

Р.В.Хурса

**сравнительная эффективность арпетола и арбидола при амбулаторном
лечении острой респираторной
вирусной инфекции у взрослых**

Белорусский государственный медицинский университет

Инфекционные заболевания верхних дыхательных путей остаются постоянным и, к сожалению, пока неизбежным спутником современного человека, являясь наиболее частой причиной временной нетрудоспособности. Среди множества возбудителей этих заболеваний со сходной клинической картиной (лихорадка, интоксикация и катаральные явления в слизистых оболочках верхних дыхательных путей) лидируют вирусы (гриппа, парагриппа, аденовирусы, риновирусы, коронавирусы и др.), что обусловило собирательное название болезни, чаще всего используемое в клинической практике – острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ). Определенную роль среди этиологических факторов играют и бактериальные возбудители, а также микоплазмы, грибки и прочие микроорганизмы, в том числе в сочетании с вирусами. Инфекции верхних дыхательных путей, особенно грипп, вызывают практически ежегодно массовые вспышки и остаются практически неконтролируемыми заболеваниями из-за гетерогенности возбудителей ОРВИ и высокой изменчивости антигенной структуры циркулирующих вирусов гриппа. В Республике Беларусь регистрируется около 3 млн. случаев ОРВИ в год, в том числе гриппа -- 300 тысяч, и это без учета легких форм заболевания, когда пациенты не обращаются за медицинской помощью. Экономический ущерб от ежегодных эпидемий составляет от 1 до 6 млн. долларов на 100 тыс. населения [5]. Ущерб, наносимый здоровью населения этими инфекциями и особенно сопутствующими осложнениями, включая смертельные, весьма значителен. Не менее велик и экономический ущерб, учитывая высокую заболеваемость, исчисляющуюся миллионами людей. Поэтому поиск надежных путей профилактики и лечения респираторных вирусных инфекций остается на пике актуальности.

Среди существующих на сегодняшний день средств профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ в реальной клинической практике находят применение специфические и неспецифические (патогенетические) препараты, а также большой ар-

сенал симптоматических средств -- анальгетического и антипиретического действия, антиконгестантов, муколитических и других, включая так называемые иммуномодуляторы. Из специфических средств (специфические вакцины и иммуноглобулины) в настоящее время используются вакцины только против гриппа типов А и В, причем успех вакцинопрофилактики в решающей степени зависит от соответствия серотипа вакцинного штамма серотипу циркулирующего вируса. Иммуноглобулины (причем из специфических для ОРВИ имеется только противогриппозный) предназначены, главным образом, для экстренной профилактики и лечения по специальным показаниям, поскольку имеют ряд ограничений в применении [3].

Группа неспецифических (патогенетических) средств достаточно обширна, включает как средства, обладающие избирательным действием на конкретного возбудителя (например, на вирус гриппа А -- ремантадин, селективные ингибиторы нейраминидазы озельтамивир и занамивир), так и неселективные противовирусные, которые могут использоваться при всех ОРВИ [2]. Последние представлены достаточно многочисленно, однако не всегда приемлемы для лечения банальных острых респираторных инфекций. Например, рибавирин, ганцикловир, фамцикловир, азидотимидин и другие аномальные нуклеозиды ввиду токсичности, наличия побочных эффектов и высокой стоимости практически не используются для лечения ОРВИ, оставаясь в нише лечения тяжелых вирусных инфекций -- герпес, вирусный гепатит, ВИЧ-инфекция. Многочисленные интерфероны (природные, рекомбинантные и др.) по тем же причинам целесообразны именно при тех заболеваниях, где они являются абсолютно незаменимыми: вирусные гепатиты, папилломатоз, а для лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ рекомендован только интерферон человеческий лейкоцитарный. Поэтому актуальным направлением лечения этих заболеваний является применение препаратов-индукторов эндогенного интерферона как природного, так и синтетического происхождения. Такими свойствами, помимо противовирусной активности за счет ингибиции вирусной нейраминидазы, принадлежит производное бензимидазола -- арбидол. Этот препарат доказал свою безопасность и эффективность для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ при многолетнем опыте клинического применения, охватывающем 14 тысяч пациентов (как взрослых, так и детей): он сокращает среднюю продолжительность заболевания на 1,7-2,65 дней,

смягчает симптомы заболевания, предотвращает развитие постгриппозных осложнений и снижает частоту обострений хронических болезней [4].

