

**О. Я. Дзюблик., І. В. Дзюблик, Г. Б. Капітан, О. О. Мухін, Н. М. Недлінська, Л. В. Чечель,
Р. Є. Сухін, О. В. Обертинська, В. Я. Клягін, В. А. Ячник**
**КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕКА ЗАСТОСУВАННЯ ВІТАГЛУТАМУ В КОМПЛЕКСНОМУ
ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, ЗАГОСТРЕННЯ ЯКОЇ АСОЦІЙОВАНЕ
З ГОСТРОЮ РЕСПІРАТОРНОЮ ВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ**

*Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
Державна установа «Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України»*

Бронхіальна астма (БА) є одним із найпоширеніших хронічних захворювань органів дихання. На сьогодні на БА страждають близько 300 млн. чоловік у світі, що завдає значної матеріальної та соціальної шкоди, яка пов'язана не тільки з витратами на лікування, але й із втратою працездатності та інвалідністю хворих [1].

За даними чисельних клінічних досліджень встановлено, що тяжкий перебіг захворювання та значна кількість летальних випадків від загострення БА перш за все відбувається внаслідок неоптимального лікування або несвоєчасного та неадекватного надання медичної допомоги під час загострення хвороби. Разом із тим більшість пацієнтів з БА, які одержують адекватну базисну терапію, можуть контролювати перебіг захворювання та вести звичайний спосіб життя, як здорові люди [1, 2].

Серед багатьох внутрішніх та зовнішніх факторів, які сприяють розвитку БА та викликають її загострення, в останній час особливе значення приділяють респіраторній інфекції, зокрема вірусній, яку вважають одним з основних тригерів БА [3]. Зв'язок між гострою респіраторною вірусною інфекцією (ГРВІ) та загостренням БА встановлений за результатами багатьох епідеміологічних досліджень. Зокрема визначається пряма кореляція між сезонним підйомом рівня захворюваності на ГРВІ та частотою госпіталізації у зв'язку із загостренням БА. Найбільш яскраво це проявляється у дітей, але це також характерно й для дорослих [4].

Вірусна інфекція не тільки викликає загострення БА, але й значно ускладнює та пролонгує його перебіг. У хворих на БА із симптомами ГРВІ спостерігають більш виражені порушення вентиляційної функції легень та прояви лабораторних ознак запальної реакції. Виявлений безпосередній зв'язок між вірусною інфекцією та летальним наслідком загострення БА [5].

Незважаючи на доведену роль інфекційного процесу, зокрема вірусної етіології, в розвитку та перебігу БА [3–5], питання діагностики, лікування та профілактики вірус-індукованого загострення БА остаточно не вирішені [6]. Значною мірою це пов'язане з великою кількістю відомих респіраторних вірусів (більш 200 видів), труднощами їх верифікації, особливостями патогенезу вірусної інфекції (внутрішньоклітинна реплікація вірусів та необхідність проведення адекватного етіотропного лікування перш за все на початку захворювання), обмеженим арсеналом протівірусних препаратів з доведе-

ною клінічною ефективністю проти респіраторних збудників тощо [7]. Всі ці обставини пояснюють відсутність висвітлення в жодних міжнародних та національних рекомендаціях питань щодо діагностики та лікування вірус-індукованого загострення БА [1, 2].

На сьогодні, відповідно до рекомендацій національного та міжнародних консенсусів, основою обґрунтованого лікування хворих на БА та її загострення вважають використання лише протизапальних препаратів (перш за все інгаляційних кортикостероїдів) у поєднанні з бронхолітиками — інгаляційними β_2 -агоністами короткої або пролонгованої дії, теофілінами, модифікаторами лейкотриєнів тощо [1, 2]. При цьому об'єм лікувальних заходів визначається лише тяжкістю перебігу БА та її загострення без урахування етіологічних чинників. За наявності інфекційної етіології загострення БА такий підхід може знижувати ефективність лікування та обумовлювати значну ймовірність виникнення ускладнень. Це обумовлює пошук нових терапевтичних рішень щодо лікування хворих із інфекційним загостренням БА [6].

