

СПЕЦИФІЧНА ПРОТИВІРУСНА ДІЯ ПРЕПАРАТУ НУКЛЕКС ПРИ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ РОЗЛАДАХ, ГРИПІ ТА ГРВІ

З.Ю.Ткачук, М.І.Швед, О.А.Прокопович, П.М.Бабич
Інститут молекулярної біології та генетики НАНУ
(Київ)

Державний медичний університет
ім.І.Я.Горбачовського (Тернопіль)

Вступ

Епідемії грипу та ГРВІ супроводжуються великою смертністю та життєво небезпечними ускладненнями в уразливих групах населення. В групі ризику знаходяться люди з хронічними патологіями, особливо такими як серцево-судинні захворювання [21]. Однак, зв'язок між інфікуванням ГРВІ та грипом і гострим інфарктом міокарда довго залишався незрозумілим. Різні дослідження повідомляли про сезонність моделей серцево-судинної смертності, що були схожі на моделі циркуляції захворювання ГРВІ та грипу [16,18,22,25]. Клінічні показники у хворих на грип вказували на характерні системні ефекти, такі як висока температура, біль у м'язах і втому, але також часто свідчили про часті напади ішемії міокарда [23,26,29,33]. Ці результати призвели до гіпотези, що грип може діяти як гострий запальний стимул запуску серцево-судинних нападів. Для прогнозування ризику судинних захворювань у людей часто стали використовуватись маркери системного запалення та активації запальних клітини, як важливий компонент розвитку та прогресування атеросклеротичної бляшки [20,31].

Відомо, що вірус грипу має значний вплив на запальні, коагуляційні та метаболічні шляхи [27], які можуть призвести до дестабілізації атеросклеротичної бляшки і тим самим до часткової оклюзії або повної закупорки коронарної артерії, що є основною причиною гострого інфаркту [35]. Крім того, грип може діяти як гострий запальний і прокоагулянтний стимул швидко-

линної зміни ендотелію [24,28]. Добре відомі серцеві ускладнення внаслідок інфекції грипу, такі як міокардит, перкардит, але роль грипу в якості пускового механізму гострого інфаркту міокарда чітко не доведена. Одночасно в спеціальній літературі появилась велика кількість фактів того, що грип (у тому числі грип як захворювання і як гостра респіраторна інфекція) може викликати гострий інфаркт міокарда або смерть від серцево-судинної хвороби. Численні оглядові дослідження, проведені в різних умовах, різними методами, свідчать про тісний зв'язок між грипом і гострим інфарктом міокарда. В той же час ще дуже мало клінічних досліджень, в яких би вивчали можливість зниження ризику від серцево-судинних ускладнень противірусними та кардіопротекторними препаратами у хворих на грип та ГРВІ. Лише у двох невеликих рандомізованих дослідженнях оцінювався захист антигрипового вакцинування проти серцевих нападів у людей із серцево-судинними захворюваннями і показано, що вакцинація проти грипу дає значний захист проти смертності від серцево-судинних хвороб. Отримана сумарна оцінка моделі рандомізованих наслідків передбачає хоч і незначний, але захисний ефект вакцинації. Автори вважають, що у випадках, де це показано, слід заохочувати вакцинацію проти грипу, особливо у людей з існуючими серцево-судинними захворюваннями, серед яких часто спостерігається упереджене несприймання вакцинації [34].

Таким чином, існують переконливі докази того, що ГРВІ та грип можуть провокувати розвиток гострого інфаркту міокарду, підвищувати серцево-судинну смертність, а використання ліків проти вірусних інфекцій є ефективним засобом зниження ризику серцевих нападів у хворих з кардіоваскулярним ризиком.

Кардіопротекторний препарат Нуклекс володіє специфічною противірусною активністю, яка забезпечується зміною конформації рецепторів нейрамінідази та гемаглютиніну вірусів грипу та парагрипу, а неспецифічна - підвищенням продукції інтерферону *in vivo* і стимуляцією неспецифічного противірусного захисту [11]. Специфічна кардіопротекторна дія забезпечується позитивним впливом на динаміку формування зони пошкодження міокарда та зменшенням остаточної маси зони некрозу, і тим самим - збереження або підвищення фракції викиду ліво-

го шлуночка [7]. Регуляція гормональної системи супроводжується активацією гіпофізарно - надниркової системи зі збільшенням рівня ендогенних глюкокортикоїдів. Нуклекс оптимізує адренергічну та холінергічну регуляцію діяльності серця, коронарний і системний кровообіг за участю симпатичної і парасимпатичної нервових систем. У результаті препарат розслабляє коронарні та периферичні судини на фоні їх адреналінового скорочення та зменшує артеріальний тиск [6]. Нефропротекторні властивості, забезпечуються за рахунок підвищення глобального показника функції нирок - швидкості клубочкової фільтрації [7].

Метою дослідження була комплексна оцінка терапевтичної ефективності кардіопротекторного препарату "Нуклекс" у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями (ХІХС, кардіосклероз, стабільна стенокардія напруження II-III ФК з СН I-IIa, дисметаболична кардіоміопатія, порушення ритму), які захворіли грипом, або ГРВІ у порівнянні з базовою терапією.

Методи і матеріали дослідження

Дане клінічне дослідження проводилося як відкрите, рандомізоване, порівняльне, паралельне і було виконане відповідно до вимог, Державного фармакологічного центру МОЗ України [1-3,8-9]. У дослідження було включено 170 пацієнтів. Всі пацієнти, які брали участь в дослідженні, з метою зменшення систематичної похибки, пов'язаної з відбором, за допомогою процедури простої рандомізації були розподілені на основну (85 пацієнтів) і контрольну (85 пацієнтів) групи. В дослідженні брали участь чоловіки і жінки віком від 18 до 70 років з діагнозом ГРВІ або грип у хворих з серцево-судинними захворюваннями (ХІХС, кардіосклероз, стабільна стенокардія напруження II-III ФК з СН I-IIa, дисметаболична кардіоміопатія, порушення ритму). Основними критеріями включення були: наявність вірусу, (позитивний результат імунофлюоресцентного тесту); t тіла ≥ 38 °C, яка супроводжується лихоманкою і больовим синдромом; наявність суб'єктивних скарг (слабкість, міалгія, головна біль, першіння в горлі та/або біль в горлі, кашель). Як противірусний препарат порівняння для Нуклексу (основна група) застосовували Таміфлю (контрольна група). Крім того, пацієнти обох груп отримували стандартну те-

рапію згідно протоколу для нозології. Препарат "Нуклекс" призначали всередину по 0,5 г 3 рази на добу протягом 5-7 днів, потім до 14 доби включно по 0.25 г два рази на добу. Препарат таміфлю вживали відповідно до інструкції.

Під час проведення дослідження пацієнти продовжували приймати базисну терапію для лікування серцево-судинних захворювань (інгібітори АПФ, діуретики, серцеві глікозиди, статини, антикоагулянти, антиагреганти, антиаритмічні, метаболічні препарати). Для зняття нападу стенокардії призначався нітрогліцерин, або інші короткодійні нітропрепарати. Пацієнти також приймали препарати, які постійно використовували для лікування інших супутніх захворювань у встановленій дозі.