Относительно недавно на отечественном фармацевтическом рынке появился аналог российского арбидола белорусского производства -- АРПЕТОЛ. В доступной литературе информация об эффективности арпетола в эксперименте и в клинической практике представлена единичными публикациями [1]. Но вопрос об эффективности генерического средства относительно фирменного препарата всегда актуален для потребителя. Это обстоятельство определило цель настоящего исследования.

Цель исследования. Сравнительная оценка клинической эффективности, переносимости и безопасности препаратов арпетол (таблетки, покрытые оболочкой, 50 мг, СООО «Лекфарм», Республика Беларусь) и арбидол (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, Фармстандарт-Томскхимфарм ОАО, Российская Федерация) у амбулаторных пациентов с ОРВИ.

Материал и методы исследования.

Исследование выполнено в амбулаторных условиях по протоколу двойного слепого рандомизированного в параллельных группах пациентов по 50 человек каждая: опытная (№1, получавшие арпетол) и контрольная (№2, получавшие арбидол). Оба препарата назначались по стандартной схеме: по 4 таблетки 4 раза в день в течение 5 суток. При необходимости лечения лихорадочного синдрома (температура тела выше 38,5°C) рекомендовался дополнительно парацетамол 500 мг внутрь (симптоматически, 1-2 раза в сутки).

Пациенты вели специально разработанный дневник, отражающий динамику самочувствия и симптомов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в баллах от 0 до 100 (дважды в день); осматривались врачом в 1-й, 3-й, 5-й и 8-й дни болезни, а также проводилось анкетирование о возможном нежелательном действии лекарства по шкале UKU. На 2-й, 4-й, 6-й, 7-й день ход исследования контролировался по телефону.

В исследовании участвовали 100 пациентов с клиническим диагнозом ОРВИ.

Критерии включения в исследование:

1. Мужчины и женщины в возрасте 18 - 45 лет.

2. Клинически верифицированный диагноз ОРВИ средней степени тяжести с лихорадочным синдромом.
3. Давность заболевания не более 36 часов.
4. Информированное согласие пациента.

Критериями исключения были:

1. Беременность и лактация.
2. Наличие признаков бактериальной инфекции и угрожающих жизни осложнений.
3. Наличие иного заболевания с респираторными катаральными симптомами и лихорадочным синдромом.
4. Хронические заболевания в стадии декомпенсации (сахарный диабет, почечная или печеночная недостаточность, артериальная гипертензия лабильного течения, ИБС, бронхиальная астма и др.).
5. Пациенты с иммунодефицитом, онкологические больные.
6. Пациенты, получающие глюкокортикостероиды, иммунодепрессанты для лечения сопутствующей патологии.
7. Лица, принимавшие арпетол/арбидол, иные иммуномодуляторы, противовирусные лекарственные средства, антибиотики менее чем за 2 месяца до включения в испытание.
8. Курящие лица.
9. Непереносимость арпетола/арбидола в анамнезе.

Проведена простая одномоментная рандомизация пациентов с использованием генератора «псевдослучайных чисел» на две равные группы, рандомизационный код сохранялся закрытым от врача-исследователя на протяжении всего испытания.

В ходе и в конце исследования оценивались: продолжительность заболевания от начала терапии арпетолом/арбидолом до исчезновения/сохранения минимальных проявлений всех симптомов; продолжительность, интенсивность и динамика отдельных симптомов болезни; присоединение бактериальной инфекции, требующей антибиотикотерапии, или иных осложнений; параметры безопасности по шкале UKU; эффективность и безопасность препаратов по мнению врачей и пациентов.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы Statistica 6.0.

Результаты исследования.

Закончили исследование 35 пациентов группы №1 (опытная, арпетол) и 42 пациента группы №2 (контрольная, арбидол). Средние сроки выбытия из исследования статистически значимо не различались: $4,07 \pm 1,67$ дней в опытной группе, $4,43 \pm 1,99$ дней в контрольной ($P > 0,05$). Причинами выбытия были: нарушение протокола пациентом (6 чел. из группы №1 и 5 чел. из группы №2), отказ пациента от участия (5 чел. из группы №1 и 2 чел. из группы №2), иные причины (4 чел. из группы №1 и 1 чел. из группы №2).

