

**Отчет о проведении клинических
исследований ингаляций аэрозоля
апротинина при респираторных
вирусных инфекциях**

**Исследования проведены в Инфекционной
клинической больнице № 1 г.Москвы в 1994 году.**

Подан в Фармкомитет РФ в 1994 году.



ВВЕДЕНИЕ

Проблема респираторных вирусных инфекций сохраняет актуальность для отечественной и мировой медицины. Острая респираторная заболеваемость в развитых странах составляет 200 – 450 обращений на 1000 населения в год (1), из которых на грипп и гриппо-подобные (парагриппозные, респираторно – синцитиальный, адено и другие вирусы) инфекции приходится 40–60% (2,3). Следовательно, количество обращений за помощью по поводу ОРЗ гриппозной и гриппо-подобной этиологии в России составляет 20–40 млн. в год. Средний уровень смертности, которая приходится в основном на стариков и детей (4,5), только от гриппа составляет 40–200 на 100000 населения в год (6,7). Более того, по прогнозам ведущих вирусологов мира в ближайшее время ожидается эпидемия гриппа типа H2N2. Этот тип вируса вызвал тяжелую эпидемию в 1957–68 гг., которая характеризовалась тяжелым течением и геморрагическими осложнениями. Сейчас прослойка неимунных людей велика (все родившиеся после 1968 г.), что создает угрожающие предпосылки повторной H2N2 эпидемии. Этот факт подчеркивает необходимость скорейшей разработки противовирусных средств для лечения и профилактики респираторных форм гриппо-подобных заболеваний.

Пока в арсенале средств специфической химиотерапии респираторной вирусной патологии имеется лишь два препарата: амантадин (и его аналог – римантадин) (8) и рибавирин (9). Оба препарата далеки от совершенства. Препараты амантадинового ряда обладают узким спектром действия и активны лишь против вирусов гриппа типа А (4). Напротив, рибавирин активен в отношении широкой группы вирусов (9), однако, имеет выраженные токсические свойства (10). В настоящее время рибавирин разрешен к применению у детей лишь в форме ингаляций при угрожающих формах РС инфекции (11).

Предлагаемый аэрозоль аprotинина может стать средством широкого использования.

1. Это соединение обладает широким спектром действия против основных респираторных патогенов человека, включая все штампы вируса гриппа А, В, и С, парагриппа, аденовирусов и др.
2. Препарат активен при низких дозах и практически лишен какой-либо токсичности и побочных эффектов.
3. Препарат обладает как этистропным (угнетает размножение вируса), так и патогенетическим (снижает уровень токсического протеолиза в очаге инфекции) действиями.
4. Применение препарата, особенно в форме ручного ингалятора, пригодно для индивидуальной профилактики во время эпидемий и вспышек респираторных вирусных инфекций.

Клинические исследования ингаляций аэрозоля аprotинина проводили на базе первой клинической больницы и клинического отдела института вирусологии им. Д.И.Ивановского РАМН в период подъема острой респираторной заболеваемости в январе– мае 1994 г. Под наблюдением находилось 85 пациентов с патологией респираторного тракта, вызванной вирусами гриппа, парагриппа, аденовирусом или смешанной инфекцией вирусом гриппа и аденовируса и вируса парагриппа и аденовирусом.

ОТБОР ПАЦИЕНТОВ И ФОРМИРОВАНИЕ ИСПЫТУЕМЫХ ГРУПП.

В разработку включались пациенты с острыми респираторными заболеваниями, которые поступали в клинику не позднее 3 дня (преимущественно на 1-ый или 2-ой день) от начала заболевания. Начало заболевания у всех больных было острым и сопровождалось лихорадкой, интоксикацией различной степени выраженности, респираторным синдромом (насморк, заложенность носа, кашель, боли в горле, гиперемией ротоглотки и др.). Диагноз заболевания подтверждался обнаружением вирусного антигена в мазках из носоглотки методом иммунофлюорисценций со специфическими сыворотками. После лабораторного подтверждения диагноза,

больных включали в опытную или контрольную группу по принципу алфавита: фамилия от А до М – контрольная группа (плацебо); от Н до Я – опытная группа (лечение аэрозолем апротинина). Со дня установления окончательного диагноза (обычно в 1-ый день пребывания в клинике) больным начали ингаляционную терапию аэрозолем апротинина, либо содовые ингаляции в группе плацебо.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Оценка состояния больных проводилась при ежедневных осмотрах и фиксацией динамики развития симптомов в историях болезни и в индивидуальных картах больных. Особое внимание уделялось оценке субъективных ощущений пациентов обеих групп, чтобы определить переносимость ингаляций апротинина и возможность его подобных реакций у пациентов. Наблюдение проходило по следующим симптомам:

1. Головная боль
2. Слабость
3. Головокружение, рвота
4. Боль в горле
5. Гиперемия ротоглотки
6. Склерит, конъюнктивит
7. Насморк, заложенность носа
8. Кашель
9. Охриплость голоса
10. Носовое кровотечение
11. Лихорадка
12. Состояние кожных покровов
13. Регистрация субъективных ощущений пациентов

Помимо этого, проводилось исследование физиологического состояние организма посредством биохимического и клеточного анализа крови и ферментов крови. С этой целью у пациентов до начала лечения и при выписке из стационара брали кровь для определения: билирубина, аспартат-амино-трансферазы, аланин – аминотрансферазы, лимфоцитов, моноцитов и скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Такие исследования дали возможность оценить возможность токсического действия ингаляций апротинина на организм пациента (см.табл.5). У большей части больных проведено исследование уровня антивирусных антител в крови при поступлении и при выписке из стационара, что позволило оценить уровень формирования иммунитета у пациентов обеих групп. (см.табл.6).

