

5. Журавский С.Г. Гирудотерапия в оториноларингологии и сурдологии. Метод. рек. СПб., 2008; 12–13.
6. Задорова Е.В. Опыт применения гирудотерапии в лечении больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. Практическая и экспериментальная гирудология: итоги за десятилетие (1991-2001гг.) Матер. 7 научно - практич. конф. Ассоциации гирудологов в России и стран СНГ / Под ред. проф. И.П.Басковой, Л.: 2001; 76–77.
7. Зосимов, А.Н. Ходзицкая В.К., Черкасов С.А. Детская пульмонология. М.: Профессиональная медицина. 2008; 440–441.
8. Исаханян Г.С., Арутюнян В.М. Медицинские пиявки: их лечебное применение в терапевтической практике. Тер.арх. 1991; 63: 110–112.
9. Исаханян Г.С., Тумасян К.С., Барсегян З.Э. и др., Гирудотерапия и свертываемость крови. Кардиология. 1992; 32: 5: 79–81.
10. Коваленко Б.С., Белая Т.А., Меншиков А.А. Влияние гирудотерапии на некоторые показатели гемостаза и липидного обмена. Лечение медицинскими препаратами из них: Сб.ст. по матер. науч. конф. Ассоциации гирудологов 1992-1997 гг.М.: 1998: 19.

11. Ландышев Ю.С., Кравец Е.С., Ткачева С.И. и др. Эндобронхиальная лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния микрогемодикуляции и эндотелиальной активности микрососудов у больных бронхиальной астмой. Second International Scientific Teleconference "New Technology in Medicine" Saint-Petersburg, Russia, March 2005.

12. Маклакова Н.В. Возрастные особенности микрососудистой реактивности у больных бронхиальной астмой: автореф. дис...канд. мед. наук / ГОУ ВПО Астраханская государственная медицинская академия по здравоохранению и социальному развитию. 2010; 20.

13. Малявин А.Г. Респираторная медицинская реабилитация. М.: Практическая медицина. 2006; 76–77.

14. Нуржанова И.В. Анализ функционального состояния сосудистого эндотелия на фоне патогенетической терапии бронхиальной астмы: автореф. дис...канд. мед. наук. ГОУ ВПО Астраханская государственная медицинская академия по здравоохранению и социальному развитию. 2009.

## Современные подходы к химиотерапии ОРВИ и гриппа – некоторые аспекты проблемы

А.А.Шульдяков, В.И.Кузнецов, Е.П.Ляпина,  
Т.Д.Царева, И.Б.Гаврилова

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), включая грипп, составляют основную часть всей мировой инфекционной заболеваемости и, несмотря на огромное к ним внимание, продолжают являться нерешенной проблемой. Эпидемии гриппа остаются непредсказуемыми, а время их возникновения и структура очередного штамма вируса практически непрогнозируемы. Больше всего от гриппа страдают дети и пожилые люди, а также хронические больные. Вместе с тем, как показала вспышка, обусловленная пандемическим вирусом A/California/04/2009 (H1N1), группой риска могут стать и лица среднего возраста, а также отдельные специфические контингенты: беременные, лица с рядом сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, ожирение и т.д.). Характеризуя эпидемиологическую ситуацию в мире и России, необходимо иметь в виду, что данные заболеваемости обычно являются заниженными, это, в первую очередь, связано с низкой обращаемостью населения за медицинской помощью. На самом деле в период подъема заболеваемости простудные заболевания в той или иной форме переносят подавляющая часть населения, особенно его активная составляющая.