Обе группы пациентов, завершивших исследование, были идентичны по гендерно-возрастному составу: $29,86 \pm 8,28$ лет (14 мужчин, 21 женщина) в группе №1, $30,76 \pm 8,36$ лет (14 мужчин, 28 женщин) в группе №2.

На перенесенные в прошлом заболевания указали 20 человек опытной группы (в основном, это были ОРВИ, по одному пациенту имели в анамнезе язвенную болезнь 12-перстной кишки, артериальную гипертензию, пиелонефрит, вирусный гепатит, эрозию шейки матки, черепно-мозговую травму) и 15 пациентов контрольной группы (также преимущественно ОРВИ, по одному пациенту – пиелонефрит, гастрит, аднексит, тендовагинит). На предшествующую и сопутствующую терапию указали только пациенты из группы №2: прием бисопролола 5 мг/сут внутрь (в связи с ИБС) -- у 1 пациента, предшествующий (за 60 дней до исследования) прием парацетамола в течение 5 дней и цетиризина в течение 4 дней (прекращен по неизвестным причинам) – у 1 чел.

Основными симптомами заболевания в обеих группах были умеренная лихорадка (максимально до $38,5^{\circ}\text{C}$), кашель, заложенность носа и насморк, боли или першение и сухость в горле, гиперемия слизистой оболочки ротоглотки, интенсивность которых колебалась от незначительной до выраженной (обозначенной рангами от 1 до 3). Незначительное увеличение подчелюстных лимфатических узлов (лимфаденопатию) имели 3 пациента опытной группы и 6 пациентов контрольной. Клиническая характеристика групп в первый день наблюдения отражена в табл. 1-2.

Таблица 1 - Клиническая характеристика (выраженность признаков) в группах наблюдения (M±SD) при первичном осмотре

Группа	T	ЧД	ЧСС	АД сист.	АД диаст.	К	ГС	РР	ЗН	ЛА
№ 1	37,86± 0,32	18,23± 1,90	83,46± 7,71	116,71± 18,86	75,43± 6,11	0,94± 0,94*	1,83± 0,57	1,54± 0,98	1,06± 0,97	0,11± 0,32
№ 2	37,80± 0,25	20,05± 9,69	81,79± 14,99	120,95± 7,09	75,48± 5,93	0,52± 0,67	1,88± 0,67	1,36± 1,01	0,81± 1,09	0,17± 0,38

Примечание 1- обозначения: Т – температура, °С; ЧД – частота дыхания; ЧСС – частота сердечных сокращений; АД сист., АД диаст. – артериальное давление систолическое и диастолическое; К – кашель; ГС – гиперемия слизистых; РР – ринорея; ЗН -- заложенность носа, ЛА -- лимфаденопатия.

Примечание 2- качественные признаки: приведен средний балл по ВАШ в группе.

Примечание 3-*- достоверные отличия в группах (P<0,05) по критерию Манна-Уитни.

Частота встречаемости большинства симптомов не различалась в обеих группах, кроме кашля и заложенности носа, которые преобладали в опытной группе: кашель -- у 60,0%, заложенность носа -- у 62,86% пациентов группы №1, тогда как доля лиц с этими симптомами в контроле составила 42,86% и 40,48% соответственно (различия достоверны, табл. 2). Кроме того, в опытной группе исходно интенсивность кашля была достоверно большей, чем в контроле (табл. 1).

Таблица 2 – Доля лиц с различными симптомами ОРВИ при первичном осмотре и различия между группами по критерию χ^2

Симптом	Группа наблюдения		χ^2	Статистика Р
	№ 1, n = 35	№ 2, n = 42		
лихорадка	100% (35)	100% (42)	1,66	<0,43
кашель	60,0% (35)	42,86% (18)	4,67	<0,03*
гиперемия слизистых	100% (35)	97,62% (41)	1,88	<0,17
ринорея	80,0% (28)	78,57% (33)	1,2	<0,27
заложенность носа	62,86% (22)	40,48% (17)	7,23	<0,007*
лимфаденопатия	11,43% (4)	16,67% (7)	1,74	<0,18

Примечание -*- статистически значимые различия

К приему парацетамола для снижения лихорадки в 1-й и 2-й дни болезни прибегли 14 (40,0%) человек опытной группы и 15 (35,71 %) из контрольной, среднее количество таблеток в сутки составило соответственно 2,0±0,0 и 1,8±0,41 за первый день, 1,77±0,44 и 1,93±0,41 за второй день (различия статистически незначимы). В последующие дни потребности в жаропонижающих средствах не было в обеих группах.