Сучасний підхід до лікування хворих на БА, загострення якої асоційоване з ГРВІ, на наш погляд повинен визначитися особливостями впливу вірусної інфекції на організм хворого. З одного боку, це супресивна дія на імунну систему, що сприяє приєднанню бактеріальної флори, з іншого — зниження резистентності організму в цілому. У зв'язку з цим у комплексну терапію нарівні з посиленою базисною терапією БА відповідно до ступеня тяжкості її перебігу (адекватні дози глюкокортикостероїдів, бронхолітиків, відхаркуючих засобів тощо) рекомендують включати протівірусні препарати, імуномодуючі та за наявності «мікст-інфекції» — антибактеріальні препарати [6].

Незважаючи на наявність нових високоефективних хіміопрепаратів з доведеною антибактеріальною та протівірусною активністю їх ефективність та безпека в лікуванні пацієнтів з інфекційним, зокрема вірус-індукованим, загостренням БА залишаються невизначеними [7]. Для оптимального використання цих препаратів необхідні сучасні локальні дані щодо спектру збудників та ролі окремих етіопатогенів у розвитку інфекційного загострення (ІЗ) БА, визначення його особливостей, ефективності та безпеки окремих хіміотерапевтичних засобів в комплексному лікуванні хворих на БА.

Мета дослідження — встановити спектр вірусних збудників загострення БА та вивчити ефективність та безпеку вітаглутаму в комплексному лікуванні хворих на БА, загострення якої асоційоване з ГРВІ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За єдиним протоколом відкритого порівняльного проспективного рандомізованого ІV фази дослідження обстежили 65 хворих на БА, загострення якої асоційоване з ГРВІ.

В дослідження включали хворих лише за умови їх добровільної згоди з метою та об'ємом запланованих обстежень, необхідністю призначення антиінфекційної терапії та можливим ризиком виникнення її побічних ефектів. В дослідження не включали хворих із тяжкою, декомпенсованою або нестабільною соматичною патологією, яка загрожувала життю хворого або погіршувала прогноз захворювання; які мали ускладнений перебіг основного захворювання у вигляді бактеріальної інфекції дихальних шляхів (пневмонія), що визначалася клінічно та/або лабораторно, які на початок спостереження приймали будь-які протівірусні (у т. ч. препарати інтерферону чи індуктори інтерферону) та/або антибактеріальні препарати; мали алергічну реакцію на досліджуваний препарат та якщо з моменту появи перших ознак ІЗ БА пройшло більше 10 діб.

Оцінку загального стану та клініко-інструментальних ознак загострення БА проводили на початку спостереження (візит 1) та через 2–3 дні (візит 2), на 7–10 (візит 3) і 20–22 день (візит 4) після його початку.

На візиті 1 та наступних етапах спостереження, за наявності клінічно значущих порушень, усім хворим виконували також клінічний аналіз крові і сечі, біохімічне дослідження крові (визначали рівень білірубину та креатиніну, активність трансаміназ), а також рентгенологічне обстеження (рентгенографія органів грудної клітки в 2-х проекціях) та електрокардіографію.

Для виявлення основних вірусних агентів інфекційного загострення БА усім хворим проводили вірусологічне дослідження біологічного матеріалу — змиви або мазки із слизової носової порожнини. Матеріал відбирали у найбільш ранні терміни, у більшості не пізніше 2 доби від початку захворювання.

У роботі використовували комплекс методичних підходів, що включали в себе сучасні експрес-методи індикації вірусів в клінічному матеріалі — прості/швидкі тести на основі імунохроматографічного аналізу (ІХА) та полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) з фіксацією результату або в реальному часі — *realtime-PCR* або з використанням агарозного гелю та забарвлення зразків ДНК бромідом етідію [8].