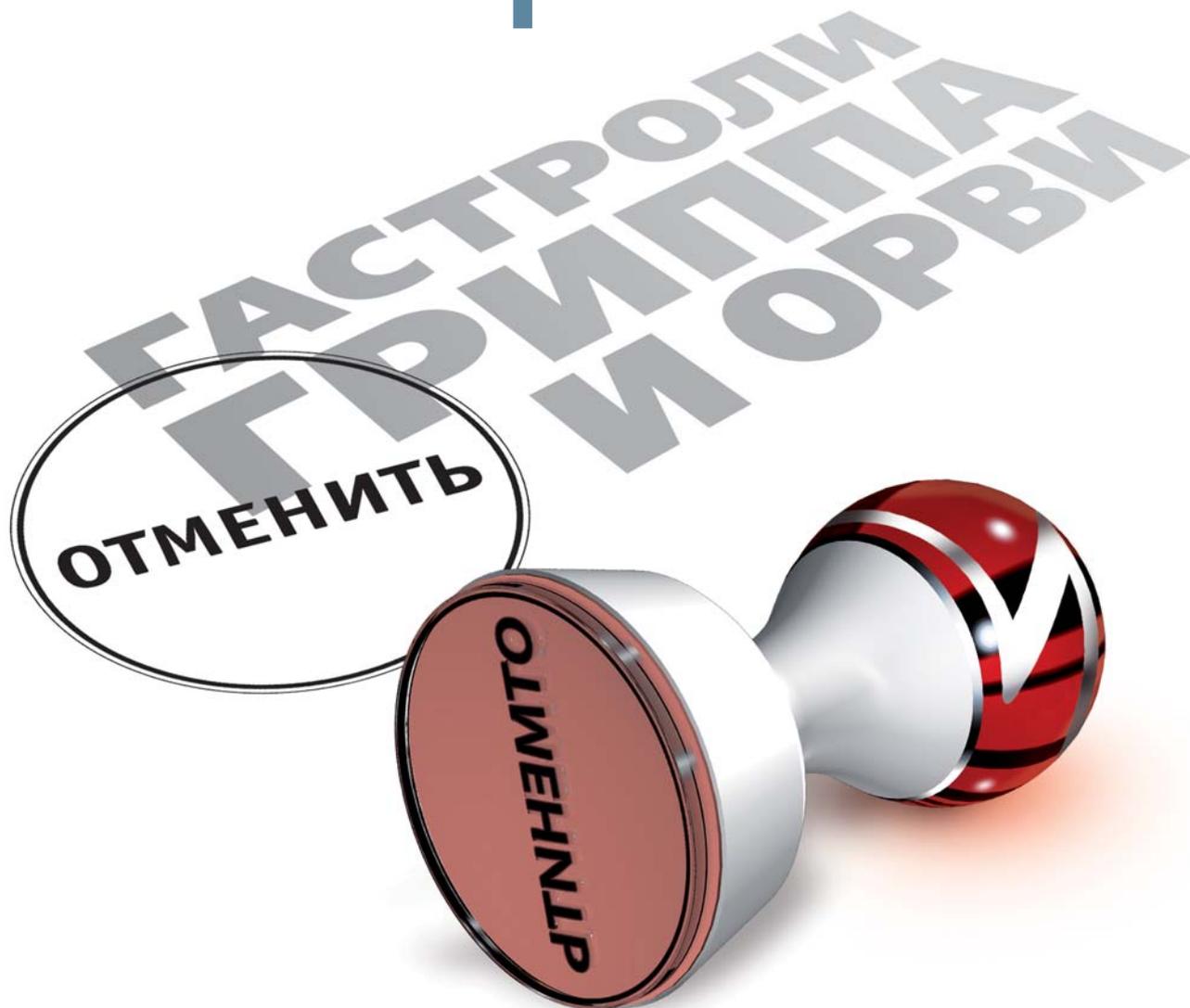
По данным ВОЗ, в 6% случаев грипп является причиной летальных исходов, около 60% случаев смерти связано с вирус-ассоциированными респираторными болезнями. Непосредственной причиной смерти обычно является развитие на фоне вирусной

респираторной инфекции тяжелых осложнений, таких как пневмония, бронхиты, синуситы, отиты, энцефалопатия, бронхиальная астма. Во время эпидемий гриппа смертность от соматических (неинфекционных) заболеваний существенно повышается, причем до 50% избыточной смертности приходится на сердечно-сосудистые заболевания и 15–20% на болезни легких и злокачественные новообразования. Особое место среди осложнений занимает так называемый синдром постлевирусной астении, который может развиваться у 65% больных в течение 1 месяца от начала инфекции.

