрович — нач. медицинского отд. ОАО «Фармстандарт»; e-mail: aaobukhov@pharmstd.ru

Надоров Сергей Александрович — к.б.н., медицинский отд. ОАО «Фармстандарт»; e-mail: sanadorov@pharmstd.ru

Куликова Елена Валентиновна — к.м.н., медицинский отд. ОАО «Фармстандарт»; e-mail: evkulikova@pharmstd.ru

Контактная информация:

Киселев Олег Иванович — акад. РАН, д.б.н., проф., дир. ФГБУ «НИИ гриппа»; 197376 Россия, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 15/17; тел.: +7(812)499-1500; e-mail: office@influenza.spb.ru

ленных в России в эпидемические сезоны 2004—2013 гг., не выявили резистентных к умифеновиру штаммов вируса гриппа [26, 28, 29].

На основании результатов многолетних клинических исследований терапевтической и профилактической эффективности Арбидол разрешен для применения в медицинской практике у взрослых в качестве лечебного и профилактического средства при гриппе А и В с 1988 г., а у детей — с 1995 г. Эффективность и безопасность применения Арбидола также подтверждены в многочисленных исследованиях в пострегистрационном периоде [30—46]. Тем не менее, ввиду высокой изменчивости вирусов гриппа остается актуальным получение современных данных об эффективности препарата.

С этой целью инициировано многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое (фаза IV) клиническое исследование АРБИТР, которое направлено на получение дополнительных данных о терапевтической эффективности и безопасности препарата Арбидол (умифеновир) у пациентов с диагнозом ОРВИ или грипп, а также дополнительных данных о безопасности и эффективности применения препарата Арбидола для профилактики гриппа/ОРВИ среди контактных лиц заболевшего. В общей сложности в исследование планируется включить 850 пациентов, у 500 из них будет оцениваться эффективность терапии гриппа и других ОРВИ, у 350 — эффективность постконтактной профилактики гриппа и других ОРВИ.

Материалы и методы

В данной статье представлены наиболее значимые результаты, которые установлены при проведении анализа промежуточных данных, полученных в клиническом исследовании АРБИТР.

Пациенты и методы. Многоцентровое пострегистрационное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование АРБИТР проводится на базе 15 исследовательских центров, ведущих амбулаторный прием пациентов в различных регионах Российской Федерации, аккредитованных уполномоченным федеральным органом исполнительной власти в порядке, установленном Правительством Российской Федерации, в период с 22 сентября 2011 г. до настоящего времени. Исследование АРБИТР проводится в соответствии с российскими нормативно-регуляторными требованиями (ФЗ №61 «Закон об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2010 г.) и международным стандартом проведения клинических исследований ИСН-ГСР. Исследование проводится на основании разрешения, выданного Минздравсоцразвития России (№375 от 22 сентября 2011 г.).

В исследование включали амбулаторных пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с неосложненной формой гриппа/ОРВИ, у которых с момента появления первых симптомов прошло не более 36 ч, температура тела составляла 38 °С и более при наличии как минимум одного респираторного симптома (кашель, боль в горле, симптомы ринита) и симптома, составляющего синдром интоксикации (головная боль, недомогание, боли в мышцах, потливость и/или озноб, слабость). Тест на беременность, проведенный у женщин перед началом лечения, должен быть отрицательным. Больных не включали в исследование, если в пределах предшествующих 12 мес они проходили противогриппозную вакцинацию, имели хроническое заболевание в стадии обострения или ВИЧ-инфекцию, получали системные кортикостероидные или другие препараты, влияющие на иммунную систему, злоупотребляют алкоголем или страдают наркоманией.

В исследовании применяется блоковая рандомизация [47, 48]. Пациенты с гриппом/ОРВИ случайным образом распределяются в одну из 2 равных по объему терапевтических групп: получающие терапию умифеновиром или получающие плацебо. Распределение пациентов в группу терапии умифеновиром (200 мг 4

раза в день в течение 5 дней) или плацебо осуществляется случайным образом с равной вероятностью распределения в ту или иную группу. В исследовании разрешена симптоматическая терапия, включая прием жаропонижающих препаратов, муколитических и местных сосудосуживающих средств.

В течение 19 дней 2 раза в сутки проводили оценку тяжести 7 основных симптомов ОРВИ (кашель, заложенность носа, боли в горле, слабость, головная боль, боли в мышцах и озноб) с помощью 4-балльной шкалы (0 — симптом отсутствует, 3 — симптом сильно выражен). В своих дневниках больные отмечали выраженность каждого из 7 симптомов и фиксировали температуру тела в подмышечной впадине, которую они измеряли с помощью ртутного термометра 2 раза в сутки. В рамках исследования осуществлялись визиты врача к пациенту на 1, 3 и 19-й дни (для всех пациентов), а также дополнительно — с 4-го по 8-й день (для пациентов с лабораторно подтвержденным гриппом). В рамках данных визитов проводили регистрацию врачом жалоб пациента, сбор сведений о нежелательных явлениях, контроль заполнения пациентом дневника и мазки со слизистой оболочки носоглотки и ротоглотки.

