

Ерофеева М.К., Максакова В.Л., Позднякова М.Г., Никоноров И. Ю., Котова О.С., Амосова И.В.,¹ Таргонский С.Н.,¹ Усова С.В., ГУ НИИ гриппа РАМН (г. Санкт-Петербург)

¹Закрытое акционерное общество «Вектор-Медика» (п.Кольцово Новосибирской обл.)

Возможность применения препарата Инфагель для профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных заболеваний у взрослых

Ключевые слова: грипп, профилактика, индекс эффективности, интерферон

Борьба с гриппом не ослабевает, задача повышения эффективности и лечения не теряет актуальности. Разрабатываются новые средства защиты от гриппа и других ОРВИ – вакцины разных типов, противовирусные препараты, иммуностропные вещества природного и синтетического происхождения, совершенствуются способы их применения. В последние годы особое внимание уделяется неспецифической профилактике ОРВИ, связанной с повышением активности естественных механизмов противoinфекционной защиты, данных человеку самой природой. В работе продемонстрирован опыт местного применения препарата рекомбинантного альфа-2b интерферона – «Инфагель, гель для местного и наружного применения, 10000 МЕ/г» для экстренной профилактики гриппа и других ОРВИ у взрослых. Нанесении этого препарата на слизистую оболочку носовых ходов 2 раза в сутки с интервалом 12 ч в течение первой и третьей недель курса (на вторую неделю делается перерыв) оказалось эффективным у взрослых и выразилось в снижении частоты возникновения случаев гриппа и ОРВИ.

Грипп и многочисленные острые респираторные вирусные заболевания (ОРВИ) относятся к наиболее массовым и повсеместно распространенным вирусным инфекциям, которые заканчиваются частыми неблагоприятными исходами, ростом аллергизации населения, развитием вторичных иммунодефицитных состояний, большим экономическим ущербом. Грипп и ОРВИ ежегодно, по данным ВОЗ, поражает 25% населения земного шара. В России ежегодно регистрируется от 27,3 до 41,2 миллиона больных гриппом и другими респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), экономический ущерб от которых составил в эпидемический сезон 2004–2005 гг. более 50 млрд. рублей, что соответствует 75–86% потерь от всех инфекционных заболеваний.

Вспышки заболеваний, в первую очередь, поражают организованные коллективы (предприятия, учреждения, школы, детские сады) в условиях большой концентрации людей на ограниченном пространстве.

Борьба с гриппом не ослабевает, задача повышения эффективности и лечения не теряет актуальности. Разрабатываются новые средства защиты от гриппа и других ОРВИ – вакцины разных типов, противовирусные препараты, иммуностропные вещества природного и синтетического происхождения, совершенствуются способы их применения. Профилактика ОРВИ и гриппа достаточно сложна в связи с широкой циркуляцией многочисленных представителей респираторных вирусов, большим числом источников инфекции, легкостью реализации механизма передачи.

Проводимая специфическая профилактика не может в полной мере защитить население от ОРВИ и гриппа по ряду обстоятельств:

- ✓ специфическая профилактика рекомендуется только против гриппа, который в этиологической структуре ОРВИ в настоящее время занимает от 5 до 20%, оставшаяся же часть заболеваний вызывается другими респираторными вирусами, для которых препаратов специфической профилактики не разработано;
- ✓ не все люди отвечают полноценной выработкой антител на введение вакцины, так как, по официальным данным, около 50% населения России страдает иммунодефицитами различной этиологии. Именно поэтому в директивных документах Минздрава России предусматривается комплексная специфическая и неспецифическая профилактика гриппа и ОРВИ;
- ✓ большое количество людей имеют противопоказания для вакцинации;
- ✓ ежегодная вакцинация против гриппа одних и тех же людей нежелательна, поскольку увеличивается антигенная нагрузка на организм, что ведет к дополнительной аллергизации, а в ряде случаев даже к иммунодепрессии;
- ✓ вакцины против гриппа не могут использоваться в разгар эпидемии, так как необходимо время для выработки антител;
- ✓ экстренная индивидуальная профилактика (предупреждение заболевания при общении с больным) при помощи вакцин невозможна.

В этой связи, особое внимание заслуживают препараты интерферонов, низкомолекулярных белков глобулиновой природы, вырабатываемых

организмом в ответ на ряд неблагоприятных воздействий, в том числе и на вирусную инфекцию.