Для експрес-діагностики грипу А і В, аденовірусу та РС-вірусу використовували прості/швидкі тести „CITO TEST INFLUENZA A&B” (Фармаско, Україна) та „CERTEST RSV-ADENO RESP BLISER TEST” (SerTest, Іспанія). В основі їх дії покладено метод імунохроматографічного аналізу (ІХА) — специфічної взаємодії антигенів і антитіл на хроматографічній мембрані тесту після нанесення на неї досліджуваного зразка від хворого. Така взаємодія відбувається внаслідок дифузного переміщення індикаторного імуноного компоненту, забарвленого колоїдним золотом (КЗ), заздалегідь нанесеного на мембрану, та антигенів досліджуваного зразка після нанесення останнього на мембрану. Для візуального виявлення специфічної імуноної реакції в певній зоні-смугі хроматогра-

фічної мембрани попередньо жорстко сорбовані необхідні компоненти, які дозволяють сконцентрувати барвник у вигляді забарвленої смуги. Матеріалом для дослідження служили мазок з носу або змив носоглоткового секрету.

За допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) визначали наявність маркерів ДНК/РНК збудників: аденовірусу, бокавірусу, метапневмовірусу, коронавірусу, вірусу грипу А (субтипів Н1, Н3, Н5), вірусу грипу В, РС-вірусу А і В, риновірусу.

Основу медикаментозної терапії хворих із загостренням БА відповідно до рекомендацій, наведених у наказі МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. [2], складали протизапальні препарати (інгаляційні та системні глюкокортикостероїди) в поєднанні з бронхолітиками (β_2 -агоністи та холінолітики короткої або тривалої дії, ксантини, модифікатори лейкотриєнів). Об'єм терапевтичних заходів, шлях введення препаратів (інгаляційний, пероральний, парентеральний) та місце проведення лікування (амбулаторно, стаціонарно) визначали за ступенем тяжкості загострення та відповіддю на початковий етап терапії.

За наявності клінічних (лабораторних) ознак ІЗ БА до лікування приєднували протівірусну або антибактеріальну терапію, яка в усіх випадках була емпіричною. Вибір протівірусного препарату для кожного пацієнта вирішували на основі анамнестичних даних (тривалість загострення, наявність алергічних реакцій на певні групи ліків, супутня патологія та вірогідна побічна дія препарату, попередня антибіотикотерапія та ін.) та наявних даних щодо ймовірних збудників інфекційного процесу та рівня їх резистентності.

Для протівірусної терапії використовували протівірусний засіб системного застосування вітаглутам (імідазолілетанамід пентандінова кислота) (Інгавірин, Валента фармацевтика, Росія).

Вітаглутам — це новий протівірусний препарат, ефективний щодо вірусів грипу типів А (H_1N_1), А (H_3N_2), А (H_5N_1), В, а також аденовірусу. В експериментах *in vitro* та *in vivo* він ефективно пригнічує репродукцію та цитопатичну дію вірусів. Протівірусний механізм препарату полягає в інгібіції репродукції вірусу на етапі реплікації геномної РНК, що відбувається в ядрі інфікованої клітини, та затримки міграції заново синтезованого нуклеопротеїну (NP) вірусу із цитоплазми в ядро. Вітаглутам володіє також моделюючою дією на функціональну активність інтерферону: викликає підвищення вмісту інтерферону в крові до фізіологічної норми, стимулює й нормалізує знижену α -інтерферонпродукуючу здатність лейкоцитів крові, стимулює γ -інтерферонпродукуючу здатність лейкоцитів. Вітаглутам викликає також генерацію цитотоксичних лімфоцитів і підвищує вміст NK-T-клітин, які володіють високою кілерною активністю щодо трансформованих вірусами клітин. Протизапальна дія препарату обумовлена пригніченням продукції ключових прозапальних цитокинів — TNF- α , IL-1 β , IL-6 та зниженням активності мієлопероксидази [9].