На 3-й день заболевания ни в одной из групп не отмечалась лимфаденопатия, в обеих группах достоверно уменьшилась выраженность лихорадки, гиперемии сли-

зистых, ринореи, заложенности носа, имелась тенденция к уменьшению интенсивности кашля, хотя статистически незначимая (табл. 3).

Таблица 3 - Клинические проявления ОРВИ в группах наблюдения ($M \pm SD$) на 3-й день болезни и различия с первичным осмотром (Р для каждой группы по критерию Вилкоксона)

Группа	Т	Р	К	Р	ГС	Р	РР	Р	ЗН	Р
№ 1	37,28± 0,49*	<0,001	0,74± 0,85	0,07	1,51±0,56*	0,02	1,00± 0,91*	0,001	0,66±0,73*	0,02
№ 2	37,18± 0,42*	<0,001	0,38± 0,18	0,07	1,24±0,66*	0,001	0,79± 0,78*	<0,001	0,55±0,74*	0,005

Примечание 1- обозначения: Т – температура, °С; К – кашель; ГС – гиперемия слизистых; РР – ринорея; ЗН -- заложенность носа. По качественным признакам приведен средний балл в группе.

Примечание 2-*-- достоверность различий выраженности признака по сравнению с первым днем заболевания.

Динамика снижения интенсивности симптомов заболевания в обеих группах в процессе наблюдения (1 – первичный осмотр, 2 -- осмотр на 3-й день, 3 -- осмотр на 5-й день, 4 – осмотр на 8-й день) представлена на рис. 1-2.



Рисунок 1- Динамика выраженности основных клинических симптомов заболевания при лечении арпетолом (группа №1) и арбидолом (группа №2).

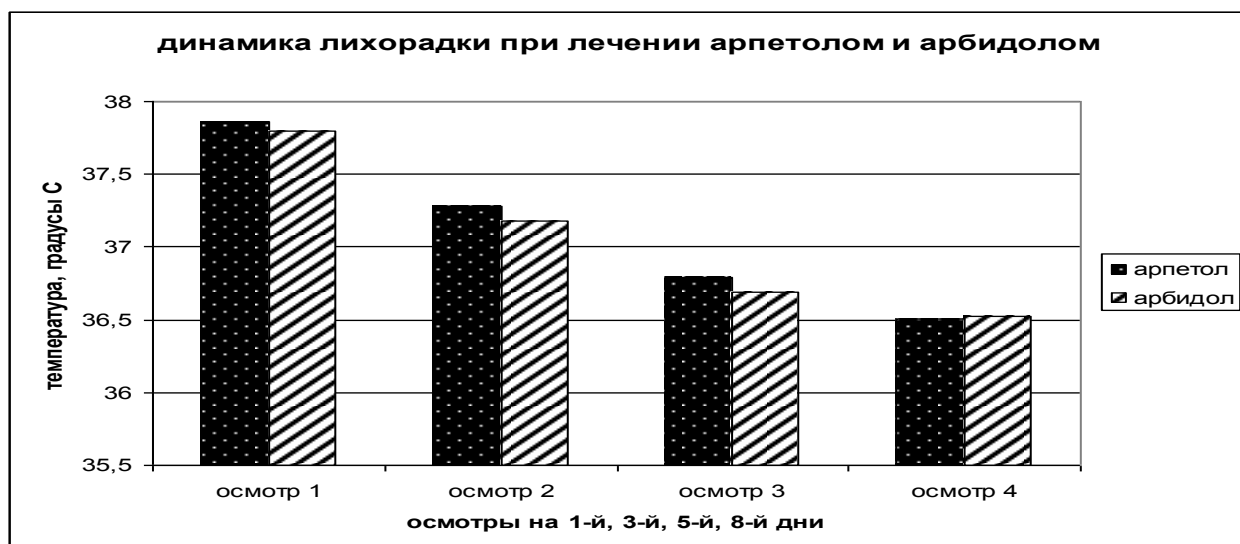


Рис. 2- Динамика лихорадки в группах наблюдения.