СХЕМА АЭРОЗОЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ

После лабораторного подтверждения клинического диагноза заболевания, пациентам начали курс ингаляционной терапии. В контрольной группе больные получали ингаляции 2% раствора двууглекислой соды в течение 6-10 мин. 2 раза в день. В опытной группе пациенты получали ингаляции раствора апротинина 350 ТИЕ на мл (содержание одного флакона разводили в 30 или 60 мл воды для Контрикала и Ингипрола, соответственно), приготовленного непосредственно перед ингаляцией (*ex tempore*) на деионизованной воде – три ингаляции по 6 – 10 мин каждая в день. Ингаляции проводили с помощью отечественного ингалятора АИ-1, при этом пациенты вдыхали аэрозоль апротинина через мундштук ртом и выдыхали через нос. В клинических испытаниях использовали препарат апротинина (Contrycal) фирмы GERMED (ФРГ) (36 пациентов) во флаконах сухого вещества по 10000 трипсин ингибирующих единиц и ингипрола (ГИ кровезаменителей и медицинских препаратов: серия №210294) (8 пациентов) по 20000 ТИЕ на флакон. В течение одной 6-10 минутной ингаляции в аэрозоль, которым дышал пациент, переходило около 10 мл раствора, что составляло 3500 ТИЕ апротинина. Перед процедурой пациент прочищал нос и прополаскивал рот и зев; расстегивал воротник рубашки, ремень брюк (или лифчик), чтобы создать условия для свободного движения грудной клетки и живота во время дыхания. Аэрозоль подавался через индивидуальный фарфоровый мундштук через рот, выдох производился через нос.

Используемый аэрозольный генератор АИ-1 давал мелкодисперсный аэрозоль, в котором около 90% частиц имели диаметр в диапазоне 1-10 мкм. Аэрозоль такой

дисперсности хорошо распределяется, как известно, при вдыхании во всех отделах респираторного тракта. Таким образом, на одного больного расходовалось в ходе 5-дневного курса 5 флаконов препарата Контрикала и 2,5 флакона Ингипрола. Для проведения клинических исследований фирма GERMED безвозмездно представила 250 флаконов Контрикала.

Исследования проводились в период естественного подъема острой респираторной заболеваемости, которая вызывалась вирусами гриппа А, парагриппа, аденовирусами и смешанными формами перечисленных инфекций. Как показывают данные таблицы 1 этиологическое распределение в контрольной и опытной группах было сходным, что позволило корректно анализировать динамику развития заболеваний между данными группами. Таким образом, этиологическое распределение не нарушало правило типичности испытуемых групп, выполнение которого необходимо при случайном бесповторном отборе выборочных совокупностей (14).

Таблица 1
Возрастной состав наблюдаемых пациентов

Группа испытаний	Количество пациентов в категории (чел.)					
	Возрастные категории гг					
	15 - 20	21 - 30	31 - 40	41 - 50	51 - 60	> 60
1. Контрольная (%)						
М - 43%	15	8	6	5	3	4
Ж - 57%	36,6	19,5	14,6	12,2	7,3	9,8
2. Опытная (%)						
М - 34%	19	10	7	5	3	--
Ж - 66%	43,2	22,7	15,9	11,4	6,8	--

Всего под наблюдением находилось 85 пациентов: 41 - в контрольной группе (плацебо) и 44 - в опытной группе, получавшей ингаляции аprotинина. Нижний ряд чисел - процентное содержание пациентов указанного возраста в группе. В обеих группах возрастной состав и распределение пациентов по полу было сходным.

Таблица 2
Этиологическое распределение наблюдаемых пациентов

№	Этиологический диагноз (*)	Количество пациентов (**)	
		контроль	опыт
1	Гриппозная инфекция	8 (19,5 %)	7 (15,9 %)
2	Смешанная гриппо - аденовирусная инфекция	1 (2,4%)	1 (2,3%)
3	Парагриппозная инфекция	21 (51,2%)	16 (36,4%)
4	Смешанная парагриппо - аденовирусная инфекция	5 (12,2%)	10 (22,7%)
5	Аденовирусная инфекция	6 (14,7%)	8 (18,2%)
6	РС - вирусная инфекция	- (***)	2 (4,5%)
	ВСЕГО	41 (100%)	44 (100 %)

(*) В наблюдение включались пациенты с острой респираторной патологией различной степени тяжести (преимущественно среднетяжелая и легкая формы), поступившие в клинику на 1-ый или 2-ой день от начала заболевания. Диагноз заболевания подтвержден обнаружением вирусных антигенов в мазках из носоглотки с помощью иммунофлюоресцентного метода со специфической сывороткой.

(**) Общее количество больных составило 85 человек. В скобках указан процент больных данной этиологии относительно общего количества пациентов в группе (100%).

(***) Больных не было

Таблица 3

Субъективное улучшение самочувствия пациентов в динамике заболевания

Дни от начала лечения	% больных, отмечавших улучшения	
	контроль (плацебо)	опыт (аэрозоль апр.)
1	--	40
2	12,2	33,0
3	29,2	13,3
4	36,5	6,7
5	22,1	6,7

В контрольной (плацебо) и опытной (леченных аэрозолем апротинина) группах наблюдалось 41 и 44 пациентов, соответственно, с острой вирусной респираторной патологией. Распределение по группам случайное (принцип алфавита), при ежедневном обследовании регистрировали день, когда больные субъективно отмечали заметное улучшение общего состояния (снижение слабости, исчезновение повышенной потливости и чувства разбитости, болевых ощущений и т.д.). Количество пациентов с улучшением на определенный день после начала заболевания выражено в % относительно общего количества больных в группе (контрольной или опытной), которое принимали за 100%.

Как видно в таблице, при симптоматическом лечении больные отмечали улучшение самочувствия на 3-5 день от начала лечения, тогда как при применении ингаляций апротинина доминирующая часть пациентов (73% пациентов) отмечала заметное улучшение состояния уже на 1-2 день лечения. Помимо этого, все больные указывали на хорошую переносимость ингаляций апротинина и на отсутствие каких-либо неприятных ощущений. Ни у одного из наблюдаемых пациентов не отмечено побочных реакций раздражения слизистых верхних дыхательных путей и кожных покровов или реакций аллергического типа.