В ходе работы проводили исследования с применением полимеразной цепной реакции (ПЦР) с целью верификации возбудителя и оценки скорости элиминации вируса гриппа. Лабораторную верификацию вируса методом ПЦР проводили с использованием следующих наборов реагентов: 1) набор реагентов для выявления РНК вирусов гриппа А и гриппа В методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени (ГриппКомплекс) по ТУ 9398-055-46482062—2011, производства ООО «НПО ДНК-Технология», Россия; 2) набор реагентов для выявления РНК возбудителей ОРВИ человека методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени (ОРЗ ВирусКомплекс) по ТУ 9398-056-46482062—2011, производства ООО «НПО ДНК-Технология», Россия.

В соответствии с Протоколом клинического исследования АРБИТР проведен промежуточный статистический анализ после включения 50% от запланированного объема выборки субъектов исследования (не менее 420 пациентов/контактных лиц заболевшего). Обработка данных, полученных в ходе клинического исследования, проведена в соответствии с инструкциями организатора исследования, требованиями Федерального закона РФ №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», ГОСТ Р 52379—2005 «Надлежащая клиническая практика».

Целью приведенного в данной статье анализа являлась оценка эффективности препарата Арбидол (умифеновир) у пациентов с гриппом. Пациентов в группу с диагнозом гриппа включали на основании результатов ПЦР, а в отсутствие положительного ПЦР-анализа — на основании данных клинической картины заболевания, соответствии даты начала заболевания с информацией об эпидемической ситуации по заболеваемости гриппом в регионе, данных эпидемиологического анамнеза о заболевших гриппом в семье или по месту работы/учебы. Клиническими критериями, на основании которых предполагалось наличие у пациента диагноза гриппа, являлись наличие в анамнезе или в периоде терапии как минимум одного эпизода повышения температуры тела выше 38 °С в сочетании с кашлем и преобладанием на момент рандомизации большей выраженности симптомов, характеризующих интоксикацию (головная боль, миалгия, озноб, слабость), по сравнению катаральными симптомами (кашель, боль в горле, насморк/заложенность носа).

Статистический анализ. Статистическую обработку данных, полученных 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 χ^2 Фишера (угловое преобразование Фишера) [49].

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

Каждому пациенту сопоставляли вектор из 38 значений выраженности основных симптомов (кашель, боль в горле, насморк, головная боль, слабость, миалгия, озноб) в баллах (от 0 до 3) и в градусах Цельсия для симптома «температура тела».

Проводили оценку следующих критериев эффективности терапии.

1. Выраженность симптома/синдрома и тяжесть заболевания. Для оценки выраженности симптомов, синдромов (катарального и интоксикационного) или тяжести течения заболевания рассчитывали значение общей медианы для данного показателя. Доля пациентов в основной и контрольной группах с более легким проявлением симптома определялась как число пациентов, имеющих в каждый момент времени из наблюдаемого периода выраженность симптома меньше значения общей медианы. Оценку указанного показателя проводили в течение первых 3 сут от начала терапии, т.е. в то время, когда клинические проявления гриппа наиболее выражены и влияние терапии на выраженность наиболее значимо для пациента.

2. Время до разрешения всех симптомов заболевания. Определяли как период от момента начала терапии до момента, когда выраженность для каждого из 7 основных симптомов одновременно оказалась минимальной, т.е. 1 балл или менее, а температура тела была менее $37,2^\circ\text{C}$ с сохранением данного уровня выраженности симптомов и температуры тела в течение последующих 24 ч. Рассчитывали долю пациентов, у которых в определенный период времени от начала терапии наблюдалось снижение выраженности всех симптомов до минимального клинически значимого уровня.

3. Скорость элиминации вируса гриппа. При проведении оценки скорости элиминации вируса рассчитывали длительность периода до момента элиминации вируса и долю пациентов, у ко-

торых элиминация вируса наступила на 4-е сутки от начала терапии.

Результаты

К сентябрю 2014 г. в общей сложности в исследование включены 448 пациентов из 15 исследовательских центров Российской Федерации: Екатеринбург (62 пациента, 36 контактных лиц), Санкт-Петербург (60 пациентов, 27 контактных лиц), Пермь (40 пациентов, 4 контактных лица), Челябинск (33 пациента, 33 контактных лица), Рязань (27 пациентов, 16 контактных лиц), Архангельск (21 пациент, 20 контактных лиц), Новосибирск (16 пациентов, 13 контактных лиц), Ярославль (14 пациентов, 2 контактных лица), Саратов (9 пациентов, 4 контактных лица), Казань (8 пациентов), Уфа (3 пациента). Из 448 пациентов 293 включены в группу терапии.

Для оценки эффективности умифеновира при лечении гриппа в анализ промежуточных данных, полученных в клиническом исследовании АРБИТР, включены 119 пациентов, у которых заболевание, вызванное вирусом гриппа доказанно ($n=45$) или предположено (на основании клинической картины) ($n=74$). Распределение пациентов по группам, демографическая характеристика пациентов и клиническая картина заболевания на момент включения в исследование представлены в табл. 1. На момент включения в исследование достоверных различий между основной и контрольной группами по указанным параметрам не отмечено.