Низкая эффективность современных методов борьбы с гриппом и ОРВИ обусловлена целым рядом причин: убиквитарность, скорость распространения, массовость поражения; высокая контагиозность вирусов и чувствительность макроорганизма к инфицированию; полиэтиологичность возбудителей и смешанный характер инфекций; уникальная изменчивость антигенных свойств вирусов, особенно гриппа; быстро развивающаяся резистентность к препаратам; развитие вторичного иммунодефицита; узкая специфичность действия большинства этиотропных лекарственных препаратов и нерациональная фармакотерапия.

В структуре мер, направленных на улучшение ситуации по ОРВИ и гриппу, одно из важнейших составляющих – это рациональная фармакотерапия и профилактика, которая подразумевает комплексный и системный подход с учетом периода эпидемии. На первом, предэпидемическом этапе особую значимость приобретает комплекс санитарно-оздоровительных мероприятий, средства специфической профилактики (вакцинация) и применение препаратов, повышающих неспецифическую резистентность организма (иммунокорректоры, адаптогены, поливитамины). Во время эпидемического подъема заболеваемости ведущую роль начинают играть этиотропные препараты, которые становятся средствами первой линии защиты и обладают прямым и ингибирующим действием на репродукцию вирусов. Основными требованиями, которые предъявляются к данным средствам являются: широкий спектр противовирусной активности, низкая токсичность, хорошее проникновение в мозговую ткань, отсутствие отрицательного влияния на иммунитет; подавление размножения вируса, сочетаемость с другими лекарственными средствами, до-

# Ингавирин®



## Инновационный противовирусный препарат

- Оказывает прямое противовирусное действие в отношении вирусов гриппа и ОРВИ
- Сокращает продолжительность и уменьшает выраженность симптомов гриппа и ОРВИ
- Снижает риск развития осложнений и рецидивов
- Обладает высоким профилем безопасности
- Обеспечивает максимальную комплаентность (1 капсула \ 1 раз в сутки, 5 дней)



Рег. удостоверение ЛСР-006330/08



Производитель: ОАО «Валента Фармацевтика»  
141101, Шелково-1, Московская область, ул. Фабричная, 2  
Тел.: (495) 933-60-80. Факс: (495) 933-48-63

[www.ingavirin.ru](http://www.ingavirin.ru)

ступность, удобные формы применения, высокая комплаентность. Также большое значение имеет и обоснованное использование иммунокорректирующих средств, особенно индукторов интерферона. При появлении типичных симптомов гриппа или ОРВИ, уже в первые 24–48 ч необходимо использовать средства, предназначенные для интенсивной терапии (химиопрепараты и индукторы интерферона) наряду с симптоматической терапией (противокашлевые, жаропонижающие, бронхолитические, антигистаминные препараты).

Останавливаясь на этиотропных средствах для лечения ОРВИ и гриппа необходимо отметить, что имеется целый ряд средств, которые потенциально действуют на различные этапы взаимодействия вируса и клетки: часть из них подавляет внеклеточные вирионы, другие препятствуют проникновению вируса внутрь клетки, третьи ингибируют процессы репликации, сборки вирусов на различных этапах и выход вируса из клетки. Вместе с тем, круг препаратов, с реальной и достаточной противовирусной активностью, отвечающий вышеуказанным требованиям, прошедший многоцентровые клинические исследования и рекомендованный во всем мире к практическому применению крайне ограничен. К данным препаратам относятся ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир), блокаторы  $M_2$ -белка гриппа А (амантадин, римантадин) и новый препарат Ингавирин®.

Одно из больших достижений в области фармакотерапии гриппа – это создание таких препаратов, как осельтамивир и занамивир. Оба препарата блокируют ключевой фермент репликации вирусов гриппа А и В-нейраминидазу. При ингибировании данного фермента нарушается способность вируса проникать в здоровые клетки, нарушается выход вирионов из инфицированной клетки, что приводит к ограничению распространения инфекции в организме. Препараты характеризуются системностью действия, относительно медленным формированием резистентности, их применение резко снижает развитие вторичных бактериальных осложнений.