Аналіз ефективності терапії в кожній групі виконували за наступними головними для цього дослідження показниками, що включають час за який зникали: головний біль, загальна слабкість, катаральні явища (кашель), нормалізувалася температура тіла (менше 37°C). Допоміжними показниками в цьому дослідженні були: лихоманка, біль у горлі, біль у суглобах, міалгія, втомлюваність, наявність виділень з носа, відчуття свербежу і печіння в носі, катаральні явища (кашель, риніт тощо), вираженість яких оцінювалася за вербальною аналоговою шкалою (0 - 3 бали). Окремо аналізували показники ЕКГ и ЕхоКГ.

Дизайн дослідження включав: біохімічний аналіз крові [9] та імунологічне обстеження, яке проводили за допомогою моноклонових антитіл на проточному цитофлюориметрі Бекман-Кутлер. Рівні Ig визначали за методикою Манчіні [3,8]. Реєстрацію електрокардіограм у 12-загальноприйнятих відведеннях проводили за допомогою апарату Cardimax FX-326U, ехокардіографічне обстеження в M-, V- та Doppler-режимі проводили на апараті Aloka 2000 [1]. Вірус грипу ідентифікували шляхом виявлення РНК Influenza virus A, РНК Influenza virus B. При позитивному результаті на грип А зразки повторно досліджували на Influenza virus A/H1N1 методом ПЛР на ампліфікаторі Rotor - Gene 6000 [2].

Статистичні методи. Математичну обробку даних провели за допомогою вбудованих засобів статистичного аналізу електронних таблиць Microsoft Excel і пакета прикладних програм SPSS 13.1. Для аналізу використовували методи описо-

вої статистики (для кількісних змінних обчислювалися показники - \bar{x} , середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімум та максимум, а для категоріальних змінних - частота і частка у відсотках), графічні методи, методи інтервального оцінювання (оцінка 95% ДІ для середніх арифметичних або медіан в залежності від узгодженості даних, що аналізувалися, з нормальним розподілом), методи двохфакторного ДА за зміщеною моделлю з наступним застосуванням аналізу простих контрастів. Критерій Манна - Уїтні або критерій Стьюдента для незалежних вибірок (в залежності від нормальності розподілу даних) застосовувався для оцінки істотності відмінностей між двома групами, критерій знакових рангів Уїлкоксона або критерій Стьюдента для парних даних застосовувалися для порівняння показників до і після лікування. Для аналізу узгодженості розподілу даних з нормальним розподілом застосовувався критерій Шапіро - Уїлка. Довірчі інтервали для різниці медіан були побудовані за допомогою методу Ходжеса - Лемана. Рівнями значущості було взято 0,01 для критерію Шапіро - Уїлка і 0,05 для інших критеріїв [4,5,15,17,19,30].

Отримані результати та їх обговорення

Діагноз грип та ГРВІ було підтверджено експрес методом імунофлуоресценції (МФА), та серологічно (РГГА). При цьому грип А було ідентифіковано у 32,94 % хворих, грип В - у 8,24 % пацієнтів, парагрип - у 41,18%, аденовірусна інфекція - у 8,24 % хворих, респіраторно-синцигіальна інфекція - у 9,41 % досліджуваних.

Аналіз ефективності за показниками симптоматики захворювання

Вираженість показників симптоматики захворювання вимірювалась за ВАШ (вербальною аналоговою шкалою), що мала наступні впорядковані категорії, які прирівнювалися до кількості балів: 0 балів - немає ознаки, 1 бал - слабо виражена, 2 бали - помірно виражена, 3 бали - сильно виражена. Графічно динаміка середніх арифметичних значень показників суб'єктивних скарг і об'єктивних симптомів захворювання наведена на рис. 1 - рис. 10.

Зменшення вираженості симптоматики захворювання (підвищення температури тіла, лихоманка, головний біль, біль в горлі, біль в суглобах, міалгія, свербіж і печіння в носі,

втомлюваність, загальна слабкість та катаральні явища) в основній групі в порівнянні з вихідним станом (день 0) було статистично істотним починаючи з четвертого дня (день 4).

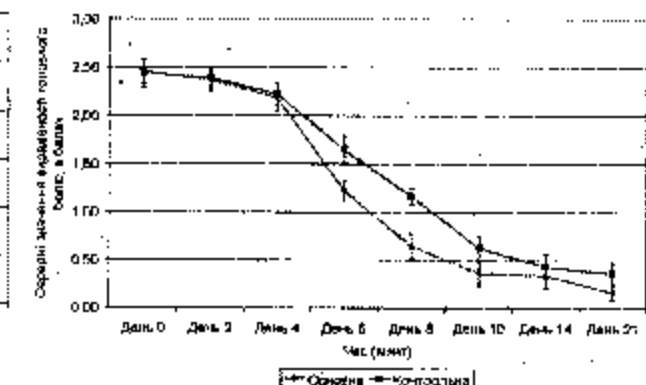
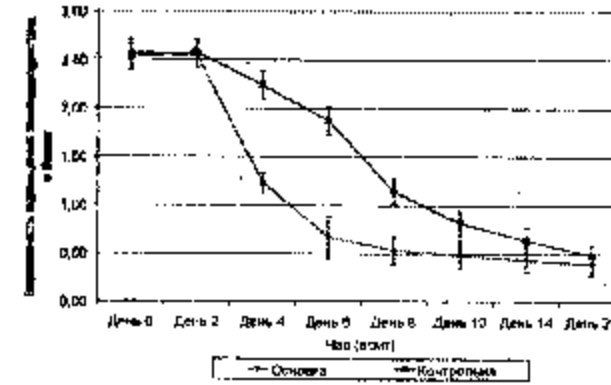


Рис. 1. Динаміка середніх значень показника "підвищення температури тіла". **Рис. 2.** Динаміка середніх значень показника "головний біль".

На рис. 1-4 графічно представлено динаміку основної симптоматики захворювання: підвищення температури тіла, головний біль, катаральні явища та загальна слабкість.