Таблица 1. Характеристика пациентов с гриппом на момент включения в исследование

Характеристика	Плацебо		Умифеновир 200 мг 4 раза в день, 5 дней	
	все пациенты с гриппом ($n=57$)	пациенты с лабораторно подтвержденным гриппом ($n=24$)	все пациенты с гриппом ($n=62$)	пациенты с лабораторно подтвержденным гриппом ($n=21$)
Возраст, годы				
Mean±SD	38,7±13,1	37,7±14,0	36,6±13,5	38,5±14,2
Me (Q ₁ ; Q ₃)	41,2 (26,7; 49,8)	34,4 (25,9; 49,9)	33,2 (24,2; 45,8)	35,5 (26,6; 51,1)
Min—max	18,5—65,0	18,5—65,0	18,2—65,1	18,2—65,1
Пол:				
мужчины, абс. (%)	21 (36,8)	10 (41,7)	24 (38,7)	8 (38,1)
женщины, абс. (%)	36 (63,2)**	14 (58,3)	38 (61,3)*	13 (61,9)
Тяжесть течения заболевания на момент начала терапии (сумма баллов выраженности всех симптомов), баллы				
Mean±SD	14,7±3,7	13,9±4,1	13,6±4,1	13,8±4,5
Me (Q ₁ ; Q ₃)	16,0 (12,0; 18,0)	14,5 (11,0; 17,0)	13,0 (11,0; 18,0)	14,0 (10,0; 18,0)
Min—max	4,0—21,0	4,0—21,0	6,0—21,0	6,0—20,0
Лихорадка на начало терапии пациентов, °C				
Mean±SD	38,4±0,6	38,2±0,6	38,3±0,5	38,1±0,6
Me (Q ₁ ; Q ₃)	38,5 (36,7; 39,9)	38,1 (37,7; 38,8)	38,3 (38,0; 38,7)	38,1 (37,8; 38,6)
Min—max	36,7—39,9	37,1—39,5	36,8—39,4	36,8—39,0
Сопутствующие заболевания, абс. (%):				
сердечно-сосудистые		9 (15,8)	8 (12,9)	
дыхательной системы		0	3 (4,8)	
неврологические		1 (1,8)	0	
прочие		13 (22,8)	13 (21)	

Примечание. Различия статистически значимы по сравнению с подгруппой мужчин одноименного столбца одноименной группы (* — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$) согласно угловому преобразованию Фишера (φ-критерий).

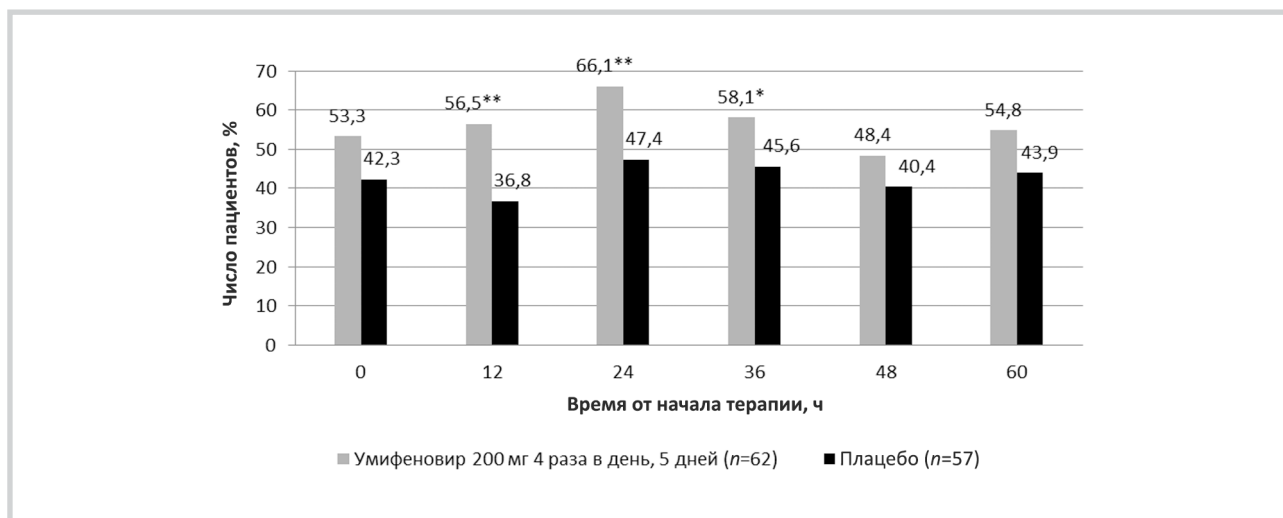


Рис. 1. Динамика тяжести течения заболевания у пациентов с гриппом (число пациентов с легким течением заболевания).

* — $p < 0,1$; ** — $p < 0,02$.