С конца 60-х годов XX века известны такие химиопрепараты как римантадин (мидантан) и амантадин. В педиатрической практике применяется римантадин в сиропе со специальным матричным носителем, усиливающим противовоспалительное действие ри-

мантадина и снижающим его токсичность (альгирем). Римантадин используется как для профилактики, так и для лечения гриппа А в период эпидемий у взрослых и детей от 2-х лет и старше. Противовирусный эффект римантадина реализуется путем ингибирования синтеза М-белка вируса гриппа, при этом нарушается процесс репродукции и сборки полноценных вирионов. Опыт массового применения в течение последних 20 лет показал его эффективность, особенно при раннем назначении в первые дни заболевания. Тем не менее, высокая токсичность и быстрое развитие устойчивости вирусов к римантадину существенно ограничивают его применение.

Известный российский препарат Арбидол® (подавляет слияние липидной оболочки вируса с мембранами эндосом) показал меньшую противовирусную эффективность в отношении вируса гриппа в эксперименте, вместе с тем, он обладает иммуномодулирующими потенциальными.

Необходимо отметить, что ингибиторы нейраминидазы и блокаторы  $M_2$ -белка имеют узкий спектр действия и проявляют противовирусное действие только в отношении вирусов гриппа (или даже отдельных видов гриппа). И ингибиторы нейраминидазы, и амантадин применяются для профилактики и лечения уже более 20–40 лет. Особенности механизмов противовирусной активности данных препаратов, наряду с длительным периодом использования, обуславливают формирование резистентности вирусов гриппа к данным средствам, и при их назначении необходимо всегда учитывать актуальный циркулирующий штамм вируса и его устойчивость к противовирусным медикаментам.

Создание новых средств для лечения гриппа крайне важная и сложная задача современной медицины. В свете этого крайне важным, особенно с учетом последней пандемии гриппа, является появление на рынке противовирусного препарата Ингавирин®, активного в отношении вирусов, вызывающих ОРВИ, таких как грипп А, В, парагрипп, аденовирус и респираторно-синцициальный вирус, который является синтетическим аналогом эндогенного псевдопептида, выделенного из тканей морского моллюска *Aplysia californica*. Механизм противовирусного действия Ингавирина® заключается в нарушении конформационного созревания и задержки миграции синтезированного нуклеокапсидного белка вируса гриппа

## Информация о препарате

**ИНГАВИРИН® (ОАО «Валента Фарм»)**  
Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты  
Капсулы 30 мг, 90 мг

**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА**

Противовирусное средство. Противовоспалительное средство.

**ФАРМАКОДИНАМИКА**

Оказывает противовирусное действие, эффективен в отношении вирусов гриппа типов А и В, аденовирусной инфекции. В эксперименте *in vitro* и *in vivo* эффективно подавляет репродукцию и цитопатическое действие вирусов гриппа типов А и В, аденовирусов. Противовирусный механизм действия – подавление репродукции вируса на этапе ядерной фазы, задержка миграции вновь синтезированного NP вируса из цитоплазмы в ядро. Оказывает модулирующее действие на функциональную активность системы интерферона: вызывает повышение содержания интерферона в крови до физиологической нормы, стимулирует и нормализует сниженную  $\alpha$ -интерферон продуцирующую способность лейкоцитов крови, стимулирует  $\gamma$ -интерферон продуцирующую способность лейкоцитов. Вызывает генерацию цитотоксических лимфоцитов и повышает содержание НК-Т клеток, обладающих высокой киллерной активностью по отношению к трансформированным вирусами клеткам и выраженной

противовирусной активностью. Противовоспалительное действие обусловлено подавлением продукции ключевых провоспалительных цитокинов, снижением активности миелопероксидазы. Терапевтическая эффективность при гриппе проявляется в укорочении периода лихорадки, уменьшении интоксикации (головная боль, слабость, головокружение), катаральных явлений, снижении числа осложнений и продолжительности заболевания в целом.