Из биологических свойств интерферонов следует указать на их активное участие совместно с другими цитокинами как в запуске и интенсификации механизмов специфического иммунитета, так и в самой ранней стимуляции неспецифических факторов защиты. Под действием интерферонов повышается эффективность иммунного распознавания антигенов и усиливаются фагоцитарная и цитолитическая функции иммунокомпетентных клеток, направленные на элиминацию возбудителя. Очень важна также функция коррекции иммунодефицита, развивающегося вследствие деятельности орто- и парамиксовирусов. Это позволяет рассматривать интерфероны как наиболее перспективное средство защиты от ОРВИ.

Отечественные и зарубежные инъекционные препараты рекомбинантного интерферона альфа-2 прочно вошли в арсенал средств лечения многих инфекционных, онкологических и других заболеваний человека. Но инъекционное введение связано с общеизвестными опасностями и рядом побочных эффектов: повышением температуры, ознобом, головной болью, чувством разбитости, иногда диспептическими расстройствами, лейко- и тромбоцитопенией.

Вместе с тем, клинический опыт показал, что при местном применении интерферона можно избежать побочных реакций и в то же время получить достаточно выраженный лечебный эффект.

Специалистами ЗАО «Вектор-Медика» разработана новая лекарственная форма рекомбинантного интерферона альфа-2 – «Инфагель, гель для местного и наружного применения, 10000 МЕ/г». Основным действующим веществом препарата является рекомбинантный интерферон-альфа. Препарат обладает свойствами, присущими всем препаратам интерферона, такими как противовирусное, иммуномодулирующее, антипролиферативное, опосредованное антибактериальное действие. Результаты ограниченных клинических исследований позволяют считать, что данный препарат эффективен при профилактике гриппа и ОРВИ.

Целью настоящего исследования является оценка профилактической эффективности и обоснование целесообразности применения Инфагеля в период эпидемии гриппа и сезонного подъема заболеваемости другими ОРВИ.

Материалы и методы

В клиническом исследовании участвовали здоровые лица в возрасте от 18 до 25 лет, имевшие контакт с больными гриппом или ОРВИ в межэпидемический или в эпидемический период по данным заболеваниям, не имеющие противопоказаний к профилактике гриппа препаратом Инфагель. Общее количество испытуемых составило 396 человек, рандомизированных в 2 группы. 1 группа (222 человека) получали препарат Инфагель, 2 раза в сутки. Гель наносили на слизистую носа (утром и вечером). При высыхании образовывалась пленка.

Курс составил 21 день – неделя дачи препарата, перерыв в течение 7 дней и затем – снова недельный курс профилактики. Препараты наносили под контролем медперсонала учреждения и сотрудников НИИ гриппа.

Весь период наблюдения за добровольцами включал 3 недельный курс профилактики и 4 недели после окончания профилактики – общий период наблюдения – 7 недель. Вторая группа, (174 человек), получали препарат плацебо аналогичным образом.

В случае заболевания, больных наблюдали до выздоровления, проводили лабораторное обследование заболевших в период наблюдения. У 22 человек были взяты пробы – мазки из носа для постановки реакции иммунофлюоресценции. Из всех обследованных у 2-х человек этиологическим агентом был вирус гриппа типа В, у 2-х – респираторно-синтициальный вирус (РС), и у одного заболевшего – аденовирус, у остальных результаты обследования были отрицательные. Из этого можно сделать вывод, что в наблюдаемом нами коллективе в период проведения исследования эпидемии гриппа не было, наблюдался лишь сезонный подъем заболеваемости ОРВИ.

Для проведения клинических исследований были использованы следующие препараты:

1. «Инфагель, гель для местного и наружного применения, 10000 МЕ/г. Активный компонент: интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2b, 10000 МЕ/г.
2. Плацебо – в состав плацебо входит алюминий (в виде гидроокиси) – 14 мг, поливиниловый спирт – 75 мг, вода очищенная – до 1 г.