Препарат швидко всмоктується та рівномірно розподіляється в органах і тканинах. Не метаболізується і виводиться з організму в незміненому вигляді кишківни-

ком (77,0 %) та нирками (23,0 %). Дані токсикологічних досліджень свідчать про низьку токсичність і високий профіль безпеки препарату (LD_{50} перевищує терапевтичну дозу більш ніж у 3000 разів). Встановлено, що препарат не має мутагенної та канцерогенної дії, не впливає на репродуктивну функцію, не має імуноотоксичних і алергізуючих властивостей, не чинить місцевої подразливої дії.

Із всіх включених у дослідження пацієнтів виділили 45 осіб, у яких термін проявів ГРВІ не перевищував 2-х діб. В залежності від об'єму терапевтичних заходів цих хворих розподілили на 2 групи. До складу 1-ї групи включили 25 хворих, у яких основу медикаментозної терапії складали протизапальні препарати (інгаляційні та системні глюкокортикостероїди) в поєднанні з бронхолітиками (β_2 -агоністи та холінолітики короткої або тривалої дії) та мукорегуляторні засоби. До складу 2-ї групи включили 20 хворих, яким додатково призначили протівірусний препарат системного застосування вітаглютам (Інгавірін) перорально у дозі 90 мг 1 раз на добу. Загальна тривалість протівірусної терапії становила 5 днів, в усіх випадках вона була емпіричною (призначалась до отримання результатів вірусологічного дослідження).

Клінічну ефективність терапії визначали за результатами аналізу комплексу клініко-функціональних та лабораторних показників з урахуванням критеріїв, які наведені в Європейському посібнику з клінічної оцінки антимікробних лікарських засобів [4]. Клінічно ефективним лікування вважали, якщо після завершення дослідження повністю зникли (одужання) або значно зменшувались (покращання) прояви симптомів та функціональних ознак загострення захворювання.

Безпеку терапії оцінювали за частотою виникнення небажаних явищ, їх тяжкістю та появою клінічно значущих змін показників лабораторних досліджень. Небажаним вважали будь-яке несприятливе явище (в тому числі клінічно значуще відхилення даних лабораторних досліджень), яке виникло у пацієнта під час проведення клінічного дослідження незалежно від того, пов'язано воно чи ні з прийомом даного досліджуваного препарату.

Робота виконана за кошти держбюджету.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Відповідно до наведених критеріїв у дослідження включили 65 хворих з ІЗ БА (60,0 % від усіх обстежених): 32 чоловіків (49,2 %) і 33 жінок (50,8 %) у віці 19–76 років (середній вік — $40,2 \pm 2,0$ років), яких обстежували та лікували в амбулаторних або стаціонарних умовах ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної Академії медичних наук України» (НІФП). Інтермітуючу БА діагностували у 10,8 % пацієнтів, персистуючу — у 89,2 % (легкий перебіг — у 29,3 % хворих, перебіг середньої тяжкості — у 46,6 %, тяжкий перебіг — у 24,1 %). За даними АСТ-тесту переважали пацієнти з частково контрольованим (у 61,5 % хворих) або неконтрольованим (у 21,5 %) перебігом БА до початку даного загострення. Повний контроль за перебігом БА визначили лише 16,9 % пацієнтів. За клініко-

функціональними та інструментальними ознаками тяжкості загострення БА легкий ступень тяжкості нинішнього загострення діагностували у 32,3 % хворих, середньої тяжкості — у 47,7 % та тяжкий — у 4,6 %.