Из рисунков видно, что в обеих группах происходило аналогичное редуцирование проявлений болезни с каждым осмотром. Однако исходно бóльшая частота кашля и заложенности носа в опытной группе отразилась на результатах сравнительного анализа клинических проявлений болезни между группами в процессе последующего наблюдения: эти симптомы оставались достоверно преобладающими в группе №1 и на 3-й, и на 5-й и на 8-й день наблюдения. Достоверных различий между группами по частоте других симптомов (лихорадки, гиперемии слизистых и ринореи) в последующие дни болезни не было (табл. 4).

Таблица 4 – Динамика долей лиц, имеющих симптомы ОРВИ в группах сравнения по контрольным дням наблюдения, % (абс.)

Симптом	День 3-й, группа		День 5-й, группа	
	№1, n=35	№2, n=42	№1, n=33	№2, n=42
лихорадка	21,88% (7, n =32)	23,81% (10)	21,21% (7)	23,53% (8)
кашель	54,28% (19)*	33,33% (14)	27,27% (9)*	9,52%(4)
гиперемия слизистых	91,43% (34)	88,09% (37)	57,58% (19)	54,76% (23)
ринорея	65,71% (23)	57,14% (24)	57,58% (19)	54,76% (23)
заложенность носа	51,43% (18)*	35,71% (15)	21,21% (7)	9,52%(4)

Примечание -*-- статистически значимые различия ($P<0,05$) между группами по критерию χ^2 .

К концу наблюдения (8-й день) в обеих группах значительно уменьшилось число лиц, представивших полный набор клинических данных (что может косвенно указывать на выздоровление выбывших пациентов), поэтому доля лиц с симптомами заболевания не приведена.

Результаты самооценки своего здоровья пациентами, отмечавшегося ими ежедневно утром и вечером по каждому из предусмотренных протоколом признаку (по 100-балльной шкале, где 100 баллов – наилучшее состояние) представлены на рис. 3 (основные симптомы). На рисунке видно, что по всем выбранным признакам самочувствие пациентов контрольной группы исходно было несколько лучшим, чем пациентов опытной группы, хотя различия статистически незначимы ($P>0,05$). Соответственно, к концу наблюдения у пациентов опытной группы самочувствие по выбранным параметрам оставалось несколько хуже, чем в контрольной, хотя улучшение здоровья происходило практически параллельно.

Нормализация температуры, полное исчезновение или остаточные (минимальные) проявления катаральных симптомов к 5-му дню болезни имели 75,76% пациентов опытной группы, 80,95% -- контрольной, различия статистически незначимы

($\chi^2=2,38$, $P<0,12$), к 8-му дню – 86,68% опытной группы и 100% контрольной, различия также статистически незначимы ($\chi^2=2,78$, $P<0,09$). Осложнений, потребовавших назначения антибиотиков у пациентов, завершивших исследование, не было.

Врачебная оценка эффективности и безопасности препаратов (качественная) представлена в табл. 5, из которой следует, что у подавляющего большинства пациентов оба препарата оценены врачами как эффективные и безопасные, различия между группами статистически незначимы ($P>0,05$).

Таблица 5 - Эффективность и безопасность использованных препаратов по оценке врачами: количество пациентов абс. (%)

Препарат	Эффективность			Статистика (χ^2 , P)
	хорошая	умеренная	низкая	
Арпетол	18 (51,4%)	14 (40,0%)	3 (8,6%)	$\chi^2=3,04$, $P<0,22$
Арбидол	26 (61,9%)	12 (28,6%)	4 (9,5%)	
	Безопасность			
	хорошая	умеренная	низкая	
Арпетол	32 (91,45%)	2 (5,7%)	1 (2,8%)	$\chi^2=2,6$, $P<0,27$
Арбидол	40 (95,2%)	1 (2,4%)	1 (2,4%)	

Оценка качества лечения пациентами по 4-балльной системе не различалась в группах сравнения, составив в среднем $2,6 \pm 0,7$ баллов в опытной группе и $2,7 \pm 0,5$ баллов в контрольной ($P>0,05$). В опытной группе 94,3% (31 чел.) лечение сочли хорошим и удовлетворительным, 1 пациент – отличным (4 балла) и 3 пациента -- неудовлетворительным (1 балл), в контрольной группе таких «крайних» оценок не было, все пациенты признали лечение удовлетворительным и хорошим (2-3 балла).