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Лечение гриппа. При необходимости сочетать с приемом симптоматических средств.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

Внутри независимо от приема пищи. По 90 мг 1 раз в день, 5 дней. Прием препарата начинают с момента появления первых симптомов заболевания, не позднее 36 ч от начала болезни.

**Другие разделы** – см. в Инструкции по применению.

из цитоплазмы в ядро. К настоящему времени завершен весь необходимый цикл исследований, предвещающий появление лекарственного средства на рынке. Так, результаты экспериментального изучения противовирусной активности Ингавирина® в отношении вирусов гриппа А и В в культуре клеток и на лабораторных животных свидетельствуют о высокой лечебной и профилактической эффективности препарата при экспериментальной гриппозной инфекции белых мышей, вызванной вирусом А(Н3N2), А(Н1N1sw1), А(Н5N1) и В.

Особенно важными представляются результаты, полученные при оценке эффективности Ингавирина® в отношении возбудителей аденовирусной инфекции. Подавление репродукции аденовируса в культуре клеток открывает дальнейшие перспективы для практического использования препарата после проведения необходимых исследований.

В эксперименте проведено изучение хронической и специфической токсичности субстанции Ингавирина®. Результаты показали, что активное вещество Ингавирина® не обладает токсическим эффектом, канцерогенным и мутагенным действием. При доклиническом изучении субхронической токсичности лекарственной формы Ингавирина® на кроликах не отмечено каких-либо изменений в поведении и общем состоянии животных, не выявлено патологических изменений гематологических и биохимических показателей, в структуре внутренних органов, местно-раздражающее действие отсутствовало.

При изучении интерферонового статуса у добровольцев показано, что Ингавирин® обуславливает повышение содержания интерферона в крови до физиологической нормы, стимулирует и нормализует сниженную  $\alpha$ -интерферон продуцирующую способность лейкоцитов крови, стимулирует  $\gamma$ -интерферон продуцирующую способность лейкоцитов. Вызывает генерацию цитотоксических лимфоцитов и повышает содержание NK-Т клеток, обладающих высокой киллерной активностью по отношению к трансформированным вирусом клеткам и выраженной противовирусной активностью.

Безопасность и переносимость препарата изучена в первой фазе клинических исследований у 15 здоровых добровольцев при однократном приеме препарата Ингавирин® в дозе 90 мг. Значимых нежелательных явлений в течение первых суток и в отдаленный период после приема препарата не отмечалось.

К настоящему времени накоплен значительный опыт использования Ингавирина® для лечения гриппа, обусловленного штаммами, соответствующими эпидемической ситуации 2008–2010 гг. (грипп А подтип Н1N1 (сезонный), Н3N2, грипп В и др.). На большом клиническом материале показано, что применение Ингавирина® в ранние сроки инфекции (первые 24–36 ч) приводит к достоверному уменьшению продолжительности лихорадочного периода, снижению выраженности симптомов интоксикации, признаков поражения верхних дыхательных путей по сравнению с плацебо. Также важным представляется предотвращение развития бактериальных осложнений, требующих назначения антибактериальных средств. С учетом отсутствия нежелательных явлений, аллергических реакций и изменений в параметрах лабораторных и функциональных тестов безопасности, данные позитивные эффекты открывают широкие перспективы для практического применения препарата.

Существенным преимуществом Ингавирина® в сравнении с ингибиторами нейраминидазы является его более высокая комплаентность (препарат

принимается перорально однократно в сутки). Нелзя, конечно, забывать и о медико-экономических аспектах использования лекарственных средств, и в этом отношении превосходство Ингавирина® над ингибиторами нейраминидазы неоспоримо.