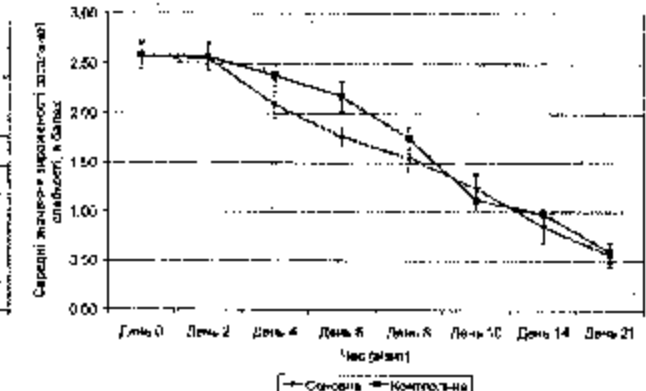
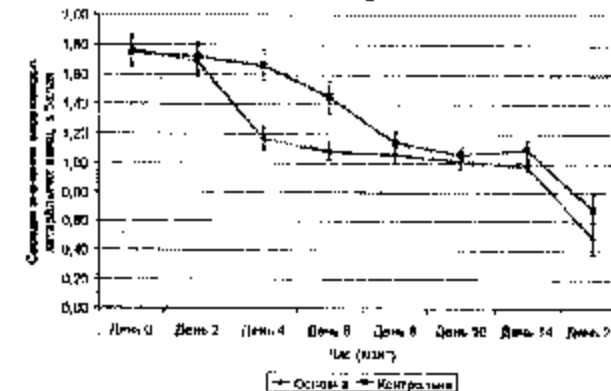


Рис. 3. Динаміка середніх значень показника "катаральні явища". **Рис. 4.** Динаміка середніх значень показника "загальна слабкість".

Представлені на зазначених рисунках криві є схожими, а відмінності між групами за різницям (день і - день 0) у всіх цих показників є статистично істотними починаючи з 4-го дня. Це свідчить про те, що зменшення вираженості цих показників в основній групі є істотно більшим вже на 4-й день в порівнянні з контрольною групою. Це зменшення продовжує залишатися істотним у показника "підвищення температури тіла" до 14 дня (рис. 1), у показника "головний біль" - до 10 дня (рис. 2), у показника "катаральні явища" до 6-го дня (рис. 3), а також на 21 день, а у показника "загальна слабкість" (рис. 4). це змен-

шення продовжує залишатися істотним до 6-го дня. Такий результат означає, що зменшення вираженості головних показників в основній групі настає істотно раніше (на 4-й день), ніж у контрольній, і ця різниця у двох показників продовжує залишатися істотно більшою до 14-го та 21-го днів включно.

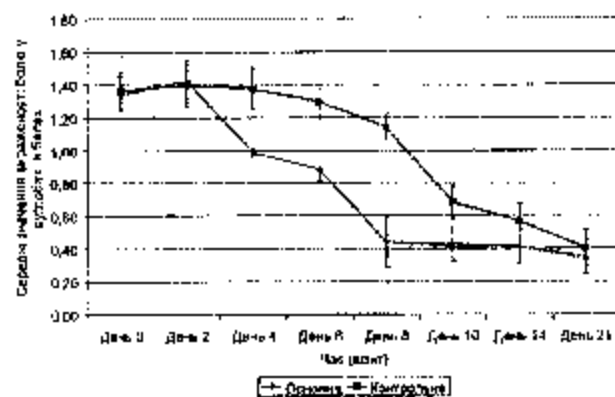


Рис. 5. Динаміка середніх значень показника "біль у суглобах".

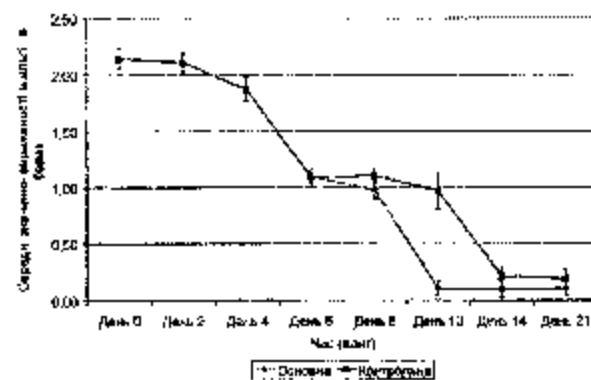


Рис. 6. Динаміка середніх значень показника "міальгія".

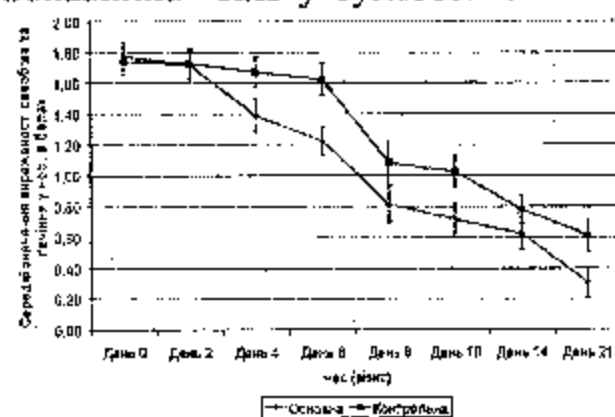


Рис. 7. Динаміка середніх значень показника "свербіж та печіння у носі".

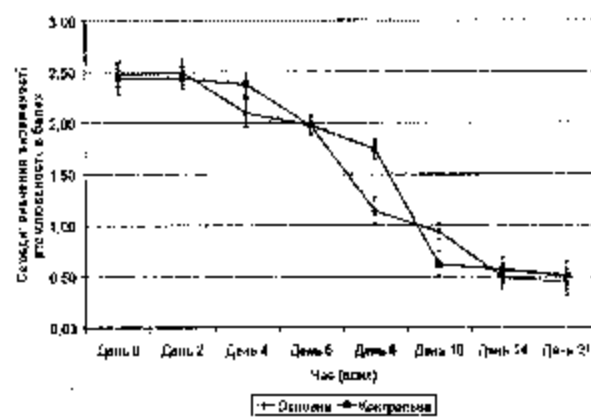


Рис. 8. Динаміка середніх значень показника "втомлюваність".

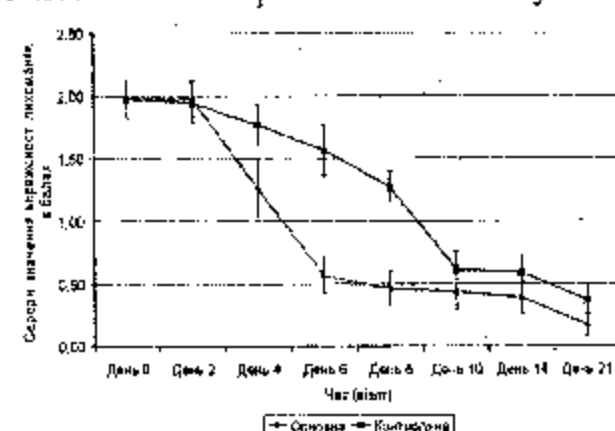


Рис. 9. Динаміка середніх значень показника "лихоманка".

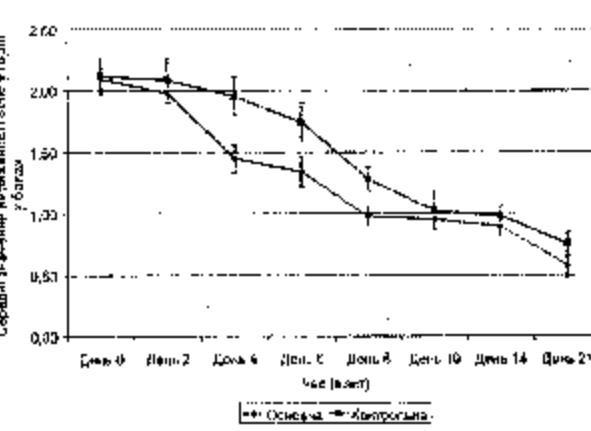


Рис. 10. Динаміка середніх значень показника "біль у горлі".