За даними лабораторного обстеження 65 хворих у 34 ($52,3 \pm 6,2$) % ідентифікували вірусні збудники. За допомогою методу ПЛР ідентифікували 34 штами вірусів. Методом ІХА (швидкі тести „Influenza virus A+B”, „RS-virus+ Adenovirus”) виявили 6 штамів. Найбільшу етіологічну значущість серед вірусних збудників мав риновірус — у ($66,7 \pm 8,0$) % випадків. Значно рідше виявляли вірус грипу А і В — у ($8,8 \pm 4,9$) % випадків; респіраторно-синцитіальний вірус і метапневмовірус — у ($5,9 \pm 4,0$) % кожний та корона- і аденовірус — у ($2,9 \pm 2,9$) % кожний.

У хворих з ІЗ БА вірусні збудники виявляли переважно в зимово-весняний період: у грудні-лютому — у 32,4 % обстежених пацієнтів, у березні-травні — у 52,9 %, що в цілому збігалось із сезонністю захворювання на ГРВІ, обумовленими цими збудниками.

Частота виявлення вірусних збудників суттєво залежала від терміну обстеження хворих від початку загострення. У перші три дні загострення частота виявлення вірусних збудників становила ($76,5 \pm 7,3$) %; на 4 — 7 добу загострення — ($23,5 \pm 7,3$) %; на 8 добу й пізніше в жодного обстеженого хворого вірусний збудник не виявили.

При первинному огляді загальний стан оцінили як середньої тяжкості у 52,9 % пацієнтів 1-ї групи та у 60,0 % — 2-ї, у решти — як задовільний. У переважній більшості хворих (у 96,0 % в 1-й та у 90,0 % — 2-й) порушення свідомості та утруднення в спілкуванні були відсутні, відповідно лише у 4,0 % та 10,0 % хворих відзначали збудження та мовлення фразами. На обмеження звичайної активності мали скарги 27,7 % обстежених 1-ї групи та 25,0 % — 2-ї групи. Задишка при звичайному фізичному навантаженні була у 20,0 % пацієнтів обох груп, при незначному фізичному навантаженні — у 8,0 % хворих 1-ї групи та у 10,0 % — 2-ї, в стані спокою — у 5,0 % хворих 2-ї групи. У решти пацієнтів задишка була відсутня. Сильний кашель відзначали 16,0 % пацієнтів 1-ї групи та 30,0 % — 2-ї, помірний, як й незначний — у 40,0 % та 35,0 % хворих 1-ї та 2-ї груп, відповідно. У 40,0 % хворих 1-ї (у 35,0 % — 2-ї групи) кашель був сухий, у 40,0 % (у 45,0 %) мокротиння було слизовим та у 20,0 % в обох групах — слизово-гнійним, об'єм якого у 20,0 % (у 25,0 %) пацієнтів становив (30–50) мл/добу, у решти — до 30 мл/добу.

У хворих обох груп мали місце прояви ГРВІ: риніт (у 88,0 % хворих 1-ї групи та у 90,0 % — 2-ї), гіперемія м'якого піднебіння та задньої стінки зіву (у 84,0 та у 90,0 %), гіперемія кон'юнктив (у 84,0 та 90,0 %), головний біль (у 80,0 та у 90,0 %), рясне потовиділення (у 72,0 та у 65,0 %), біль у м'язах та суглобах (у 32,0 та у 70,0 %), загальна слабкість (у 72,0 та у 65,0 %), світлобоязнь (у 20,0 та у 25,0 %). У 4,0 % хворих 1-ї групи (у 20,0 % — 2-ї) температура тіла була вище 38° Таким чином у ($52,3 \pm 6,2$) % хворих на БА, загострення якої асоційоване з ГРВІ, ідентифікували вірусні збудники. Найбільшу етіологічну значущість серед вірусних збудників мав риновірус — у