С апреля 2009 г. человечество вплотную столкнулось с развитием эпидемии гриппа, обусловленной «мексиканским» (раннее название) подтипом Н1N1 вируса гриппа. Данный штамм, впоследствии обозначенный как А/Н1N1/California/04/2009, является реассортантным, его ключевыми отличиями от возбудителей сезонного гриппа А/Н1N1 важными для практической медицины и общественного здравоохранения является: склонность к пандемическому распространению, относительно более высокая летальность особенно среди специфических контингентов больных (беременные, пациенты с ожирением, диабетом и т.д.), возраст пораженных (преимущественно лица от 20 до 50 лет), резистентность к римантадину, амантадину и отсутствие эффективной вакцины на период до осени 2009 г. Новая эпидемия актуализировала исследования в области гриппа, в том числе и эффективности Ингавирина® в отношении данной разновидности гриппозной инфекции. Клинические работы предваралялись оценкой ингибирующих потенций препарата в отношении цитопатической активности нового штамма вируса, которая показала высокую ингибирующую способность Ингавирина® в отношении гриппа А/Н1N1/California/04/2009. В осенне-зимний период в России на фоне развивающейся эпидемии проводились масштабные многоцентровые исследования эффективности Ингавирина® для лечения гриппа, обусловленного пандемическим штаммом, участие в которых принимал и коллектив кафедры инфекционных болезней Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского. Нами диагностировано (ПЦР) и пролечено 30 больных с подтвержденным гриппом А/Н1N1/California/04/2009. В настоящее время проводится аналитическая работа по оценке эффективности Ингавирина® по результатам многоцентрового исследования, вместе с тем, имеющиеся наблюдения свидетельствуют о хороших перспективах данного средства для лечения гриппа.

**Клинический пример.** Больной К., 22 года заболел вечером 28.11.2009 г. За 2 сут до начала болезни имел контакт с больным ОРВИ. Начало болезни острое, с ознобом и повышением температуры до 38,90°C. Отмечались боли в костях, мышцах, суставах, кашель и скудное слизистое отделяемое из носа. 29.11.2009 г. утром госпитализирован в инфекционное отделение МУЗ «Городская клиническая больница № 10» г. Саратова. При поступлении состояние средней тяжести, температура 39,10°C, выраженная слабость, боли в мышцах, головная боль, тошнота, сухой кашель, заложенность носа с незначительным серозным отделяемым. Выявлена инъекция сосудов склер, гиперемия конъюнктив, миндалины, задней стенки глотки, зернистость на мягком небе. Частота дыхательных движений 19 в минуту. В легких дыхание жесткое, хрипы не прослушивались. Перкуторно - без особенностей. Тоны сердца приглушены, артериальное давление 110 и 70 мм рт. ст., пульс - 98 ударов в минуту, ритмичный. На рентгенограмме органов грудной клетки зафиксировано равномерное усиление сосудистого рисунка, корни легких не расширены, структурные. В общем анализе крови нормоцитоз, незначительный относительный лимфоцитоз.

Диагноз - грипп А/Н1N1/California/04/2009- SW подтвержден 29.11.2009 г. методом ПЦР с назального смыва.

29.11.2009 г. назначен Ингавирин® по 90 мг 1 раз в сутки курсом на 5 дней. Через 24 ч от начала лечения температура снизилась до субфебрильной, головная боль, боли в костях и мышцах практически исчезли. Слабость значительно уменьшилась. Заложенность носа и кашель на 3-и сутки лечения исчезли. Утром 02.12.2009 г. по окончании лекарственной терапии жалоб на состояние здоровья больной не предъявлял. Развития осложнений не отмечено и больной выписан на 6-е сутки пребывания в стационаре в удовлетворительном состоянии.

Заключая краткий анализ химиотерапевтических средств, используемых для лечения ОРВИ и гриппа,

необходимо отметить, что, на наш взгляд, эффективная стратегия по борьбе с ОРВИ и гриппом предполагает комплексный подход к проблеме с использованием вакцинации для выработки специфического иммунитета, индукторов интерферона для мобилизации неспецифической системы защиты и, наконец, этиотропных химиопрепаратов для завершения процесса ингибирования репликации вируса с учетом актуальных штаммов вируса и их резистентности, а также медико-экономических составляющих.