В таблице 4 (А-В) и на рис.1 и 2 приведены результаты наблюдений по динамике развития симптомов у пациентов обеих испытываемых групп в ходе заболевания. Было установлено, что применение ингаляций апротинина вызывает заметное достоверное сокращение продолжительности подавляющего большинства симптомов заболевания. Из-за малой репрезентативности не удалось оценить разницу по таким симптомам как головокружение и рвота, развитие склерита и конъюнктивита. Не отмечено достоверной разницы в опытной и контрольной группах по продолжительности периода лихорадки (температура 37С и более). В обеих группах период лихорадки продолжался около 2-ух дней (см. рис.1; колонка 1). Для большинства симптомов (см. рис.1) регистрировалось достоверное сокращение продолжительности в 1,5-2,0 раза. Более того, существенные различия отмечены в уровне подъема температуры (см.рис.2). Ингаляции апротинина вызвали заметное и достоверное снижение температуры (в среднем на 1С), начиная уже с 1-го дня лечения. Такие результаты позволяют сделать заключение о высокой терапевтической активности ингаляций апротинина при острой респираторной заболеваемости различной этиологии.

В ходе клинических испытаний проводилось обширное биохимическое и вирусологическое исследование крови у пациентов. Исследование проводилось дважды перед началом лечения и через 5-6 дней после его начала - перед выпиской пациента из стационара. Цель этих исследований - оценить возможность побочного токсичного действия ингаляций апротинина на функцию жизненно-важных систем, в особенности тех, которые, как известно, в первую очередь реагируют на токсические соединения. Полученные данные суммированы в таблице 5. Как следует из приведенных данных, биохимические показатели в группе плацебо и в опытной группе, не имели достоверной разницы между собой (см. колонку достоверность разницы средних в контрольной и опытной группах перед выпиской), и, во-вторых, не выходили за границы нормы. По всем показателям разница с нормой как у больных плацебо, так и у пациентов опытной группы была незначимой ($P < 0,95$). Аналогичный вывод об отсутствии достоверных различий с

показателями нормы сделан и для показателей клеточного состава крови и содержания гемоглобина (см. табл.5). Эти наблюдения позволили сделать заключение об отсутствии у ингаляций апротинина токсического действия на организм человека, в частности, на функцию печени и органов кроветворения.

Таблица 4/А

Продолжительность симптомов заболевания у пациентов контрольной группы

Симптомы	Продолжительность симптомов (дни) (*)										N
	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
Головная боль	4	5	6	2	2	1					20
Боль в глазах	2	1	1								4
Головокружение, рвота		1		1							2
Слабость		6	6	4	2						18
Боль в горле		2	9	12	9	2					34
Гиперемия ротоглотки		1	1	9	10	8	3	4	1		37
Склерит, конъюнктивит		1	3								4
Насморк, заложенность носа			1	4	9	8	9	3		3	38
Кашель			1	3	5	13	4	3	2	1	32
Лихорадка		8	18	6	4	3					39
Охриплость голоса				6	4		2	1			13

(*) В таблице приведено количество пациентов с определенной продолжительностью симптома заболевания от момента лечения в контрольной группе (плацебо). N – общее число наблюдаемых пациентов, имеющих указанный симптом. Общее количество больных составило 41 человек.

Таблица 4/Б

Продолжительность симптомов заболевания у пациентов опытной группы

Симптомы	Продолжительность симптомов (дни) (*)										N
	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
Головная боль	7	4	3								14
Боль в глазах	4	2	2								8
Головокружение, рвота	2	1									3
Слабость	6	12	4								22
Боль в горле	16	9	8	1	1						35
Гиперемия ротоглотки	5	10	10	7	2	1	1				37
Склерит, конъюнктивит	3	1									4
Насморк, заложенность носа	4	12	15	4	2	5	2				42
Кашель	4	9	8	7	5	3	1				37
Лихорадка	8	22	10	4							44
Охриплость голоса	7	3									10

(*) В таблице приведено количество пациентов с определенной продолжительностью симптома заболевания от момента лечения в опытной группе (леченных аэрозолем апротинина). N-общее число наблюдаемых пациентов, имеющих указанный симптом. Общее количество больных в группе составило 44 человека.

Таблица 4/В
Статистическая обработка данных по продолжительности симптомов
заболевания

Симптомы	Продолжительность симптомов (*)		Достоверность разницы (P)
	плацебо $m_1 \pm CO_1$	опыт $m_2 \pm CO_2$	
Головная боль	2,8 ± 1,44	1,7 ± 0,83	>0,99
Боль в глазах	1,8 ± 0,96	1,8 ± 0,79	<0,95
Головокружение, рвота	3,0 ± 1,41	1,3 ± 0,58	<0,95
Слабость	3,1 ± 1,10	2,1 ± 1,02	>0,95
Боль в горле	4,0 ± 1,02	1,9 ± 1,04	>0,999
Гиперемия ротоглотки	5,4 ± 1,56	2,9 ± 1,41	>0,999
Склерит, конъюнктивит	1,8 ± 0,5	1,3 ± 0,50	<0,95
Насморк, заложенность носа	5,2 ± 1,68	3,3 ± 1,70	>0,999
Кашель	5,2 ± 1,55	3,4 ± 1,58	>0,999
Лихорадка	2,4 ± 1,16	2,2 ± 0,84	<0,95
Охриплость голоса	4,1 ± 1,38	1,3 ± 0,48	>0,999