Отримані результати свідчать, про те, що зменшення вираженості вказаних показників в основній групі є істотно більшим і

відбувалося раніше в порівнянні з контрольною групою, і це зменшення в основному на два - три дні продовжує залишатися істотним до завершення лікування. Грунтуючись на даних, представлених графічно на рис. 1 - рис. 10, можна констатувати, що спостерігається тенденція більш швидкого зменшення вираженості показників симптоматики в основній групі ніж в контрольній. Для оцінки істотності зменшення вираженості показників симптоматики захворювання в кожній з груп було проведено ДА за змішаною моделлю: залежна змінна - показник симптоматики, що аналізується, фактор "час" - фіксований (рівні: день 0, день 2, день 4, день 6, день 8, день 10, день 14 та день 21), фактор "пацієнти" - випадковий. Для тих залежних змінних, для яких не виконувалися передумови ДА (нормальність розподілу залишків), було виконано ДА на рангах [23]. Згідно результатів ДА, ефект фактору час є істотним, що свідчить про позитивний вплив лікування на зменшення вираженості симптоматики захворювання як в основній так і в контрольній групах.

Аналіз ефективності в групах за головними змінними захворювання

За результатами аналізу головних змінних методами описової статистики, які наведено у табл. 1, спостерігалася тенденція до менших середніх значень показників, що аналізуються, в основній групі в порівнянні з контрольною.

Таблиця 1

Результати аналізу ефективності за головними змінними методами описової статистики

Показник	Група	Статистичні показники					
		N	Середнє арифметичне	Медіана	Стандартне відхилення	Мінімум	Максимум
Час, за який нормалізувалася температура	Основна	85	2,84	3	0,37	2	3
	Контрольна	85	4,33	5	0,93	3	5
Час, за який зник головний біль	Основна	85	1,34	1	0,48	1	2
	Контрольна	85	2,68	3	0,47	2	3
Час, за який зникли катаральні явища	Основна	85	4,88	5	0,89	3	6
	Контрольна	85	6,08	6	0,62	5	7
Час, за який зникла загальна слабкість	Основна	85	2,09	2	0,63	1	3
	Контрольна	85	3,25	3	0,55	2	4

Так як дані, що аналізуються, розподілені ненормально, то адекватною мірою центральної тенденції цих даних є медіана, а мірою розподілу даних - кватилі (табл. 2).

Таблиця 2

Інтервальні оцінки головних змінних

Показник	Група	N	Медіана	Границі 95% ДІ		Кватилі	
				Нижня	Щільня	Верхня	Верхня
Час, за який нормалізувалася температура	Основна	85	3	3	3	3	3
	Контрольна	85	5	5	5	3	5
Час, за який зник головний біль	Основна	85	1	1	1	1	2
	Контрольна	85	3	3	3	2	3
Час, за який зникли катаральні явища	Основна	85	5	5	5	5	5
	Контрольна	85	6	6	6	6	6
Час, за який зникла загальна слабкість	Основна	85	2	2	2	2	2,5
	Контрольна	85	3	3	3	3	4

Так як дані не узгоджувалися з нормальним законом розподілу (за критерієм Шапіро - Уїлка), то порівняння ефективності між групами за головними змінними було виконано за допомогою критерію Манна - Уїтні. На основі результатів порівнянь було зроблено висновок, що ефективність терапії, яка включала Нуклекс (основна група), є статистично істотно вищою, ніж ефективність терапії, яка цього препарату не включала (контрольна група) за головними змінними, що наведені вище.

Таким чином було доведено, що терапія, яка включає Нуклекс, переважає за ефективністю стандартну терапію при лікуванні ГРВІ або грипу у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями за зазначеними вище головними змінними.

Аналіз ефективності лікування у підгрупах заражених різними вірусами

Додатково було проведено порівняльний аналіз між основною і контрольною групами в підгрупах пацієнтів, заражених різними вірусами, за наступними критеріями:

- час, за який нормалізувалася температура;
- час, за який зник головний біль;
- час, за який зникла загальна слабкість.

Так як дані, що аналізуються, ну узгоджувалися з нормальним законом розподілу, то в якості міри центральної тенденції для всіх показників було взято медіану, значення якої наведено на порівняльних діаграмах (рис. 11 - рис. 14).

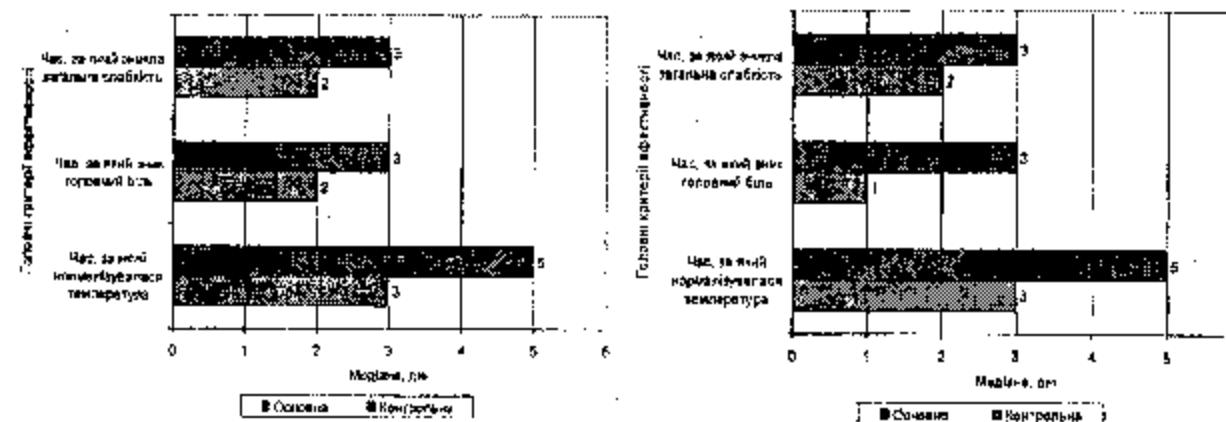


Рис. 11. Порівняльна діаграма для підгрупи пацієнтів, заражених грипом А. Рис. 12. Порівняльна діаграма для підгрупи пацієнтів, заражених грипом В