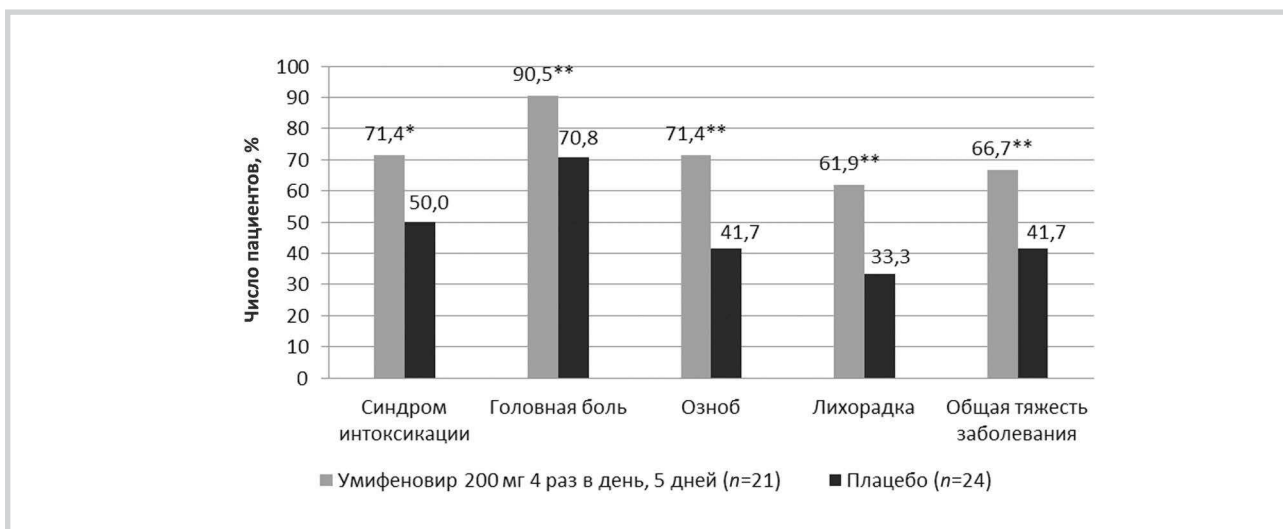


Рис. 2. Число пациентов с лабораторно подтвержденным гриппом, у которых через 36 ч от начала терапии отмечалось легкое течение заболевания и слабая выраженность основных симптомов интоксикации.

* — $p < 0,1$; ** — $p < 0,05$.

Влияние умифеновира на тяжесть течения заболевания.

На фоне терапии умифеновиром у пациентов с гриппом отмечалось быстрое облегчение течения заболевания в большем числе случаев (рис. 1). Уже к концу первых суток от начала терапии число пациентов с более легким течением заболевания в основной группе на 35% превышало аналогичный показатель в контрольной группе ($p < 0,001$) и указанные различия сохранялись в течение последующих суток терапии. Меньшая выраженность тяжести течения заболевания у большего числа больных гриппом в основной группе достигнута преимущественно за счет влияния терапии умифеновиром на выраженность синдрома интоксикации и в меньшей степени — проявлений катарального синдрома (табл. 2). Влияние умифеновира на тяжесть заболевания в целом и клинические проявления симптомов, характеризующих тяжесть интоксика-

ции, наиболее выражено в группе пациентов с лабораторно подтвержденным гриппом (табл. 3). В отсутствие достоверных различий по тяжести заболевания и выраженности основных симптомов и синдромов на момент начала терапии уже через 36 ч после начала лечения число пациентов, у которых отмечалось более легкое течение заболевания, в основной группе было на 37,5% больше, чем в контрольной ($p < 0,05$). По другим показателям наблюдалась аналогичная картина: через 36 ч от начала терапии число пациентов с меньшей выраженностью головной боли было больше на 21% ($p < 0,05$), озноба — на 42% ($p < 0,05$), лихорадки — на 46% и синдрома интоксикации — на 30% ($p < 0,1$) (см. табл. 3; рис. 2).

Влияние умифеновира на время разрешения всех симптомов. На фоне терапии умифеновиром у пациентов с гриппом отмечалось более быстрое разрешение всех сим-

Таблица 2. Тяжесть течения заболевания на фоне терапии умифеновиром у пациентов с гриппом

Критерий	Группа терапии	Число пациентов с более легким течением симптома/синдрома/заболевания в целом, %					
		0	12 ч	24 ч	36 ч	48 ч	60 ч
Катаральный синдром (кашель, боль в горле, насморк)	Умифеновир 200 мг 4 раза в день, 5 сут (n=62)	58,3	58,1	67,7*	69,4	62,9	66,1
	Плацебо (n=57)	56,9	52,6	54,4	64,9	56,1	66,7
Синдром интоксикации (головная боль, миалгия, озноб, слабость)	Умифеновир 200 мг 4 раза в день, 5 сут (n=62)	48,3	53,2#	40,3	54,8**	51,6	51,6***
	Плацебо (n=57)	38,5	28,1	29,8	36,8	43,7	29,8
Лихорадка	Умифеновир 200 мг 4 раза в день, 5 сут (n=62)	33,9	46,8*	40,3	43,6	37,1	46,8
	Плацебо (n=57)	40,4	33,3	38,6	36,8	31,6	43,9
Тяжесть заболевания	Умифеновир 200 мг 4 раза в день, 5 сут (n=62)	53,3	56,5**	66,1**	56,1*	48,4	54,8
	Плацебо (n=57)	42,3	36,8	47,4	45,6	40,4	43,9

Примечание. Здесь и в табл. 3: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,02$; *** — $p < 0,01$; # — $p < 0,0001$.