(*) В таблице приведены данные статистической обработки результатов табл. 4А и 4Б. M – средняя продолжительность симптома. CO – стандартное отклонение (б); m – ошибка выборочной средней $m = CO/\sqrt{N}$. Достоверность разницы средних проводили по критерию достоверности t_d , который определяли по формуле $t_d = D/md$, где $d = M_1 - M_2$, а ошибка разности выборочных средних определена по формуле $md = \sqrt{m_1^2 + m_2^2}$, согласно описанию в работе (14). Из представленных данных следует, что при приеме ингаляций аprotинина происходит заметное снижение продолжительности симптомов заболевания, которое имеет высокую достоверность и может быть экстраполировано на генеральную совокупность для больных ОРЗ

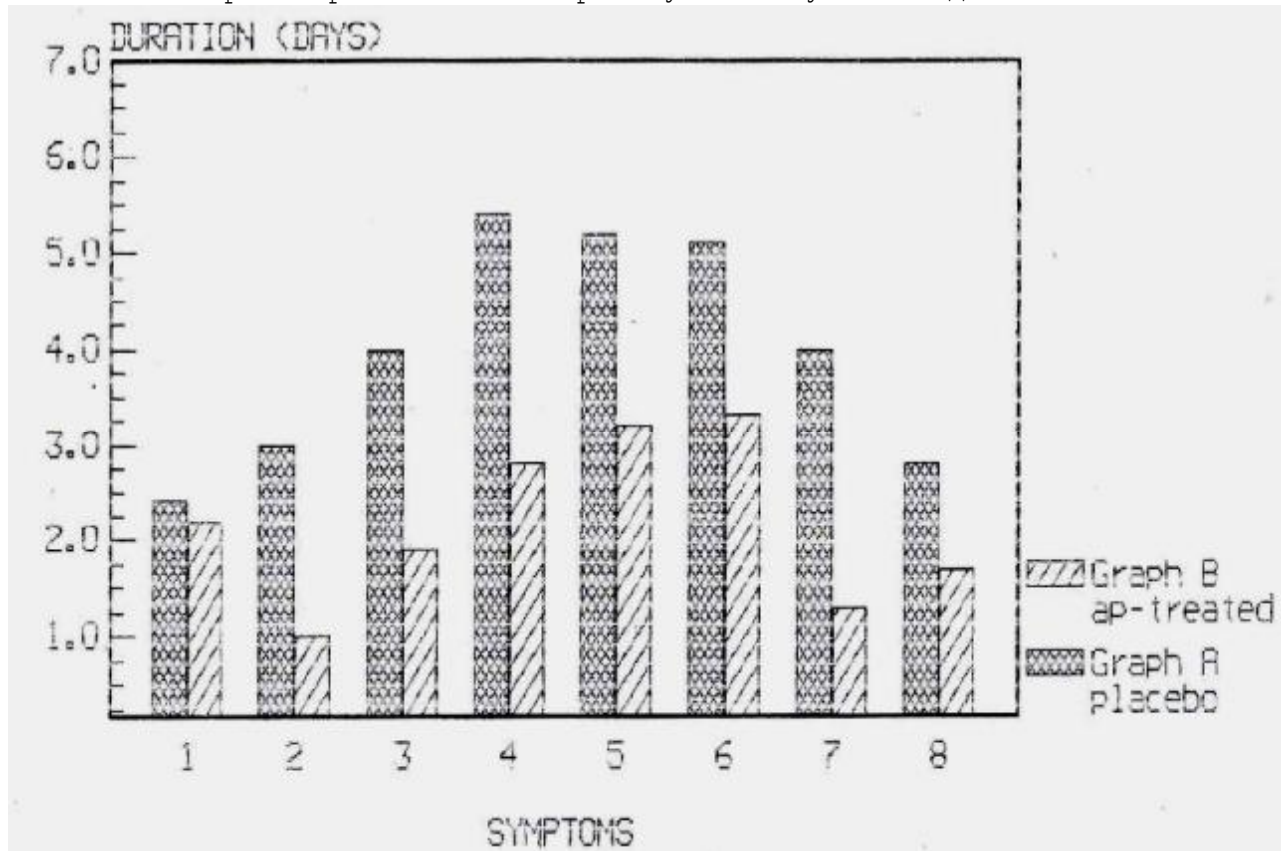


Рис. 1 Продолжительность симптомов заболевания гриппом и ОРЗ в группе плацебо и в группе, получавшей ингаляции аэрозоля аprotинина.

Данные по приведенным результатам представлены в таблицах 4А и 4Б. По оси ординат приведена средняя продолжительность симптома в днях, а по оси абсцисс - основные симптомы: 1 - лихорадка (37С и выше), 2 - слабость, 3 - боль в горле, 4 - гиперемия ротоглотки, 5 - насморк, заложенность носа, 6 - кашель, 7 - охриплость голоса, 8 - головная боль. Статистическая обработка данных средней продолжительности симптомов, выполненная по критерию Стьюдента, показала достоверную разницу в продолжительности симптомов за исключением лихорадки (см. табл.4В). Период лихорадки у больных опытной и контрольной групп продолжался около 2-ух дней и различался несущественно.