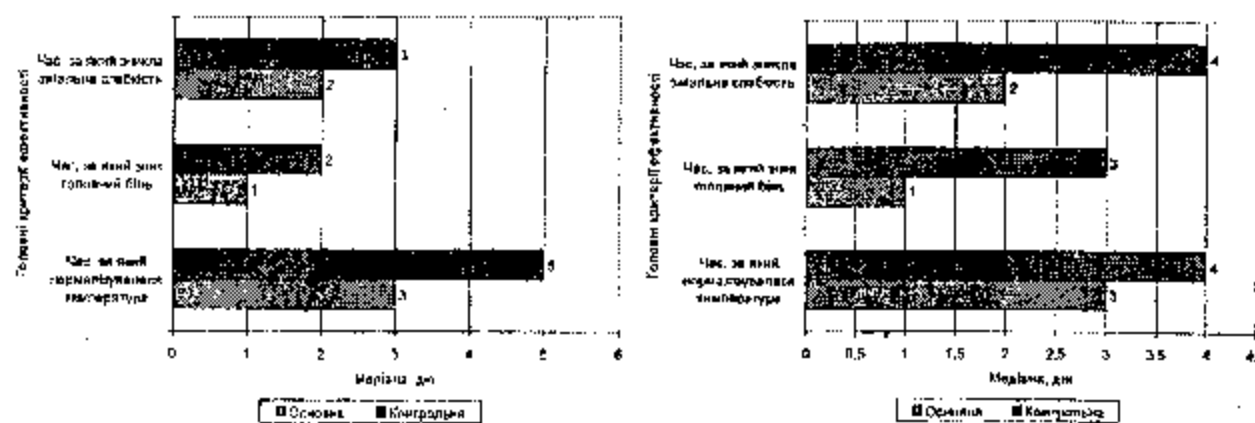


Рис. 13. Порівняльна діаграма для підгрупи пацієнтів, заражених парагрипом. Рис. 14. Порівняльна діаграма для підгрупи пацієнтів, заражених аденовірусною інфекцією

Виконане за допомогою критерію Манна - Уїтні порівняння відповідних підгруп основної та контрольної груп дозволило констатувати, що існують статистично істотні відмінності між основною і контрольною групою за головними змінними ефективності та зробити висновок, що спостерігається тенденція до менших середніх значень зазначених показників в основній групі в порівнянні з контрольною.

Таким чином можна стверджувати, що ефективність терапії в основній групі яка включала нуклекс є вищою, ніж ефективність лише стандартної терапії за зазначеними змінними (час, за який нормалізувалася температура; час, за який зник головний біль; час, за який зникла загальна слабкість).

Результати проведеного нами дослідження свідчать, що незалежно від зараженості, чи вірусом грипу, чи парагрипу, які складають більше 80% хворих, препарат суттєво скорочує час за яким зникають основні прояви ГРВІ.

Аналіз ефективності лікування в підгрупі пацієнтів з вірусом АНІНІ

Вірусологічне дослідження методом ПЛР показало, що на 1-й день лікування в основній групі серед хворих грипом А було виявлено 46,15% (12 пацієнтів) заражених штамом АНІНІ, а в контрольній групі 26,6% (8 пацієнтів). На 14 день лікування Нуклексом з 12 пацієнтів, заражених штамом А/НІНІ, у семи не виявлено вірусу, тоді як з 8 хворих, яких лікували Таміфлю, тільки в одного не виявлено даного штаму вірусу грипу. На протязі 14 днів лікування в основній групі частка хворих з штамом А/НІНІ, статистично істотно зменшилась до 19,23% ($p = 0,016$ за критерієм Мак-Німара), в той же час в контрольній групі частка таких хворих статистично істотно не змінилась (23,33%; $p = 1,000$ за критерієм Мак - Німара). Отже, на 14 день після лікування пацієнтів основної групи Нуклексом у 58,33% пацієнтів методом ПЛР не виявлено вірус АНІНІ, тоді як в контрольній групі він виявлявся майже у 87,5 % пацієнтів. Це свідчить про суттєву різницю в ефективності лікування між контрольною та основною групою на користь останньої та здатність Нуклексу майже повністю звільняти організм від вірусу грипу. Крім того, нами виявлено здатність вірусу грипу штаму АНІНІ залишатися в організмі тривалий час навіть коли головні симптоми захворювання відсутні. Можна припустити, що більш тривале лікування Нуклексом (до 21 дні) може призвести до повної відсутності вірусу АНІНІ в організмі. Виявлена нами здатність вірусу грипу перебувати в організмі тривалий час після зараження навіть після лікування специфічним противірусним препаратом Таміфлю, підтверджує його спроможність в довготривалому часі руйнувати серцево-судинну систему організму і створювати ризики розвитку важких серцевих ускладнень. Це свідчить про необхідність обов'язкового діагностування методом ЛПР наявності РНК грипу та більш тривалого лікування грипу противірусними препаратами до повної відсутності вірусної РНК в організмі.

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

На експериментальних моделях *in vitro* та *in vivo* було показано специфічну противірусну дію препарату Нуклекс. [11]. Встановлено, що механізм антигрипозної дії Нуклексу полягає в інгібуванні активності нейрамінідази та гемаглютиніну при взаємодії з віріоном грипу АНІНІ, крім того препарат є пролонгованим індуктором альфа-інтерферону в дослідях *in vivo*. [11]. Отримані результати клінічного випробування свідчать на користь використання Нуклексу при лікуванні грипу та ГРВІ, та підтверджують дані, отримані на експериментальних моделях про його високу ефективність в порівнянні з референтним препаратом Таміфлю.

Аналіз ефективності в кожній групі за показниками імунограми

Згідно схеми обстеження випробовуваних (табл. 4) на 1-му і 8-му візитах були оцінені показники імунограми: лімфоцити (%), CD3%, CD4%, D8%, CD16/56%, Ig А г/л, Ig М г/л, Ig G г/л, ЦІК (табл. 4 - основна група, табл. 5 - контрольна).

Таблиця 4

Результати аналізу динаміки показників імунограми в основній групі

Показник	Час (візит)	N	Середнє арифмет.	Медіана	СВ	Мінімум	Максимум
Лімфоцити, %	Твізит 1	85	18,23	18	1,09	15,6	20
	Твізит 8	85	24,45	23	3,16	18	32
	(Т8 - Т1)	85	6,22	5	3,54	0	16,4
CD3, %	Твізит 1	85	34,42	34	1,36	31	36
	Твізит 8	85	38,32	38	0,97	34	39
	(Т8 - Т1)	85	3,89	4	1,75	0	8
CD4, %	Твізит 1	85	33,28	33	1,74	30	36
	Твізит 8	85	23,21	23	1,73	18	32
	(Т8 - Т1)	85	-10,07	-10	2,25	-16	0
CD8, %	Твізит 1	85	12,14	12	1,07	11	14
	Твізит 8	85	18,60	18	0,83	18	20
	(Т8 - Т1)	85	6,46	7	1,33	4	9
CD16/56, %	Твізит 1	85	26,74	26	1,85	18	29
	Твізит 8	85	19,80	20	0,75	18	22
	(Т8 - Т1)	85	-6,94	-8	1,94	-9	2
Ig А, г/л	Твізит 1	85	2,86	3	0,35	2	3
	Твізит 8	85	1,24	1	0,43	1	2
	(Т8 - Т1)	85	-1,62	-2	0,53	-2	0
Ig М, г/л	Твізит 1	85	1,98	2	0,56	1	3
	Твізит 8	85	1,16	1	0,67	0	2
	(Т8 - Т1)	85	-0,81	-1	0,93	-2	1
Ig G, г/л	Твізит 1	85	14,80	15	2,47	11	19
	Твізит 8	85	11,30	11	1,58	10	18
	(Т8 - Т1)	85	-3,50	-3	2,86	-9	1
ЦІК	Твізит 1	85	166,10	187	26,35	110	189
	Твізит 8	85	114,44	115	12,70	103	180
	(Т8 - Т1)	85	-51,66	-59	28,69	-86	0