Оценка нежелательного действия лекарств по шкале UKU продемонстрировала, что отдельные пациенты обеих групп отмечали в процессе лечения наличие некоторых минимально выраженных симптомов, которые потенциально могли бы быть вызваны лечением. Однако анализ этих симптомов указывает на то, что их происхождение вызвано, скорее всего, заболеванием, а не препаратом (1.2 -- астения, 1.3 -- сонливость, 4.17 -- головная боль, 3.11 -- повышенное потоотделение). Достоверных отличий между основной и контрольной группами по частоте симптомов шкалы UKU при каждом осмотре (по критерию χ^2) не выявлено (табл. 6), кроме более частого симптома астении (код 1.2) при третьем осмотре у пациентов опытной группы. Однако, как отмечено выше, пациенты этой группы исходно имели более

выраженные симптомы ОРВИ. Очевидное из таблицы уменьшение частоты симптомов к концу наблюдения также свидетельствует об их обусловленности основным заболеванием, а не препаратами.

Таблица 6 - Число пациентов групп сравнения с симптомами возможного нежелательного действия лекарства, % (абс.)

Код	Осмотр 1		Осмотр 2		Осмотр 3		Осмотр 4	
UKU	Гр. №1	Гр. №2	Гр. №1	Гр. №2	Гр. №1	Гр. №2	Гр. №1	Гр. №2
1.1	2,86% (1)		2,86%(1)		2,86%(1)			
1.2	20,0%(7)	14,28% (6)	20,0% (7)	14,28% (6)	17,14% (6)*	4,76% (2)	2,86% (1)	2,38 (1)
1.3	14,28%(5)	14,28%(6)	14,28%(5)	9,52%(4)	8,57%(3)		2,86%(1)	
1.4				4,76%(2)				
1.5	2,86% (1)							
1.6	2,86% (1)							
1.7		2,38% (1)						
3.4		2,38% (1)						
3.10			2,86%(1)					
3.11		4,76%(2)		2,38%(1)				
4.11	2,86%(1)							
4.16		2,38%(1)						
4.17	11,43%(4)	9,52%(4)	11,43%(4)	9,52%(4)	5,71%(2)	2,38%(1)		

Примечание 1 – пустые ячейки – отсутствие пациентов с данным симптомом.

Примечание 2 -- *-- статистически значимые различия ($P < 0,05$) между группами по критерию χ^2 .

Вывод. Использование препаратов арпетол и арбидол для лечения ОРВИ в стандартных дозах 5-дневным курсом привело к нормализации температуры тела и полному исчезновению (или минимальным остаточным проявлениям) катаральных симптомов к 5-му дню болезни у 75,76% - 80,95% пациентов. Анализ динамики редуцирования клинической симптоматики заболевания, переносимости и возможных побочных эффектов обоих препаратов продемонстрировал, что по клинической эффективности, переносимости и безопасности отечественный препарат АРПЕТОЛ, (таблетки, покрытые оболочкой, 50 мг, СООО «Лекфарм», РБ) не уступает лекарственному средству АРБИДОЛ (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, Фармстандарт-Томскхимфарм ОАО, РФ).

Таким образом, арпетол может быть рекомендован для широкого клинического применения в амбулаторных условиях у пациентов с ОРВИ.