Таблица 3. Тяжесть течения заболевания и выраженность симптомов интоксикации у пациентов с лабораторно подтвержденным гриппом

Критерий	Группа терапии	Число пациентов с более легким течением симптома/синдрома/заболевания в целом, %					
		0	12 ч	24 ч	36 ч	48 ч	60 ч
Синдром интоксикации	Умифеновир 200 мг 4 раза в день, 5 сут (n=21)	61,9	66,7**	71,4*	71,4*	66,7	61,9**
	Плацебо (n=24)	61,9	41,7	50	50	54,4	33,3
Головная боль	Умифеновир 200 мг 4 раза в день, 5 сут (n=21)	61,9	76,2***	85,7**	90,5**	61,9	57,1
	Плацебо (n=24)	50	45,8	62,5	70,8	54,2	66,7
Озноб	Умифеновир 200 мг 4 раза в день, 5 сут (n=21)	61,9	66,7	71,4	71,4**	76,2	76,2
	Плацебо (n=24)	57,1	62,5	54,2	41,7	42,9	52,4
Лихорадка	Умифеновир 200 мг 4 раза в день, 5 сут (n=21)	55	52,4	66,7	61,9**	41,7	70,8
	Плацебо (n=24)	57,1	41,7	54,2	33,3	79,2	66,7
Общая тяжесть заболевания	Умифеновир 200 мг 4 раза в день, 5 сут (n=21)	47,6	47,6	66,7*	66,7**	52,4	52,4
	Плацебо (n=24)	47,6	33,3	45,8	41,7	37,5	41,7

птомов, что особенно заметно в первые 5 сут от начала терапии, т.е. в период терапии препаратом. В основной группе число пациентов, у которых отмечено разрешение всех симптомов гриппа, превышало аналогичный показатель в группе плацебо в 3,7, в 3,4 и в 1,8 раза через 48, 60 и 72 ч от начала терапии соответственно (рис. 3). Различия между группами наиболее выражено у пациентов с лабораторно подтвержденным гриппом, у которых на фоне терапии умифеновиром этот показатель через 60 ч от начала терапии превышал аналогичный в группе плацебо в 5,7 раза, а через 72 и 84 ч — в 3,2 раза ($p < 0,05$) (рис. 4). Кроме того, отмечалось достоверное влияние терапии умифеновиром на длительность периода разрешения всех симптомов, составляющих синдром интоксикации (головная боль, миалгия, озноб, слабость, лихорадка), различия между основной и контрольной группой составили 14,6 ч ($p < 0,05$).

Влияние умифеновира на скорость элиминации вируса гриппа. У пациентов с гриппом, получавших терапию умифеновиром, отмечалось сокращение периода выявления РНК вируса гриппа по сравнению с таковой у пациентов контрольной группы, на 17 ч (84,4 и 103,4 ч;

$p = 0,232$). При проведении анализа данных отдельно по сезонам 2011—2012, 2012—2013 и 2013—2014 гг., в течение которых проводилось исследование, установлено, что достоверные различия по скорости элиминации вируса в основной и контрольной группах получены для пациентов, включенных в исследование в сезоны 2011—2012 и 2012—2013 гг., и разница в длительности периодов выявления РНК вируса гриппа между основной и контрольной группой в указанные сезоны составила 44 ч (88 и 132 ч; $p < 0,05$). Кроме того, установлено, что на фоне терапии умифеновиром отмечается увеличение числа пациентов, у которых элиминация вируса гриппа достигнута к 4-м суткам от начала лечения (табл. 4). Так, вирус гриппа не определялся на 4-е сутки от начала терапии у 75% пациентов основной и у 47% контрольной групп ($p < 0,05$). Для пациентов, включенных в исследование во время сезонов 2011—2012 и 2012—2013 гг., данные различия между основной и контрольной группами составили 72,7 и 18,2% соответственно ($p < 0,01$).

Осложнения гриппа отмечались у 3,2% пациентов основной группы (2 случая бактериального бронхита) и у 7% пациентов контрольной группы (2 случая синусита, один

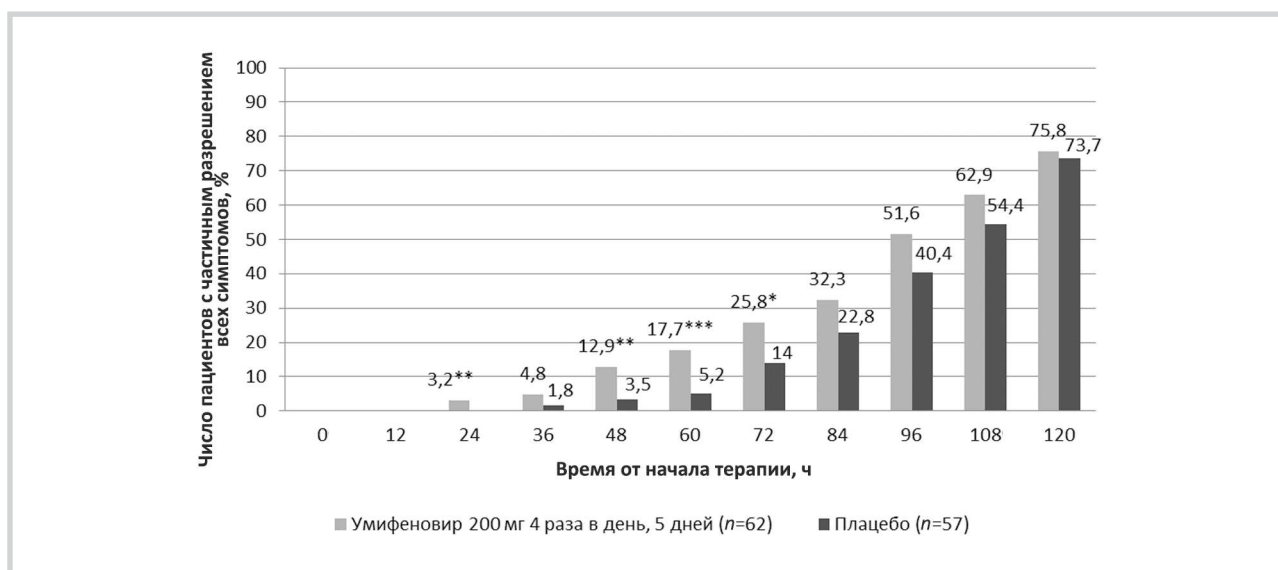


Рис. 3. Длительность проявления основных симптомов острого периода у пациентов с гриппом (с лабораторно подтвержденным гриппом и пациентов с клиническим диагнозом грипп, т.е. с отрицательными результатами ПЦР).