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії

Таблиця 5

Результати аналізу динаміки показників імунограми в контрольній групі

Показник	Час (візит)	N	Середнє арифмет.	Медіана	СВ	Мінімум	Максим.
Лімфоцити, %	Твізит 1	85	18,54	18	0,82	18	20
	Твізит 8	85	19,55	20	1,38	18	23
	(Т8 - Т1)	85	1,01	0	1,48	0	5
CD3, %	Твізит 1	85	33,62	34	1,59	29	36
	Твізит 8	85	33,76	34	1,46	31	36
	(Т8 - Т1)	85	0,14	0	0,60	0	4
CD4, %	Твізит 1	85	34,21	34	1,39	31	36
	Твізит 8	85	30,12	30	0,71	30	36
	(Т8 - Т1)	85	-4,09	-4	1,55	-6	0
CD8, %	Твізит 1	85	12,28	12	1,04	11	14
	Твізит 8	85	13,49	14	1,00	11	16
	(Т8 - Т1)	85	1,21	1	1,28	-1	5
CD16/56, %	Твізит 1	85	25,76	26	2,44	18	29
	Твізит 8	85	22,55	22	1,64	18	25
	(Т8 - Т1)	85	-3,21	-3	3,01	-9	1
Ig A, г/л	Твізит 1	85	2,92	3	0,28	2	3
	Твізит 8	85	2,23	2	0,47	1	3
	(Т8 - Т1)	85	-0,69	-1	0,53	-2	1
Ig M, г/л	Твізит 1	85	1,85	2	0,45	1	3
	Твізит 8	85	2,11	2	0,41	1	3
	(Т8 - Т1)	85	0,26	0	0,54	0	2
Ig G, г/л	Твізит 1	85	15,20	16	2,92	4	19
	Твізит 8	85	13,25	13	0,97	11	15
	(Т8 - Т1)	85	-1,95	-2	2,91	-7	8
ЦІК	Твізит 1	85	163,31	180	26,97	110	189
	Твізит 8	85	134,54	130	10,14	110	145
	(Т8 - Т1)	85	-28,76	-42	30,27	-79	21

Відносне збільшення (зменшення) показників імунограми, наведено у табл. 6.

Таблиця 6

Відносне збільшення (зменшення) показників Імунограми на момент часу Твізит 8 в порівнянні з Твізит 1, розраховане за формулою (5)

Показник	Візит	Група	
		Основна	Контрольна
Лімфоцити, %	Твізит 8	+34,10%	+5,46%
CD3, %	Твізит 8	+11,31%	+0,42%
CD4, %	Твізит 8	-30,26%	-11,97%
CD8, %	Твізит 8	+53,20%	+9,87%
CD16/56, %	Твізит 8	-25,96%	-12,47%
Ig A, г/л	Твізит 8	-56,79%	-23,59%
Ig M, г/л	Твізит 8	-41,07%	+14,01%
Ig G, г/л	Твізит 8	-23,65%	-12,85%
ЦІК	Твізит 8	-31,10%	-17,61%

Порівняння ефективності в групах за зміною показників імунограми

Зміна показників імунограми оцінювалася за допомогою індивідуальних різниць ($T_{\text{візит 8}} - T_{\text{візит 1}}$), результати аналізу яких за допомогою методів описової статистики наведено у табл. 4 для основної групи і у табл. 5 для контрольної.

Для порівняння груп за різницями ($T_{\text{візит 8}} - T_{\text{візит 1}}$) показників імунограми, за якими групи були однорідними у вихідному стані (лімфоцити, CD8, Ig A, Ig M, Ig G і ЦІК) було застосовано критерій Манна - Уїтні. Результати застосування критерію Манна - Уїтні наведені у табл. 7.

Таблиця 7

Результати порівняння груп за різницями ($T_{\text{візит 8}} - T_{\text{візит 1}}$) показників імунограми (для показників, за якими групи у вихідному стані були однорідними)

Показник	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	p-значення	Висновок щодо істотності відмінностей*
Лімфоцити, %	408,5	4063,5	-10,245	0,000	істотні
CD8, %	27	3682	-11,278	0,000	істотні
Ig A, г/л	1023	4678	-8,798	0,000	істотні
Ig M, г/л	1302,5	4957,5	-7,778	0,000	істотні
Ig G, г/л	2691,5	6346,5	-2,888	0,004	істотні
ЦІК	2012	5667	-4,999	0,000	істотні

* Висновок зроблено при рівні значущості 0,05.

Таким чином, ґрунтуючись на результатах статистичного аналізу даних (табл. 7) можна констатувати, що відмінності між групами за зміною значень показників імунограми, за якими групи були у вихідному стані однорідними (лімфоцити, CD8, Ig A, Ig M, Ig G і ЦІК), є статистично істотними.

Так як групи, що порівнюються, у вихідному стані були неоднорідними за показниками CD3, CD4 та CD16/56, то для їх порівняння, з метою врахування вихідної неоднорідності, було застосовано коваріаційний аналіз за моделлю: залежна змінна - різниця ($T_{\text{візит 8}} - T_{\text{візит 1}}$) відповідного показника, фактор "група" - фіксований (рівні "основна" та "контрольна", коваріата - значення відповідного показника на візиті 1. Перевірку нормальності розподілу залишків КА було виконано за допомогою критерію Шапіро - Уїлка. Для різниць ($T_{\text{візит 8}} - T_{\text{візит 1}}$)

CD3 та CD4 розподіл залишків КА не узгоджувався з нормальним, тому вони були перетворені у ранги і для них було виконано аналіз в рангах. Розподіл залишків КА для різниць ($T_{\text{візит 8}} - T_{\text{візит 1}}$) CD16/56 узгоджувався з нормальним законом розподілу, тому для них виконаний аналіз був правомірним.

Так як ефект фактору "група" за результатами КА був статистично істотним то можна констатувати, що відмінності між групами за різницями ($T_{\text{візит 8}} - T_{\text{візит 1}}$) показників CD3, CD4 та CD16/56 імунограми є статистично істотними.

Отже, в імунологічному статусі на початку обстеження ми відмічали у всіх досліджуваних збільшення Ig A, Ig M, Ig G, ЦК, В лімфоцитів та зменшення кількості Т лімфоцитів. Після лікування "Нуклексом" відмічено наростання кількості Т лімфоцитів та зменшення рівня Ig A, Ig M, Ig G, ЦК, В лімфоцитів у основній групі, у групі контролю були менш значущі зміни.