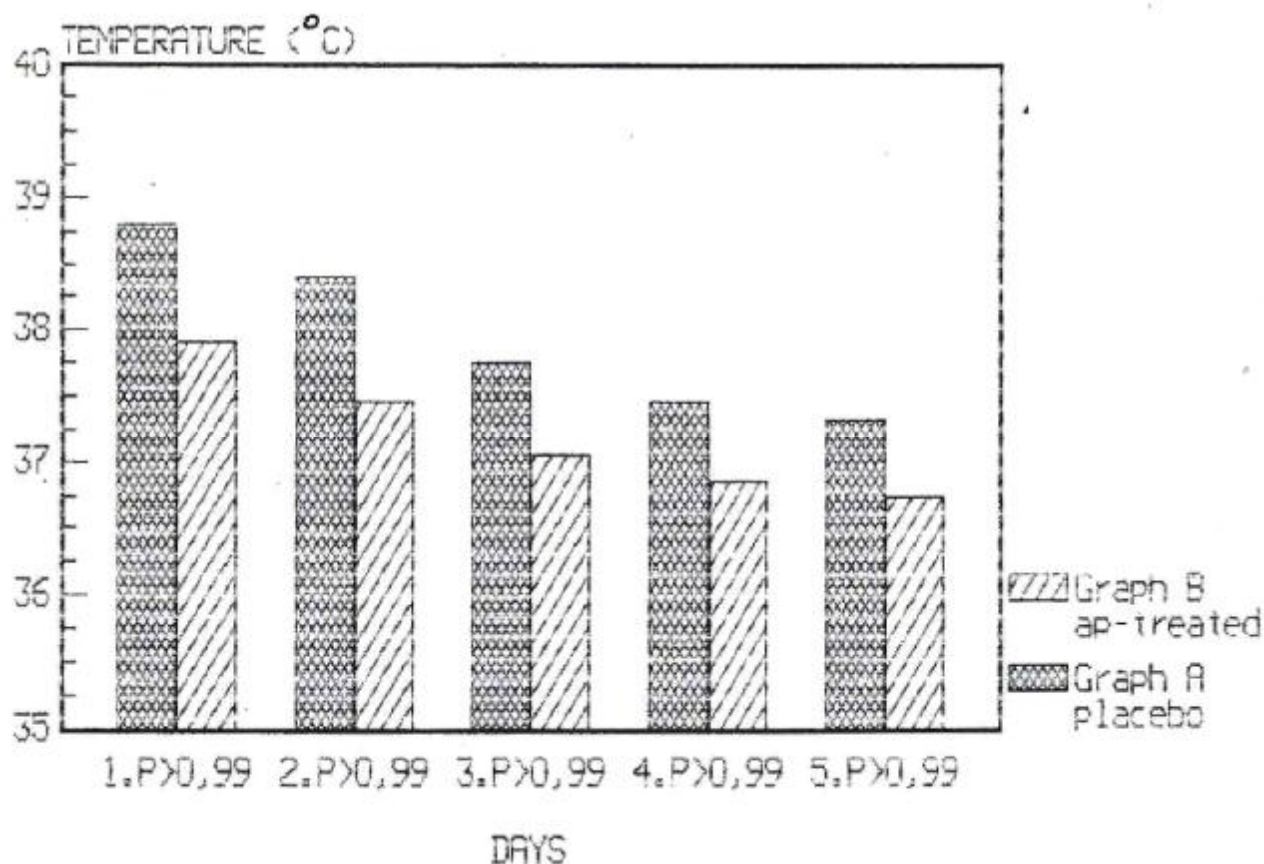


Рис.2 Изменения температурной реакции у пациентов в ходе лечения.

У пациентов измеряли температуру тела дважды в день. Средние арифметические значения для каждой из групп пациентов представлены на рисунке по дням от момента лечения (ось абсцисс). Статистическая обработка данных показала достоверное различие в температурной реакции между плацебо и опытными пациентами с 1-ого по 5 -ый день лечения ($P > 0.999$).

Таблица 5/А
Биохимические показатели и данные общего анализа крови

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ	Количественная характеристика (*) M±CO				НОРМА
	контроль		опыт		
	А	Б	В	Г	
1. Билирубин (мкл/л)	12,6±4,9 21	11,3±3,3 19	10,6±2,8 37	1,8±2,8 32	17-20
2. Аспартат аминотрансфераза (мкм/л/мин)	30,8±17,7 21	28,6±7,8 19	25,3±12,2 37	24,5±12,2 32	30-35

3. Аланин-аминотрансфераза (мкм/л/мин)	28,7±12,8 21	26,7±11,5 19	21,2±13,1 37	26,1±12,4 32	35-40
4. Тимоловая проба (ЕД)	4,4±2,82 21	3,9±2,36 19	4,2±3,64 37	4,3±2,53 32	14-15
5. Гемоглобин (гр/л)	140±16,1 41	136±12,0 26	140±18,3 44	134±16,9 28	130-160
6. Лейкоциты (кл/л*10 ⁻⁹)	7,7±2,41 41	6,2±1,02 26	8,8±3,4 44	6,3±2,02 28	4,0-9,0
7. Нейтрофилы (%)	67,8±16,9 41	64,5±8,5 26	67,0±10,6 44	63,9±9,4 28	48-78
8. Лимфоциты (%)	21,9±8,1 41	27,1±8,0 26	22,4±9,1 44	27,7±9,0 28	19-37
9. Моноциты (%)	6,8±3,1 41	5,1±2,9 26	7,5±3,6 44	16,9±8,1 28	
10. СОЭ (мл/час)	16,9±8,1 41	12,1±8,6 26	18,3±9,5 44	14,9±10,2 28	2-15

(*) Исследование крови у наблюдаемых пациентов проводили двукратно: при поступлении (А,В) и при выписке (В,Г) из стационара. Нижний ряд чисел показывает количество пациентов, у которых удалось осуществить исследования. По п.1 приведен анализ общего билирубина крови.