(66,7 ± 8,0) % випадків. Значно рідше виявляли вірус грипу А і В — у (8,8 ± 4,9) % випадків; респіраторно-синцитіальний вірус і метапневмовірус — у (5,9 ± 4,0) % кожний та корона- і аденовірус — у (2,9 ± 2,9) % кожний. Застосування препарату з противірусною активністю вітаглутаму у комплексному лікуванні хворих із загостренням БА, асоційованим з ГРВІ, виявилось достатньо ефективним. Терапевтична ефективність полягала в скороченні (в середньому на 1–2 дні) періоду лихоманки, зменшенні проявів інтоксикації, катаральних явищ, а також зниженні кількості інфекційних ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* (2010) [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.ginasthma.org>.
2. *Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. „Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „Пульмонологія”* [Текст] — Київ : ТОВ „Велес”, 2007. — 148 с.
3. *Dulek Daniel, E. Viruses and asthma* [Text] / E. Daniel Dulek, R. Monroe Carell // Jr. *Biochimica et Biophysica Acta*. — 2011. — № 2. — P. 1–10.
4. *The role of respiratory viruses in the origin and exacerbations of asthma* [Text] / Nikolaos G. Papadopoulos [et al.] // *Current opinion in allergy and clinical immunology*. — 2003. — Vol. 3, № 1. — P. 39–44.
5. *Busse, W. W. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations* [Text] / William W. Busse, R. F. Lemanske, J. E. Gern // *The Lancet*. — 2010. — Vol. 376, № 9743. — P. 826–834.
6. *Мачарадзе, Д. Ш. Вирусы и астма: больше вопросов, чем ответов* [Текст] / Д. Ш. Мачарадзе // *Лечащий врач*. — 2009. — № 10. — С. 15–21.
7. *Ершов, Ф. И. Современные средства терапии наиболее распространенных вирусных инфекций* [Текст] / Ф. И. Ершов, Н. Н. Касьянова // *Consilium medicum*. — 2004. — № 1. — С. 51–57.
8. *Выявление респираторных вирусов человека в биологических образцах методом мультиплексной ПЦР* [Текст] / А. А. Никонова [и др.] // *Актуал. вопр. эпидемиол. инфекц. бол.* — 2006. — № 8. — С. 737–741.
9. *Эффективность и безопасность препарата Ингавирин® в лечении гриппа и других ОРВИ у взрослых* [Текст] / Л. В. Колобухина [и др.] // *Consilium Medicum*. — 2009. — № 11. — С. 1–6.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ВИТАГЛУТАМА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ОБОСТРЕНИЕ КОТОРОЙ АССОЦИИРОВАНО С ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

А. Я. Дзюблик, И. В. Дзюблик, Г. Б. Капитан, А. А. Мухин, Н. Н. Недлинская, Л. В. Чечель, Р. Е. Сухин, О. В. Обертинская, В. Я. Клягин, В. А. Ячник

Резюме

Исучена роль респираторных вирусов в возникновении инфекционного обострения бронхиальной астмы. Наибольшее значение среди вирусных возбудителей инфекционного обострения бронхиальной астмы имел риновирус — у (66,7 ± 8,0) %. Применение препарата с противовирусной активностью витаглутам в комплексном лечении больных бронхиальной астмы, обострение которой ассоциировалось с ОРВИ, оказался достаточно эффективным — сократился период лихорадки, уменьшились проявления интоксикации, снизилось количество инфекционных осложнений.

CLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF VITAGLUTAM IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH EXACERBATION OF BRONCHIAL ASTHMA, ASSOCIATED WITH ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTION

O. Ya. Dziublyk, I. V. Dziublyk, G. B. Kapitan, O. O. Mukhin, N. M. Nedlinska, L. V. Chechel, R. E. Sukhin, O. V. Obertinska, V. Ya. Kliagin, V. A. Iachnik

Summary

The role of respiratory viruses in the infectious exacerbation of asthma was studied. The most frequent viral pathogene was phino-virus — (66,7 ± 8,0) %. Use of the drug with antiviral activity vitaglutam in the complex treatment of patients with exacerbation of bronchial asthma associated with acute respiratory viral infection was quite effective: reduced the period of fever, decreased manifestations of toxicity, it reduced the number of infectious complications.