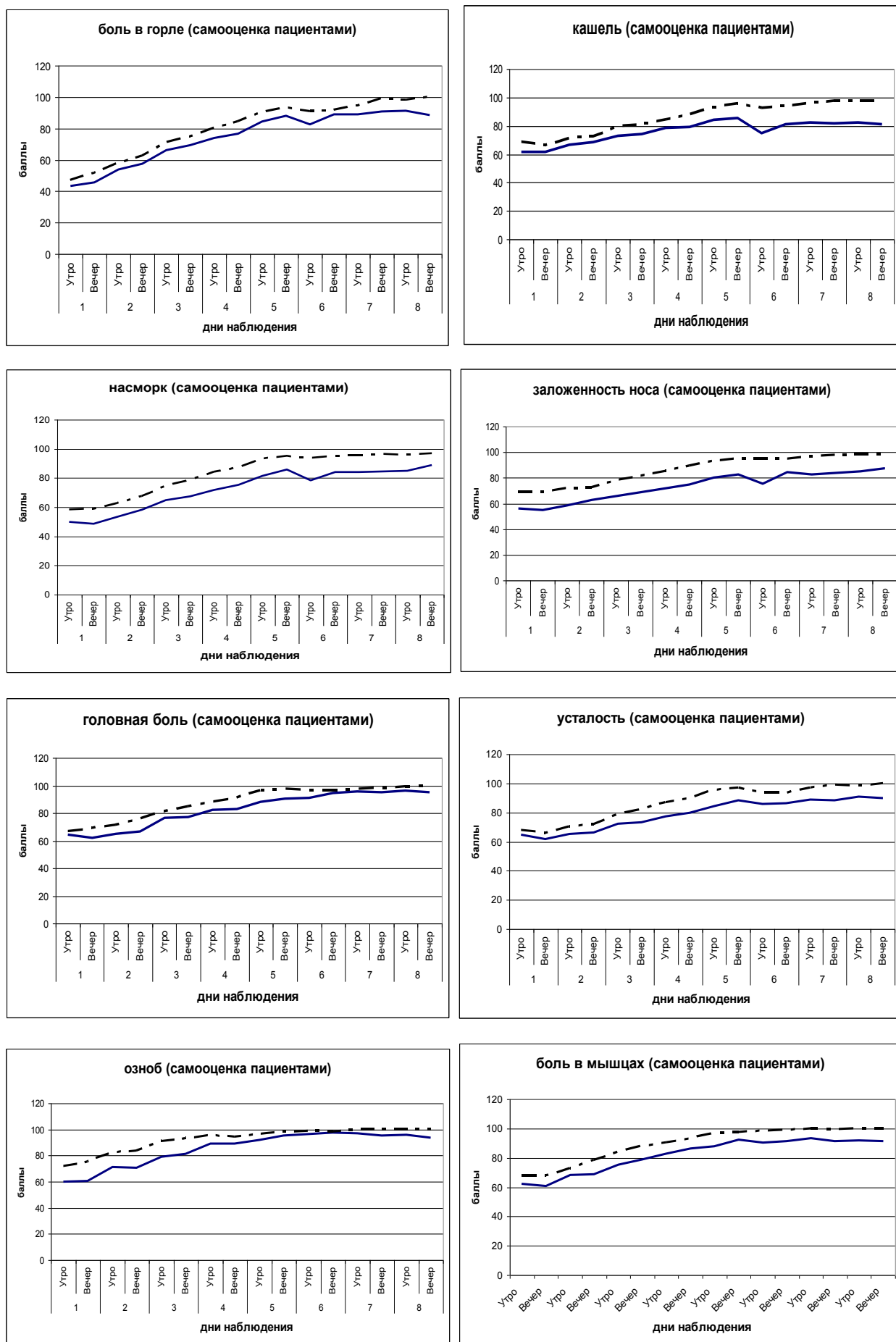


Рис. 3 – Динамика симптомов болезни в среднем по группам (самооценка пациентами). Сплошная линия – опытная группа, прерывистая – контрольная группа

Литература

1. Богданова Н.Л., Петкевич А.С., Рустамова Л.М. и др. Исследование эффективности арпетола и препаратов растительного генеза при гриппе А(Н5N1) в эксперименте // Здоровоохранение.-2012.-№1.-С.22-24
2. Ершов, Ф.И. Антивирусные препараты / Ф.И. Ершов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 312 с.
3. Карпов, О.И. Клиническая фармакология основных средств для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа: метод. пособие для врачей / О.И. Карпов, А.А. Зайцев. СПб., 2005. – 26 с.
4. Ленева И.А., Гуськова Т.А. Арбидол – эффективный препарат для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ: обзор результатов клинических исследований/ РМЖ.- 2008.-Т. 16.-№29.- С.1972-1977
5. <http://minzdrav.gov.by/nd/run/trap.php?id=351>