## Витамины группы В в лечении болевых синдромов

А.Б.Данилов

Кафедра нервных болезней ФППОВ, ММА  
им. И.М. Сеченова

Витамины группы В традиционно используются в лечении неврологических больных. При этом не всегда ясно с какой конкретной целью они назначаются и какой эффект от лечения предполагается получить. Наиболее понятным является назначение витаминов при витаминodefицитных состояниях. Однако интерес к более широкому назначению витаминов группы В пришел из практики. Оказалось, что они способны уменьшить боль. С 1950-х годов их стали рассматривать и использовать как анальгетики [1, 7, 8, 13]. В настоящее время опубликовано более 100 исследований, показавших клиническое улучшение при применении витаминов группы В у пациентов с болевыми синдромами [1, 5, 7, 8, 15, 18, 25, 29].

Хорошо известно, что витамины группы В являются нейротропными и существенным образом влияют на процессы в нервной системе, но никогда раньше витамины всерьез не рассматривались как препараты, способные уменьшить боль. Особенно популярны инъекции как отдельных витаминов (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>), так и их комбинаций. Клинический опыт показывает, что парентеральное использование тиамина (В<sub>1</sub>), пиридоксина (В<sub>6</sub>) и цианокобаламина (В<sub>12</sub>) хорошо купирует боль, нормализует рефлекторные реакции, устраняет нарушения чувствительности. Популярность витаминов группы В связана и с другими аспектами. Во-первых, это различные осложнения фармакотерапии при использовании НПВП. Применение НПВП нередко отвергается самими больными из-за побочных эффектов, главным образом, со стороны ЖКТ. Во-вторых, при неэффективности какого-либо препарата приходится назначать одновременно препараты нескольких групп, что увеличивает риск побочных эффектов, а также, как правило, повышает стоимость лечения. В-третьих, у многих пациентов существуют противопоказания к проведению различных обезболивающих физиотерапевтических процедур (электротерапия, магнитотерапия, тепловые процедуры и т. д.).

При этом остаются не до конца изученными ряд вопросов. Обладают ли витамины группы В анальгетическими свойствами? Каков механизм действия? Насколько безопасна комбинация этих витаминов? Можно ли их сочетать с НПВП при болях? Только в последние годы появились специальные исследования, посвященные изучению этих вопросов [5, 12–14, 17, 18, 20, 26].

### Клинические исследования Витамин В<sub>12</sub> (цианокобаламин)

С 1950 года витамин В<sub>12</sub> стал рассматриваться во многих странах как анальгетик. Из 94 исследований применения витамина В<sub>12</sub> при болях только в одном не было показано положительного результата. Но все эти работы не соответствовали современным требованиям по проведению исследований [7]. В 2000 г. было проведено первое рандомизированное контрольное исследование внутримышечных инъекций витамина В<sub>12</sub> при хронических болях в спине. На материале 60 больных в возрасте от 18 до 65 лет показано достоверное уменьшение боли и улучшение двигательных функций [18]. В другом исследовании проводилось сравнение эффективности витамина В<sub>12</sub> с антидепрессантом нортриптилином в лечении нейропатической боли у 100 пациентов с диабетической полиневропатией. Было отмечено достоверное снижение боли по ВАШ на 3,66 балла в группе пациентов, получавших инъекции витамина В<sub>12</sub> по сравнению с группой, получавшей нортриптилин (уменьшение боли на 0,84 балла по ВАШ). Достоверно отмечалось уменьшение парестезий, ощущения жжения и зябкости [28].

### Витамин В<sub>1</sub> (тиамин)

По данным большого мета-анализа 13 рандомизированных исследований тиамин при диабетической и/или алкогольной полиневропатиях (741 пациент), проведенных за период 1966–2005 гг., делается вывод о том, что большие дозы этого витамина могут дать кратковременное уменьшение интенсивности боли, парестезий, улучшение температурной и вибрационной чувствительности. Подчеркивается хорошая переносимость витамина В<sub>1</sub>. Авторы указывают на слабую доказательную базу и необходимость новых исследований в этом направлении [3]. Наиболее привлекательной для терапии боли в последние годы стала жирорастворимая форма витамина В<sub>1</sub> – бенфотиамин, в силу высокой биодоступности. В двойном слепом рандомизированном исследовании бенфотиамин у больных с диабетической полиневропатией в течение 6 мес показано уменьшение болевого синдрома [27].