Таблица 5/Б

Статистическое сравнение разницы показателей у пациентов плацебо и опытной групп после лечения

Аналитические показатели	m		md	D	td	Доступность разницы результатов (P)
	плацебо	опыт				
1. Билирубин	0,76	0,49	0,91	0,5	0,55	<0,95
2. Аспартат - аминотрансфераза	1,79	2,16	2,8	4,1	1,50	<0,95
3. Аланин - аминотрансфераза	2,64	2,20	3,4	0,6	0,18	<0,95
4. Тимоловая проба	0,54	0,45	0,7	0,4	0,60	<0,95
5. Гемоглобин	2,35	2,98	3,8	2,16	0,57	<0,95
6. Лейкоциты	0,20	0,36	0,4	0,1	0,25	<0,95
7. Нейтрофилы	1,66	1,66	2,3	0,6	0,26	<0,95
8. Лимфоциты	1,57	1,59	2,2	0,6	0,27	<0,95
9. Моноциты	0,56	0,49	0,8	0,9	1,10	<0,95
10. СОЭ	2,00	1,51	2,5	0,8	0,31	<0,95

(*) После проведенного курса лечения у пациентов группы плацебо и группы, получавшей ингаляции аprotинина, тестировали состояние жизненно-важных систем организма по ряду показателей (см. табл. 5/А). После этого проводили статистический анализ полученных показателей между плацебо и опытной группами. Ошибку выборочной средней определяли по формуле $m=b/\sqrt{n}$. Статистическую обработку достоверности разницы результата В и Г проводили, как описано в работе (14). Достоверность разницы средних проводили по критерию достоверности td , который определяли по формуле $td=D/md$, где $D=M1-M2$ (см.табл. 5/А), ошибка разности выборочных средних определена по формуле $md=\sqrt{m1^2+m2^2}$ согласно описанию в работе (14). По всем указанным параметрам разница между контрольной и опытной группами не была достоверной ($P<0,95$), что указывает на отсутствие патологических сдвигов в функционировании основных систем организма при ингаляциях аprotинина

Поскольку апротинин, как известно, тормозит репродукцию вируса, можно было ожидать снижение уровня иммунологического ответа макроорганизма на вирусные антигены. Чтобы оценить возможность такой иммуносупрессивной реакции, проводились исследования уровня антивирусных антител в крови пациентов (сероконверсия на вирусные антигены). Полученные результаты приведены в таблице 6. Представленные данные наглядно демонстрируют, что прирост антивирусных антител как у пациентов, получавших лечение апротинином, так и у больных в группе плацебо не имел достоверных различий. В обеих группах около 90% пациентов имели заметный прирост противовирусных антител к 7-8 дню заболевания (срок перед выпиской из стационара). Эти наблюдения указывают на то, что ингаляции апротинина не оказывают нежелательного иммуносупрессивного эффекта на формирование противовирусного иммунитета у больных пациентов, леченных ингаляциями апротинина.

Таблица 6
Сероконверсия антивирусных антител у пациентов, получавших ингаляции апротинина

Группы пациентов	% пациентов, у которых обнаружена сероконверсия (*)
1. Контроль (плацебо)	87,5%
2. Опыт (лечение аэрозолем апротинина)	93,8%

(*) В контрольной группе наблюдалось 18, а в опытной - 26 пациентов. Пробы крови брали в день поступления и выписки из стационара через 7-8 дней от начала заболевания. Титры антител в сыворотке крови определяли в реакции пассивной гемагглютинации с соответствующим диагностикумом. Положительной сероконверсией считали 4-кратный и более прирост титров антител в сыворотке на 5-7 день пребывания в стационаре. В таблице приведено количество пациентов с сероконверсией в % от общего количества наблюдаемых больных (100%).

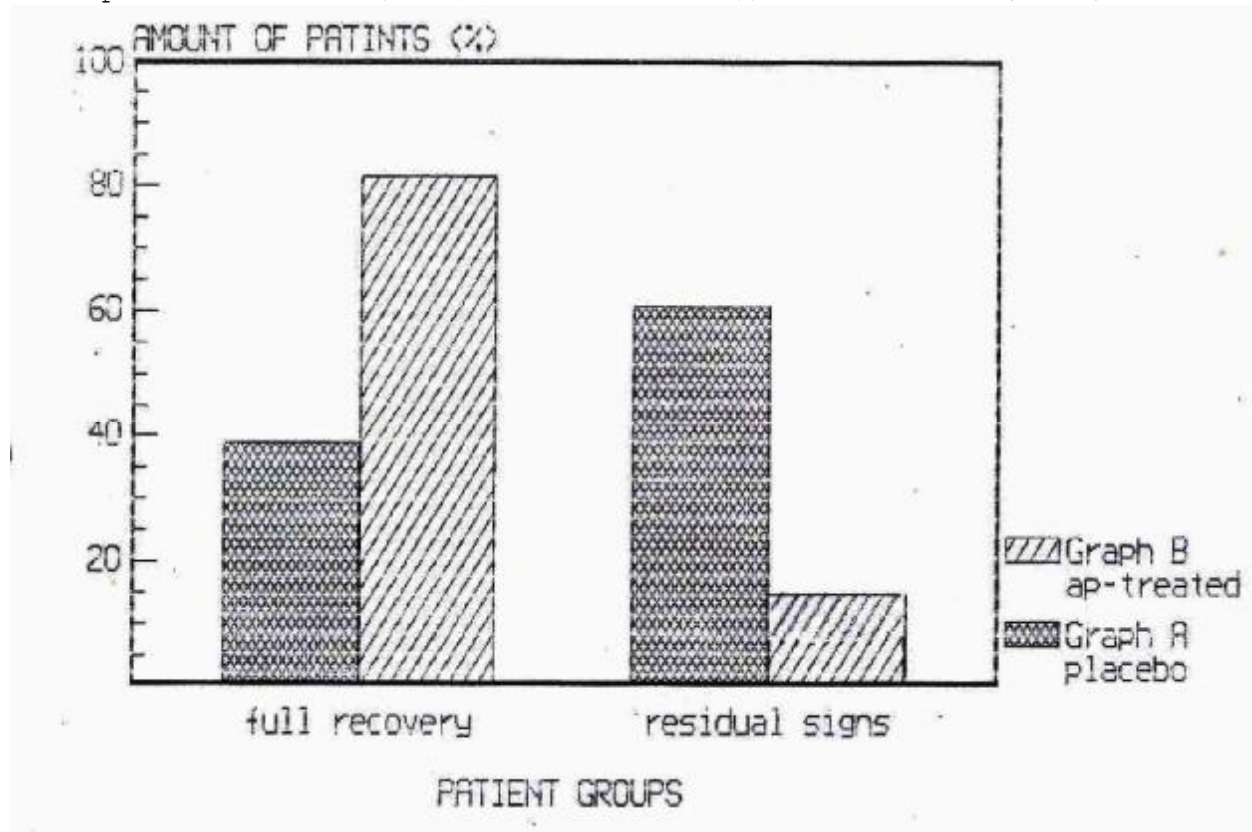


Рис. 3 количество пациентов с полным выздоровлением и остаточными явлениями после окончания курса терапии в контрольной и опытной группах.