Аналіз зміни показників ЕКГ і ЕхоКГ

Згідно схеми обстеження випробовуваних на першому (день 0) та останньому (день 21) візитах, у пацієнтів аналізувались наступні показники ЕКГ і ЕхоКГ: тривалість інтервалу RR, положення сегменту ST, тривалість і амплітуда комплексу QRS, розміри та об'єм правого шлуночка (ПШ), площа правого передсердя (ППП), тиск в легеневій артерії, фракція викиду (ФВ), форма зубця Т та порушення ритму та провідності.

За даними електрокардіографічного обстеження відмічено суттєве зростання частоти серцевих скорочень, патологічні зміни зубця Т, порушення провідності по ніжках пучка Гіса, порушення ритму у вигляді екстрасистолічної аритмії. У всіх обстежуваних ехокардіографічно виявлено перевантаження правих відділів серця, зниження фракції викиду до 45-48%, підвищення тиску в легеневій артерії до 35-40 мм рт.ст.

Відносне збільшення (зменшення) показників ЕКГ і ЕхоКГ на 21-й день в порівнянні з вихідним станом (у %) та істотність його зміни, оцінена за допомогою критерію знакових рангів Уїлкоксона (р-значення), наведено у табл. 8.

Згідно результатів, наведених у табл. 8, можна констатувати, що зміни показників "тривалість інтервалу RR", "площа правого шлуночка (ПШ)", "площа правого передсердя (ППП)",

"середній тиск в легеневій артерії" та зміни зубця Т на 21 день були статистично істотними в порівнянні з вихідним станом в обох групах. Відмітимо також, що показники "зміщення сегменту ST" та "ФВ" в контрольній групі істотно не змінилися протягом 21-го дня лікування і спостереження в порівнянні з вихідним станом, в той час як в основній групі їх динаміка була статистично істотною в напрямку нормалізації.

Таблиця 8

Відносне збільшення (зменшення) показників ЕКГ і ЕхоКГ на 21 день в порівнянні з вихідним станом істотність зміни

Показник	Основна група		Контрольна група	
	%	р-значення	%	р-значення
Тривалість інтервалу RR, сек	3,42%	0,003*	-5,84%	0,000*
Зміщення сегменту ST, мм	4,24%	0,022*	6,74%	0,330
Об'єм ПШ, см ²	-12,83%	0,000*	-7,28%	0,000*
Площа правого передсердя, см ²	-2,17%	0,017*	-9,60%	0,000*
Середній тиск в легеневій артерії, мм рт.ст.	-24,95%	0,000*	-30,04%	0,000*
ФВ, %	9,94%	0,000*	-0,29%	0,059
Амплітуда зубця Т, мм	-18,30%	0,000*	-22,85%	0,000*

* Відмінності до і після лікування є статистично істотними (рівень значущості менше 0,05 за критерієм знакових рангів Уїлкоксона)

Отримані результати доклінічних досліджень дозволяють заключити, що препарат РНК Нуклекс має широкий спектр кардіопротекторної дії: виражену ендотеліопротекторну, антиоксидантну, протизапальну і антиішемічну ефективність, антиагрегантну, гемопоетичну дію, препарат виступає стабілізатором еритроцитів (антигемолізна дія) та стимулює міграцію стовбурових клітин кісткового мозку [10,12-14,32]. Особливо необхідно звернути увагу на протизапальну дію Нуклексу, оскільки така властивість вигідно відрізняє його від інших кардіопротекторних препаратів на основі низькомолекулярних пуринових нуклеозидів [32]. За умови впливу в цілісному організмі одноразове введення Нуклексу викликає короткотривале дозозалежне розширення коронарних судин в басейні

огинаючої гілки лівої коронарної артерії та суттєве зниження системного артеріального тиску. В експерименті, препарат РНК як при однократному введенні, так і при інфузії його в перфузійний коронарний потік призводить до оптимізації адренергічної та холінергічної регуляції діяльності серця, коронарного і системного кровообігу за участю симпатичної і парасимпатичної нервових систем [6]. Відомо і інший патофізіологічний механізм цитокардіо- та ангіопротекторної дії препаратів на основі РНК, який включається за умов порушення коронарного кровообігу, коли відбувається транслокація та активація фосфоліпаз, які пошкоджують фосфоліпіди мембран кардіоміоцитів, і призводять до утворення біологічно активних речовин з коронарконстрикторними та хемоаттрактантними властивостями. Саме за рахунок цих факторів відбувається активація патологічних процесів та ушкодження ішемізованих кардіоміоцитів. На експериментальних моделях нами було показано, що дріжджова РНК інгібує утворення не лише вільної арахідонової кислоти (АК) в білих клітинах крові щурів за ішемії, але і підвищення вмісту токсичних лізоформ фосфоліпідів в плазматичних мембранах клітин, яке призводить до різкого підвищення їхньої проникливості. Крім того, препарат інгібує роботу ліпідного генератора вільних радикалів кисню одночасно із утворенням констрикторних ейкозаноїдів, за рахунок ліпоксигеназного та циклооксигеназного шляхів окиснення вільної арахідонової кислоти [32].

В цілому отримані результати клінічних досліджень підтвердили кардіопротекторну дію препарату Нуклекс в групі ризику хворих на грип та ГРВІ. Про це свідчить динаміка таких показників як: "тривалість інтервалу RR", "площа правого шлуночка", "площа правого передсердя", "середнього тиску в легеневій артерії" та "амплітуда зубця Т". Особливо цінним є той факт, що динаміка величини "фракції викиду" в основній групі після лікування Нуклексом була достовірно позитивною, тоді як в контрольній групі після лікування Таміфлю показник "фракції викиду" статистично істотно не змінився і залишився зниженим в порівнянні з вихідним станом протягом 21-дня спостережень.

Висновки

1. Нуклекс здатний контролювати основні ланки захворювання грипом та викликаних ним серцево-судинних ускладнень, починаючи з блокування на молекулярному рівні входження та виходу вірусу з клітини при допомозі антинейромінідазного та антигемаглютенінового механізму, модулювання протизапальних реакцій, особливо на рівні розкладу фосфоліпідів та продуктів розпаду арахідонової кислоти та на фізіологічному рівні через нормалізацію основних параметрів кардіо- та гемодинаміки.

2. Унікальне поєднання специфічної противірусної, протизапальної та кардіопротекторної дії препарату Нуклекс дозволяє успішно використовувати його для лікування грипу та ГРВІ в групі ризику хворих на серцево-судинні захворювання, а також застосовувати як профілактичний засіб, особливо у випадках, коли відсутня можливість вакцинації таких хворих.