Переносимость и безопасность препарата оценивали на основании учета субъективной оценки лиц, получавших профилактику, и данных клинического обследования. Опрос всех наблюдаемых о состоянии здоровья проводили один раз в неделю с регистрацией в дневнике наблюдений. При наличии жалоб на состояние здоровья проводили врачебный осмотр с регистрацией результатов в медицинской карте. При оценке безвредности препарата учитывали наличие головной боли, появление тошноты, рвоты, измеряли частоту сердечных сокращений, величину артериального давления, наличие местных реакций на препарат.

Эффективность профилактики гриппа и ОРВИ в группах наблюдения оценивали по следующим параметрам:

- ✓ количество заболевших гриппом и/или ОРВИ;
- ✓ форма и тяжесть течения заболевания;
- ✓ продолжительность заболевания;
- ✓ осложнения во время болезни;
- ✓ развитие аллергических реакций;
- ✓ выделение возбудителя у заболевших.

Все полученные в ходе исследования результаты подвергались статистической обработке с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В марте – апреле 2010 года (период проведения профилактического приема препарата Инфагель) в Санкт-Петербурге по данным Территориального Управления Роспотребнадзора было выделено: 3 вируса А(Н1N1)v, 3 вируса типа В, 14- ПГ 1, 3 типа, 17 аденовирусов и 19 вирусов – РС, т.е. в весенний период 2010 г. заболеваемость на территории СПб носила спорадический характер с возникновением отдельных вспышек ОРВИ, в основном в организованных коллективах.

Основным показателем безопасности считали отсутствие системной реакции на применение препарата. За весь период наблюдения (профилактический курс приема препарата и месяц после его окончания), при активном клиническом осмотре наблюдаемых лиц ответственным врачом, не было выявлено каких-либо побочных реакций со стороны различных органов и систем, а также не было зафиксировано развитие реакции в местах аппликации препарата (слизистая носа), что свидетельствует в пользу абсолютной безвредности и полной безопасности препарата Инфагель. Субъективных данных о непереносимости препарата, о побочных негативных, аллергических или каких-либо других нежелательных явлениях в дневниках наблюдения зафиксировано не было. Таким образом, при проведении профилактического курса гриппа и ОРВИ среди здоровых взрослых лиц препаратом Инфагель показана его полная безвредность и хорошая переносимость.

До начала приема препаратов показатели заболеваемости ОРВИ в обеих группах существенно не различались по тяжести и длительности течения заболеваний.

Анализ заболеваемости ОРВИ за весь период профилактики с 10 по 30 марта 2010 г., включающий 2 недели дачи препарата с недельным интервалом, показал, что в группе принимавших препарат заболело 11 человек гриппом и ОРВИ, что составило 4,9 % от всех наблюдаемых в этой группе, за аналогичный период среди получавших плацебо заболело по данным официальной документации так же 11 человек (6,3%) (таблица 1). Индекс эффективности (ИЭ) при этом составил 1,3, коэффициент защиты (КЗ) был равен 23,1%. Но при детальном рассмотрении частоты возникновений заболеваний в двух сравниваемых группах видно, что препарат начал проявлять свое защитное действие уже после первой недели применения препарата Инфагель – уже на второй неделе после применения препарата индекс эффективности был равен 2,5, при этом защищенными оказались 60,8 % лиц, получивших Инфагель (КЗ). В последующей за этой неделей, которая являлась 2-ой неделей применения препарата, так же отмечен достаточно хороший эффект – ИЭ составил 1,9, КЗ–47,4%.

В течение последующих 4-х недель после окончания применения препаратов показатель заболеваемости в группе получивших Инфагель составил 6,3, в контрольной группе – 10,9, соответственно, препарат Инфагель позволил снизить частоту заболеваний в 1,7 раза (ИЭ), КЗ равнялся 41,1%. За весь период наблюдения, с 10.03.2010 по 30.04.2010 г., который включает и период применения препарата, и месяц после окончания курса профилактики, в группе Инфагель заболело 25 человек (11,3%), в контрольной группе – 30 человек (17,2). ИЭ был равен 1,5, КЗ составил 33,3%. Количество случаев заболеваний после первой недели приема препарата и до конца наблюдения (с 17.03 по 30.04.2010) в группе получавших препарат Инфагель было в 1,8 раза меньше, чем в группе Инфагель (ИЭ, $p < 0,05$).