В заключении клинических испытаний оценивали уровень остаточных признаков заболевания у пациентов. С этой целью регистрировали уровень остаточной симптоматики и субъективных ощущений у пациентов опытной групп в период с 1 по 5 день после прекращения курса терапии перед выпиской из стационара. Из представленных данных следует, что у больных получавших ингаляционное лечение аprotинином, к моменту выписки из стационара регистрировался существенно более низкий уровень остаточных проявлений заболевания, таких как заложенность носа, кашля, остаточной болезни горла, гиперемии ротоглотки, охриплости голоса. Указанные остаточные явления в опытной группе, леченной ингаляциями аprotинина, сохранялось только в 8 пациентов (8,2%) из 44, тогда как у 36 пациентов (81,8%) произошло полное выздоровление. В контрольной группе эти величины составили – 60,9 и 39,1%, соответственно. Эти наблюдения также подтверждают вывод о положительном терапевтическом воздействии ингаляций аprotинина при острой респираторной заболеваемости различной этиологии.

ОБСУЖДЕНИЕ И РЕКОМЕНДАЦИИ

Проведенные исследования подтверждают вывод, сделанный ранее по экспериментам на животных о том, что аprotинин обладает широким спектром действия в отношении многих вирусов и возможно микробов (12, 13). В частности, ингаляции аprotинина проявляли лечебную активность в отношении пяти этиологических групп пациентов, страдающих: гриппом, парагриппом, аденовирусной инфекцией и смешанными вирусными инфекциями (грипп – аденовирус, парагрипп – аденовирус). У пациентов, получавших ингаляции мелкодисперсного аэрозоля аprotинина, регистрировалась быстрая регрессия практически всех симптомов заболевания и их исчезновение на 2-3 дня раньше, чем у больных контрольной группы. Это свойство выгодно отличает аprotинин от другого противовирусного средства – римантадина, которое эффективно лишь при инфекции вирусом гриппа типа А.

Такой результат оказался вполне ожидаемым. Он обусловлен механизмом противовирусного действия аprotинина. С одной стороны, аprotинин непосредственно подавляет размножение вирусов. С другой, – он снижает уровень активных протеаз и тем самым нормализует протеолитический баланс в очаге инфекций и оказывает благотворное лечебное действие. Для различных вирусов соотношение указанных механизмов в патогенезе может быть различным. С учетом накопленных знаний о патогенезе респираторных вирусных заболеваний, следует иметь в виду, что ингаляционное лечение аprotинином будет более эффективным при гриппе и парагриппе, чем при аденовирусной или риновирусных инфекциях. Из данных проведенных клинических испытаний следует, что применение данного способа лечения можно рекомендовать для подавляющего большинства случаев острой респираторной заболеваемости и не требует предварительной специфической этиологической диагностики.

Второе важное наблюдение – хорошая переносимость препарата при ингаляционном способе применения. Этот факт хорошо согласуется с обширной клинической практикой парентерального применения массивных доз различных препаратов аprotинина (Contrycal, Gordox, Trasylot, Antagosan, etc), при котором также не отмечалось каких – либо побочных эффектов и токсического действия. В этой части клинических испытаний проведено целенаправленное исследование субъективных ощущений пациентов, получавших ингаляции аprotинина. Все пациенты хорошо переносили ингаляции и не отмечали каких-либо неприятных ощущений. Ни у одного из пациентов не отмечено каких-либо аллергических реакций на ингаляции и признаков раздражения слизистых верхних дыхательных путей (носоглотки, зева, гортани). Более того, подавляющее большинство больных отмечало заметное улучшение общего состояния уже на 1-ый день приема ингаляций. Эти наблюдения на людях полностью согласуются с исследованиями, проведенными ранее на животных, по тестированию общетоксического, алергизирующего и местно-раздражающего действия. Эти исследования проведены на четырех видах животных (кроликах, морских свинках, взрослых крысах и крысятах), также продемонстрировали отсутствие общетоксического,

аллергизирующего и местно-раздражающего эффектов у ингаляций аэрозоля апротинина при продолжительном (в течение месяца) применении. Отчет по экспериментам на животных представлен в ФармКомитет ранее.

Специального рассмотрения требует вопрос оптимального лечебного курса ингаляций апротинина. Нами использован обычный режим: три ежедневные ингаляции по 6-10 мин каждая (в 9-00, 13-00, 17-00 часов) в течение 4-5 дней. Этот режим, который мог быть осуществлен в условиях нашего стационара, показал хорошую терапевтическую эффективность. В этом плане выбранный курс ингаляций, по-видимому, не был абсолютно оптимальным, т.к. пациенты после последней вечерней ингаляции (17-00 часов) до следующего утра не получали препарат. Такой перерыв вероятно обуславливал возможность частичной реактивации репродукции вируса в этот период. Однако, такое ограничение диктовалось техническими возможностями стационара, а не лечебной целесообразностью. Вполне очевидно, что курс более частых ингаляций и более длительного в течение дня курса (например, 21-00 или 22-00 часов вечера) будет более эффективным. В этом плане предоставляется желательным выпуск ручных ингаляторов, заполненных апротинином, для индивидуального применения самими пациентами, что позволяет получить оптимальный по частоте и продолжительности курс ингаляций. Во-первых, индивидуальное использование сделает возможным максимально ранее применение после начала заболевания; во-вторых, оно позволит осуществить более частый прием ингаляций в течение всего дня. В этом направлении возможно использование либо ручных ингаляторов с принудительной подачей аэрозоля с помощью пропеллентов (так называемый - «spinaler»), либо ингаляторов с пассивной подачей аэрозоля посредством вдыхания самим пациентом, так называемый «inhaler».