* — $p < 0,1$; ** — $p < 0,05$; *** — $p < 0,02$.

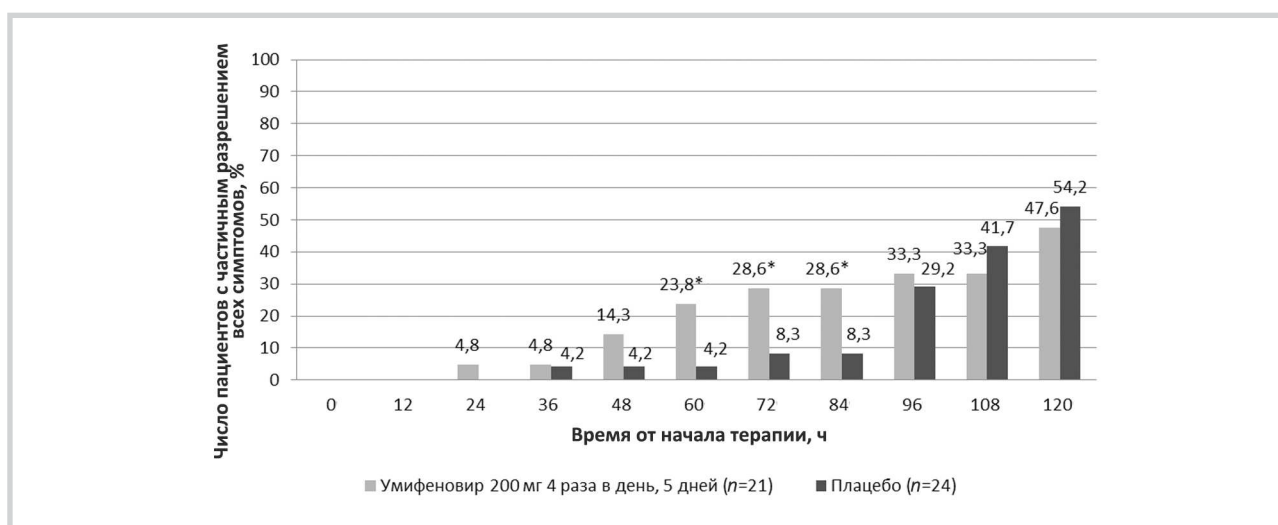


Рис. 4. Длительность проявления основных симптомов острого периода у пациентов с лабораторно подтвержденным гриппом А и В.

* — $p < 0,05$.

Таблица 4. Сроки элиминации вируса гриппа на фоне терапии умифеновиром

Группа	Число пациентов в группе	Число пациентов, у которых элиминация вируса достигнута на 4-е сутки от начала терапии, %
Умифеновир 200 мг 4 раза в день, 5 сут	16	75*
Плацебо	17	47

Примечание. * — $p < 0,05$.

случай бактериального бронхита и один случай пневмонии).

Отмечалась хорошая переносимость терапии. Частота побочных эффектов в основной группе составила 6,5%, в контрольной группе — 12,3%.

Обсуждение

Известно, что выраженность симптомов коррелирует со степенью вирусной нагрузки независимо от подтипа вируса гриппа, вызвавшего заболевание [50, 51]. Поэтому

применение препаратов, подавляющих репликацию вируса гриппа, снижает не только длительность, но и выраженность симптомов и тяжесть течения инфекционного заболевания. Это наблюдение также подтверждают данные, полученные нами в рамках клинического исследования АРБИТР. Установлено достоверное влияние умифеновира на скорость элиминации вируса, что, в частности, проявлялось снижением доли пациентов, у которых выявление РНК вируса сохранялось в течение 4 сут и более. Кроме того, эти данные наряду с многочисленными исследованиями по механизму действия препарата свидетельствуют о прямом специфическом для вируса действии умифеновира. В настоящее время данный факт нашел отражение в присвоении ВОЗ умифеновиру международного кода АТХ как препарату прямого противовирусного действия [52].

Применение препарата умифеновир в нашем исследовании у пациентов с гриппом облегчало тяжесть заболевания, уменьшало выраженность катарального и интоксикационного синдромов. Наиболее отчетливо это наблюда-

лось в течение первых 2–3 сут от начала терапии, в период разгара болезни, когда влияние на тяжесть течения и выраженность симптомов является одной из наиболее важных задач противовирусной терапии. Доказано, что применение умифеновира у пациентов с гриппом (включая пациентов с лабораторно подтвержденным гриппом) приводит к более быстрому разрешению всех симптомов в большинстве случаев в остром периоде заболевания.