Таким образом, защитный эффект от применения препарата Инфагель держится на достаточно высоком уровне, как за весь период наблюдения, так и в течение месяца после окончания профилактики. Учитывая, что ОРВИ и грипп передаются воздушно-капельным путем, при профилактике данных заболеваний следует в пер-

Таблица 1. Заболеваемость ОРВИ у получавших и не получавших препарат Инфагель с профилактической целью (март-апрель 2010 г.)

Группа наблюдения		1-я неделя приема 10-16.03.2010	Перерыв 17-23.03.2010	2-я неделя приема 24-30.03.2010	Весь период профилактики 10-30.03.2010	После окончания 31.03- 30.04.2010	17.03-30.04.2010	24.03-30.04.2010	Весь период 10.03- 30.04.2010
Инфагель (n=222)	абс.	7	2	2	11	14	18	16	25
	Ha 100	3,1	0,9	0,9	4,9	6,3	8,1	7,2	11,3
	ИЭ	< 1,0	2,55	1,9	1,3	1,7	1,8*	1,8	1,5
	КЗ		60,8	47,4	23,1	41,1	44,4	44,4	33,3
Контроль (n=174)	абс.	4	4	3	11	19	26	22	30
	Ha 100	2,3	2,3	1,7	6,3	10,9	14,9	12,6	17,2

* $P < 0,05$

Таблица 2. Средняя длительность одного случая заболеваний среди получавших Инфагель и плацебо по периодам (март-апрель 2010 г.)

Группа	Численность наблюдаемых	Заболеваемость и средняя длительность одного случая по периодам (дни)					
		Прием (10-16.03. 2010)	Перерыв (17-23.03. 2010)	Прием (24-30.03. 2010)	Всего за курс приема (10-30.03. 2010)	Месяц после окончания приема (31.03- 30.04. 2010)	За весь период наблюдения (10.03-30.04. 2010)
Инфагель	222	7/70/ 10,0*	2/19/ 9,5	2/17/ 8,5	11/106/ 9,6	14/158/ 11,3	25/264/ 10,5
Плацебо	174	4/56/ 14,0	4/50/ 12,5	3/28/ 9,3	11/134 12,2	19/221/ 11,6	30/355/ 11,8

* число заболеваний/общее число дней нетрудоспособности/
средняя продолжительность одного случая

вую очередь защитить наружные, т.е. входные, участки респираторного тракта, для чего требуется использовать препараты для местного применения. Инфагель выгодно отличается от других препаратов интерферона для местного применения, используемых в настоящее время, способностью при высыхании образовывать пленку, которая позволяет препарату действовать более длительное время, а также создавать дополнительную защиту от проникновения вирусов.

Оценка длительности заболеваний ОРВИ и гриппом среди получавших и не получавших препарат Инфагель показала, что в основной группе за весь период профилактики (10–30.03.2010) средняя продолжительность одного случая заболевания составила 9,6, в группе плацебо – 12,2, т.е. препарат способствовал сокращению периода нетрудоспособности на 2,6 дня (таблица 2). Эта тенденция прослеживается и при анализе заболевае-

мости за весь период наблюдения – с 10.03 по 30.04.2010 г. За этот период отмечено сокращение длительности одного случая заболеваний на 1,3 дня. Таким образом, по этому показателю отчетливо видно положительное воздействие препарата на течение заболевания. Здесь, скорее всего, препарат проявил свои противовирусные и иммуномодулирующие свойства, благодаря чему способствовал купированию симптомов интоксикации и катаральных симптомов, и это приводило к более быстрому выздоровлению заболевших, принимавших Инфагель. Не менее важным показателем при оценке эффективности препаратов для защиты от гриппа и ОРВИ в эпидемический и неэпидемический период является наличие осложнений у заболевших (таблица 3). По литературным данным известно, что вирусная инфекция часто сопровождается присоединением бактериальной микрофлоры, что приводит к развитию осложнений в виде пневмонии, гайморитов, бронхитов и др. По этому показателю так же отчетливо прослеживается преимущество применения препарата Инфагель – рекомбинантного интерферона альфа-2 на всех этапах исследования – период профилактики, месяц после окончания дачи препарата и за весь период наблюдения. Общее количество случаев заболеваний, протекающих с осложнениями на всех этих этапах было значительно меньше среди принимавших Инфагель, чем в группе плацебо. За период профилактики в основной группе было зарегистрировано 4 случая осложнений (36,4%), в т.ч. – бронхит – 1, гайморит – 2, ангина – 1 случай, в группе плацебо – 6 случаев (54,6%), в т.ч. – пневмонии – 2, бронхит – 1, гайморит – 1, ангина – 2 случая, т.е. осложнения наблюдались в 1,5 раза чаще. Всего за весь период наблюдения среди принимавших Инфагель было отмечено 13 случаев осложнений (52,0%), в т.ч. – пневмонии – 2, бронхит – 2, гайморит – 5, синусит – 3, ангина – 1 случай, в контрольной группе было – 21 случай осложнений, что составило 70,0% от общего числа заболевших в этот период, в т.ч. – пневмонии – 4, бронхит – 7, гайморит – 8, ангина – 2 случая. Таким образом, при более детальном анализе осложненных случаев, обращает на себя внимание то, что развитие таких серьезных заболеваний, как пневмонии, бронхиты, гаймориты, связанных с присоединением бактериальной флоры на фоне вирусной инфекции, встречались гораздо чаще среди заболевших, не принимавших Инфагель (контрольная группа).