В виду низкого уровня лечебных доз при применении аэрозоля апротинина по всей видимости не имеет критического значения дозирование препарата. Его дозировка будет в значительной степени определяться самим больным путем выбора частоты ингаляции. Нами применен курс редких ингаляций (три ингаляции) в день, с вдыханием в течение одной 6-10 минутой ингаляции около 3500 ТИЕ распыленного в виде мелкодисперсного аэрозоля апротинина. Такое вдыхание аэрозоля обуславливало поступление в организм человека порядка 10-25 ТИЕ/кг массы тела в сутки. Эта доза препарата значительно ниже той, которая разрешена для применения у человека - до 1 млн. ТИЕ в сутки. Более того, при возможности назначения курса с более частыми ингаляциями в течение всего дня вполне резонно снижение концентрации апротинина в исходном растворе. По предварительным оценкам возможно снижение концентрации апротинина до 100 - 250 ТИЕ/мл, что сделает лечение значительно более дешевым. При использовании ручного ингалятора с концентрированным раствором апротинина возможен курс разовых впрыскиваний аэрозоля на вдохе больного по несколько раз в течение часа, в зависимости от тяжести течения болезни.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kendall E.J.C.// Roal Sot. Med. - 1985. - v.78. -P.282-290
2. Anderson L.A., Parker R.A., Etricas R.L.//J.Inf.Dis.-1990.-v.161.-P.640-646
3. Couch R.B., Kasel J.A., Glezen W.P. et al.//J.Inf.Dis.-1986.-v.153.-P.431-440
4. Douglas R.B., N.Engl. J. Med.-1990. -v.322.-P.443-450
5. Lui K.J., Kendal A.P.// Am.j. public Health.-1987.-v.77.-P.712-716
6. Neil C.R.//Am.J.Med.-1987.-v.82-P.48-49
7. Perrotta D/M/, Decker M., Glezen W.P.//Am.J.Epidemiol.-1985.-v.122.-P.468-476
8. Tominack P.L., Heyden F.G.// In: «Infectious disease clinics of North America» (Knidht V., Gilbert B.eds.).-Science.-1987.-P.459-478
9. Sidwell R.W., Huffman J.H., Khare G.P.et al.//Science.- 1972.-v.177.-P.705-706
10. Shulman N.P.//In: «Clinical Application of Ribavirin» (R.A. Smath, V.Knight, J.A.D. Smith, Eds.).-Academic Press/ Orlando, Florida.-1984.P.19-32
11. Englund J.A., Piedra P.A., Jefferson L.S. et al.//J.pediatr.-1990.v.117.-P.313-320
12. Жирнов О.П.// Вопр.Вирусол.-1983.-№4.-С.9-21
13. Ovcharenko A.V., Zhirnov O.P.// Antiviral Res.-1994.v.23,P.107-113
14. Плохинский А.С.//в кн: «Биометрия» - Издание Сибирского отделения АН СССР.-1961.- стр.121 - 130

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические испытания проведены на 85 пациентах, страдающих острыми заболеваниями респираторного тракта (преимущественно верхних отделов: носоглотка, бронхи), вызванными вирусами гриппа, парагриппа, аденовирусами и смешанной инфекцией перечисленных вирусов. Основная часть больных имела среднюю тяжесть перечисленных вирусов. Основная часть больных имела среднюю тяжесть течения заболевания. Пациенты получали либо симптоматическое лечение обычными средствами – содовые ингаляции, витамины, анальгетики, седативные средства (группа плацебо), либо вместо содовых ингаляций ингибитор протеаз – апротинин, в качестве патогенетического противовирусного средства, в форме ингаляций мелкодисперсного аэрозоля (опытная группа). По результатам проведенных испытаний установлено, что ингаляции апротинина пациенты переносят хорошо без каких – либо неприятных ощущений. У больных, получавших ингаляции апротинина, не отмечено аллергических реакций и местно – раздражающего действия, а также не выявлено отклонений в биохимических исследованиях и анализах крови, что свидетельствует об отсутствии побочной токсичности ингаляции апротинина. Больные всех испытываемых нозологических (этиологических) групп субъективно отмечали улучшение общего самочувствия уже на 1-ый день от начала приема ингаляции. Объективно: положительный терапевтический эффект ингаляции апротинина проявился с 1-ого дня лечения и выразался в снижении и в более быстром на 2-3 дня исчезновении практически всех симптомов болезни по сравнению с группой плацебо. Применение ингаляций апротинина не оказывало иммуносупрессивного действия на формировании противовирусного иммунитета у пациентов. На основании проведенных испытаний можно рекомендовать применение апротинина в форме аэрозольных ингаляций в качестве этиопатогенетического средства при вирусных инфекциях респираторного тракта. Базовый рекомендуемый курс: 6-10 минутные ингаляции каждые 3-4 часа в течение дня. Продолжительность курса от 3 до 6 дней в зависимости от тяжести заболевания.

Зав. отделения респираторных
заболеваний к.м.н

Л. С. Киржнер

Зав. группой вирусологической диагностики
лабораторной службы ИКБ-1 к.м.н

И.Я. Елесева

Руководитель клинического отдела
НИИ Вирусологии им.И. Д.Ивановского РАМН,
д.м.н.

С. Г. Чешик

Руководитель клинических испытаний
Главный врач 1-ой инфекционной
клинической больницы к.м.н

Н. А. Малышев