Полученные данные чрезвычайно важны в понимании особенностей клинического применения препарата Арбидол (умифеновир) в условиях повседневной врачебной практики, объективной оценки противовирусного эффекта, воздействия на течение заболевания, а также безопасности приема препарата. Сбор и оценка таких данных необходимы в практике пострегистрационного применения препарата и поможет лучше понимать, какую динамику течения заболевания можно ожидать у пациентов, получающих курс этиотропной противовирусной терапии в условиях распространения современных штаммов вирусов гриппа и других ОРВИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. The world health report 2002 — Reducing Risks, Promoting Healthy Life. World Health Organization 2002: 186, 192.
2. Jefferson T., Di Pietrantonj C., Rivetti A. et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. Cochrane Database Syst Rev 2010; 7: CD001269.
3. Rothberg M.B., Haessler S.D., Brown R.B. Complications of viral influenza. Am J Med 2008; 121 (4): 258–264.
4. WHO Guidelines on the Use of Vaccines and Antivirals during Influenza Pandemics WHO/CDS/CSR/RMD/2004.8.
5. Fiore A.E., Shay D.K., Broder K. et al.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. MMWR Recomm Rep 2008; 57 (RR-7): 1–60.
6. Hayden F.G., Osterhaus A.D., Treanor J.J. et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. GG167 Influenza Study Group. N Engl J Med 1997; 337: 874–880.
7. Monto A.S., Fleming D.M., Henry D. et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections. J Infect Dis 1999; 180: 254–261.
8. Nicholson K.G., Aoki F.Y., Osterhaus A.D. et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. Lancet 2000; 355: 1845–1850.
9. Treanor J.J., Hayden F.G., Vrooman P.S. et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. JAMA 2000; 283: 1016–1024.
10. Whitley R.J., Hayden F.G., Reisinger K.S. et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 127–133.
11. Hedrick J.A., Barzilai A., Behre U. et al. Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 410–417.
12. Lalezari J., Campion K., Keene O. et al. Zanamivir for the treatment of influenza A and B infection in high-risk patients: a pooled analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2001; 161: 212–217.
13. Monto A.S., Webster A., Keene O. Randomized, placebo-controlled studies of inhaled zanamivir in the treatment of influenza A and B: pooled efficacy analysis. J Antimicrob Chemother 1999; 44 (Suppl B): 23–29.
14. MIST (Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists). Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. The MIST (Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists) Study Group. Lancet 1998; 352: 1877–1881.
15. Hayden F.G. Newer influenza antivirals, biotherapeutics and combinations. Influenza Other Respir Viruses 2013; 7 (Suppl 1): 63–75.
16. Глушков Р.Г., Фадеева Н.И., Ленева И.А. и др. Молекулярно-биологические особенности действия арбидола — нового противовирусного препарата. Хим-фарм журн 1992; 2: 8–15.
17. Leneva I.A., Russell R.J., Boriskin Y.S., Hay A.J. Characteristics of Arbidol-Resistant Mutants of Influenza Virus: Implications for the Mechanism of Anti-Influenza Action of Arbidol. Antiviral Res 2009; 81: 132–140.
18. Boriskin Y., Leneva I., Pecheur E., Polyak S. Arbidol: a broad-spectrum antiviral compound that blocks viral fusion. Curr Med Chem 2008; 15: 997–1005.
19. Delogu I., Pastorino B., Baronti C. et al. In vitro antiviral activity of arbidol against Chikungunya virus and characteristics of a selected resistant mutant. Antiviral Res 2011; 90 (3): 99–107.
20. Nasser Z.H., Swaminathan K., Müller P., Downard K.M. Inhibition of influenza hemagglutinin with the antiviral inhibitor arbidol using a proteomics based approach and mass spectrometry. Antiviral Res 2013; 100 (2): 399–406.
21. Brancato V., Peduto A., Wharton S. et al. Design of inhibitors of influenza virus membrane fusion: synthesis, structure-activity relationship and in vitro antiviral activity of a novel indole series. Antiviral Res 2013; 99 (2): 125–135.