Заключение

Проведенные в марте – апреле 2010 года наблюдения по оценке эффективности и безопасности препарата «Инфагель, гель для местного и наружного применения, 10000 МЕ/г» для профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных заболеваний у взрослых, позволили получить данные, свидетельствующие о безвредности и безопасности препарата, хорошей его переносимости и доказанной эпидемиологической защите. Сравнительный анализ выявил, что по всем оцениваемым нами критериям – частота возникновения случаев ОРВИ, средняя длительность одного случая заболевания, развитие осложнений среди заболевших, препарат Инфагель показал свою профилактическую эффективность. Максимальный индекс эффективности (ИЭ) составил 1,8 ($P < 0,05$), в течение последующего после окончания профилактики

месяц ИЭ составил 1,7, за весь период наблюдения этот показатель был равен 1,5. Эти показатели коррелируют с полученными нами ранее данными о положительном воздействии препаратов рекомбинантных альфа 2-интерферонов, применяемых для профилактики гриппа и ОРВИ (2002, 2005 гг., при изучении профилактической эффективности Реаферон – ЕС-Липинта у взрослых и детей). Средняя длительность одного случая заболевания была короче во время профилактического курса на 2,6 дня среди получавших Инфагель, по сравнению с группой плацебо, а частота возникновения осложнений была реже в 1,5 раза в период профилактики. Этот эффект не был кратковременным, так как, за весь период наблюдения, который включал и месяц после окончания профилактического курса, количество осложнений было так же меньше (в 1,3 раза). Учитывая спорадический характер заболеваемости ОРВИ в этот период, можно сделать вывод о более высокой вероятной потенциальной эпидемиологической эффективности препарата в условиях развития более интенсивного эпидемического процесса.

Теоретические предпосылки, лабораторные исследования и клинические испытания, проведенные в марте – апреле 2010 года среди взрослых людей, находящихся в контакте с больными гриппом и ОРВИ позволяют считать, что оригинальный отечественный препарат Инфагель, обладающий противовирусным, иммуномодулирующим, антипролиферативным и опосредованно антибактериальным действием является активным средством борьбы с гриппом и ОРВИ и может быть хорошей альтернативой для защиты от гриппа и ОРЗ в эпидемический и неэпидемический период.

Таблица 3. Развитие осложнений среди получавших и не получавших Инфа-гель с целью профилактики гриппа и ОРВИ по периодам (март-апрель 2010 г)

Группа	Численность наблюдаемых	Вид осложнений, в т.ч.	Количество осложнения по периодам		
			Курс профилактики (10-30.03.10)	Месяц после окончания (31.03-30.04)	За весь период наблюдения (10.03-30.04.10)
Инфагель	222	пневмония	0	2	2
		бронхит	1	1	2
		гайморит	2	3	5
		синусит	0	3	3
		ангина	1	0	1
		Всего осложнений	4(36,4%)*	9(64,3%)*	13(52,0%)*
Плацебо	174	пневмония	2	2	4
		бронхит	1	6	7
		гайморит	1	7	8
		синусит	0	0	0
		ангина	2	0	2
		Всего осложнений	6(54,5%)*	15(73,6%)*	21(70,0%)*

*в скобках - процент осложнений от числа заболевших в этот период

Список используемой литературы находится в редакции