22. Brooks M.J., Burtseva E.I., Ellery P.J. et al. Antiviral activity of arbidol, a broad-spectrum drug for use against respiratory viruses, varies according to test conditions. *J Med Virol* 2012; 84 (1): 170—181.
23. Shi L., Xiong H., He J. et al. Antiviral activity of arbidol against influenza A virus, respiratory syncytial virus, rhinovirus, coxsackie virus and adenovirus in vitro and in vivo. *Arch Virol* 2007; 152: 1447.
24. Ленева И.А., Федякина И.Т., Соколова М.В., Гуськова Т.А. Использование иммуноферментного анализа для изучения действия противовирусного препарата на репродукцию респираторно-синцитиального вируса. *Вопр вирусол* 2002; 2: 42—45.
25. Хамитов Р.А., Логинова С.Я., Шукина В.Н. и др. Противовирусная активность арбидола и его производных в отношении возбудителя ТОРС в культуре клеток. *Вопр вирусол* 2008; 53 (4): 9—13.
26. Бурцева Е.И., Шевченко Е.С., Белякова Н.В. и др. Мониторинг чувствительности выделенных в России эпидемических штаммов вирусов гриппа к этиотропным химиопрепаратам. *Вопр вирусол* 2009; 2: 24.
27. Ленева И.А., Федякина И.Т., Еропкин М.Ю. и др. Изучение противовирусной активности отечественных противогриппозных химиопрепаратов в культуре клеток и на модели животных. *Вопр вирусол* 2010; 3: 19—27.
28. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю. и др. Особенности эпидемии гриппа на отдельных территориях России в эпидемическом сезоне 2012—2013 гг. Доминирование штаммов вируса гриппа А (H1N1) PDM09 в странах Европы. *Вопр вирусол* 2014; 2: 5—10.
29. Бурцева Е.И., Шевченко Е.С., Белякова Н.В. и др. Мониторинг чувствительности выделенных в России эпидемических штаммов вирусов гриппа к этиотропным химиопрепаратам. *Вопр вирусол* 2009; 2: 24.
30. Малеев В.В., Селькова Е.П., Простяков И.В., Осипова Е.А. Фармакоэпидемиологическое исследование течения гриппа и других ОРВИ в сезоне 2010—11 гг. *Инфекц бол* 2012; 3: 15—23.
31. Малеев В.В., Кондратьева Т.В., Красникова Т.В. Эффективность фармакотерапии гриппа и других ОРВИ в период пандемии гриппа 2009—2010 гг. *Инфекц бол* 2010; 4: 62—65.
32. Селькова Е.П. Специфическая и неспецифическая профилактики гриппа и ОРВИ в условиях крупного промышленного предприятия. *Эпидемиол и вакцинопроф* 2009; 2: 46—49.
33. Белокриницкая Т.Е., Тарбаева Д.А., Трубицына А.Ю., Чарторижская Н.Н. Особенности течения свиного гриппа у погибших беременных и в случаях, едва не завершившихся летальным исходом. *Леч врач* 2013; 3: 1—6.
34. Белокриницкая Т.Е., Трубицына А.Ю., Тарбаева Д.А. Тяжелые формы гриппа у беременных: факторы риска, особенности клинического течения, профилактики. *Врач* 2012; 2: 32—36.
35. Баранова И.П., Свистунова Н.В. Сравнительное исследование эффективности антивирусных препаратов в комплексном лечении гриппа. *Инфекц бол* 2014; 2: 46—53.
36. Wang M.Z., Cai B.Q., Li L.Y. et al. Efficacy and safety of arbidol in treatment of naturally acquired influenza. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2004; 26 (3): 289—293.
37. Hong-bo L. I. U., Wen-xiu Q. U., Sheng-qi L. I. Multicenter randomized double blind parallel clinical trial of arbidol hydrochloride tablet. *Chinese J Clin Pharmacol* 2006; 6: 403—405.
38. Чешик С.Г., Вартамян Р.В. Оценка терапевтической эффективности Арбидола у детей младшего возраста с ОРВИ, протекающими с обструктивным ларингитом или обструктивным бронхитом. *Детские инфекции* 2005; 2: 34—38.
39. Осидак Л.В., Эрман Е.С., Головачева Е.Г. и др. Этиотропная терапия как средство профилактики госпитальных респираторных инфекций у часто болеющих детей. *Вопр практ педиатр* 2007; 2: 10—16.
40. Елкина Т.Н., Кондюрина Е.Г., Грибанова О.А. и др. Оптимизация терапии острых респираторных вирусных инфекций у часто болеющих детей. *Вопр практ педиатр* 2009; 6: 70—73.
41. Кокорева С.П., Сахарова Л.А., Курпина Н.П. Этиологическая характеристика и осложнения острых респираторных инфекций у детей. *Вопр совр педиатр* 2008; 1: 47—50.
42. Осидак Л.В., Головачева Е.Г., Дондурей Е.А. и др. Противовирусная терапия и профилактика острых респираторных инфекций. *Детские инфекции* 2012; 11: 16—23.
43. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В., Молочкова О.В., Булгакова В.А. Фармакоэпидемиологическое исследование течения гриппа и других ОРВИ в сезоне 2010/2011 гг. у детей в возрасте до 18 лет. *Детские инфекции* 2012; 11: 9—14.
44. Яковлев И.Б. Оценка эпидемиологической эффективности программы фармацевтической профилактики гриппа и ОРВИ «Антигрипп» в организованном детском коллективе. *Детские инфекции* 2012; 11: 24—26.
45. Кладова О.В. Профилактика и лечение частых респираторных заболеваний у детей с ослабленным иммунитетом. *Детские инфекции* 2012; 11: 26—31.
46. Крамарев С.А., Палатная Л.А., Литус В.И. Опыт применения арбидола при лечении и профилактики гриппа и ОРВИ у детей на Украине. *РМЖ* 2003; 21: 1050—1051.
47. Двойрин В.В., Клименков А.А. Методика контролируемых клинических испытаний. М: Медицина 1985; 143.
48. Friedman, Lawrence M., Furberg, Curt D., DeMets, David L. *Fundamentals of Clinical Trials*. 4th ed. XVIII. Springer 2010; 445.
49. Методы математической обработки в психологии. Под ред. Сидоренко Е.В. СПб: Речь 2003; 350.
50. Suess T., Remschmidt C., Schink S.B. et al. Comparison of shedding characteristics of seasonal influenza virus (sub)types and influenza A(H1N1)pdm09; Germany, 2007—2011. *PLoS One* 2012; 7 (12): e51653.
51. Carrat F., Vergu E., Ferguson N. et al. Time Lines of Infection and Disease in Human Influenza: A Review of Volunteer Challenge Studies. *Am J Epidemiol* 2008; 167 (7): 775—785.
52. ATC/DDD Classification WHO. *Drug Information* 2014; 28 (2): 209.

Поступила 11.11.2014