Література

1. Бобров В.В. Ехокардіографія : навч. посібник / В.В.Бобров, Л.А.Стаднюк, В.О.Крижанівський. - Київ : Здоров'я, 1997. - 152 с.
2. Возіанова Ж.І. Грип / Ж.І.Возіанова, А.М.Печінка // Лікування та діагностика. - 2002. - № 2. - С. 23-30.
3. Гриневич Ю.А. Основы клинической иммунологии опухолей / Ю.А.Гриневич, Н.Я.Камянец. - Київ: Здоров'я, 1986. - 158с.
4. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич. - Киев : Морион, 2002. - 160 с.
5. Клинические испытания лекарств / [Мальцев В.И., Ефимцева Т.К., Белоусов Ю.Б. и др.] ; под ред. Мальцева В.И., Ефимцевой Т.К., Белоусова Ю.Б., Коваленко В.Н. - [2-е изд., перераб. и доп.] - Киев : Морион, 2006. - 456 с.
6. Нещерет О.П. Вплив препарату Нуклекс на кровообіг та його адренергічну і холінергічну регуляцію / О.П.Нещерет, З.Ю.Ткачук, О.О.Мойбенко // Фізіологічний журнал. - 2009. - Т.25, № 6. - С. 20-29.
7. Пархоменко О.М. Вивчення ефективності застосування препарату нуклекс® у пацієнтів з гострим інфарк-

том міокарду / О.М.Пархоменко, С.М. Кожухов, Д.В.Локтев, З.Ю.Ткачук // *Внутрішня медицина*. - 2009. - № 1 (13). - С. 209-210.

8. Покровский А.А. Биохимические методы исследования в клинике / А.А.Покровский. - М.: Медицина, 1969. - 126 с.

9. Посібник до практичних занять з біологічної хімії / під ред. Я.І.Гонського. - Тернопіль, 1992. - 108 с.

10. Ткачук З.Ю. Вплив препаратів нуклеїнових кислот на агрегацію тромбоцитів людини *in vitro* / З.Ю.Ткачук // *Доповіді НАН України*. - 2008. - № 8. - С. 164-168.

11. Ткачук З.Ю. Антигрипозна активність препарату Нуклеус / З.Ю.Ткачук, С.Л.Рибалко, Л.Д.Жаркова [та ін.] // *Доповіді НАН України*. - 2010. - № 9. - С.191-196.

12. Ткачук З.Ю. Вивчення мембраностабілізуючої та протизапальної дії дріжджової РНК *in vitro* та *in vivo* / З.Ю.Ткачук, В.В.Ткачук, Л.В.Ткачук // *Біополімери та клітина*. - 2006. - Т. 22, № 2. - С.109-116.

13. Ткачук З.Ю. Экспериментальное исследование кардиопротективной активности рибонуклеиновой кислоты при катехоламиновом инфаркте миокарда / З.Ю.Ткачук, Л.А.Чайка, В.В.Либина [и др.] // *Вісник фармації та фармакології*. - 2009. - № 3. - С.14-18.

14. Ткачук З.Ю. Вплив препаратів дріжджової РНК на проліферацію стовбурових клітин кісткового мозку мишей при сингенній трансплантації / З.Ю.Ткачук, Т.Г.Яковенко // *Доповіді НАН України*. - 2006. - № 12. - С. 161-166.

15. Чубенко А.В. Принципы применения статистических методов при проведении клинических испытаний лекарственных средств: Методические рекомендации / А.В.Чубенко, П.Н.Бабич, С.Н.Ланач [и др.]. - Киев: Авиценна, 2003. - 60 с.

16. Ailing D.W. A study of excess mortality during influenza epidemics in the United States, 1968-1976 / D.W. Ailing, W.C. Blackwelder, C.H. Stuart-Harris // *Am. Epidemiol.* - 1981. - Vol. 113. - P.30-33.

17. Chow S.C. Sample size calculations in clinical research / S.C. Chow, J. Shao, H. Wang. - London: Taylor&Francis, 2003. - 358 p.

18. Collins S.D. Excess mortality from causes other than influenza and pneumonia during influenza epidemics / S.D.Collins // *Public Health Rep.* - 1932. - Vol. 47. - P.2159-2179.

19. Conover W.J. Analysis of covariance using the rank transformation / W.J. Conover, R.L.Iman // *Biometrics*. - 1982. - Vol. 38. - P.715-724.

20. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease / J. Danesh, J.G. Wheeler, G.M. Hirschfield [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - Vol. 350. - P.1387-1397.

21. Davis M.M. Influenza vaccination as secondary prevention for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association / M.M. Davis, K. Taubert, A.L. Benin // *Circulation*. - 2006. - Vol. 114. - P.1549-1553.

22. Eickhoff T. Observations on excess mortality associated with epidemic influenza / T. Eickhoff, I. Sherman, R. Serfling // *JAMA*. - 1961. - Vol. 176. - P.776-782.

23. Greaves K. The prevalence of myocarditis and skeletal muscle injury during acute viral infection in adults: measurement of cardiac troponins I and T in 152 patients with acute influenza infection / K. Greaves, J.S. Oxford, C.P. Price // *Arch. Intern. Med.* - 2003. - Vol. 163. - P.165-168.

24. Harskamp R.E. Acute respiratory tract infections: a potential trigger for the acute coronary syndrome / R.E. Harskamp, M.T.van Ginkel // *Ann. Med.* - 2008. - Vol. 40. - P.121-128.

25. Housworth J. Excess mortality from epidemic influenza, 1957-1966 / J. Housworth, A.D. Langmuir // *Am. J. Epidemiol.* - 1974. - Vol. 100. - P.40-48.

26. Ison M.G. Cardiac findings during uncomplicated acute influenza in ambulatory adults / M.G.Ison, V. Campbell, C. Rembold // *Clin. Infect.Dis.* - 2005. - Vol. 40. - P.415-422.

27. Influenza and cardiovascular disease: is there a causal relationship / M. Madjid, I. Aboshady, I. Awan [e.a.] // *Tex. Heart. Inst. J.* - 2004. - Vol. 31. - P.4-13.

28. Influenza and atherosclerosis: vaccination for cardiovascular disease prevention / M. Madjid, I. Awan, M. Ali [e.a.] // *Expert. Opin. Bid. Ther.* - 2005. - Vol. 5. - P.91-96.

29. Paul B.K. *Clinical observations of influenza, with special reference to its effects and cardiac functional efficiency* / B.K.Paul // *Indian. Med. J.* - 1963. - Vol. 57. - P.251-283.

30. *Point to consider on switching between superiority and non-inferiority.* London//Committee For Proprietary Medicinal Products, 2000. (Accessed July 27, 2000 at <http://www.tga.gov.au/docs/pdf/euguide/ewp/048299En.pdf>)

31. Ross R. *Atherosclerosis-an inflammatory disease* / R.Ross//*N. Engl. J. Med.* - 1999. - Vol. 340. - P.115-126.

32. Tkachuk Z. *Compound, composition and method for treatment of inflammatory and inflammatory-related disorders* / Z.Tkachuk. - *United States Patent, US 6,737,271.* May 18, 2004.

33. Verel D. *Observations on the A2 England influenza epidemic: a clinicopathological study* / D. Verel, A.J. Warrack, C.W. Potter//*Am. Heart. J.* - 1976. - Vol. 92. - P.290-296.

34. Warren-Gash C. *Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review* / C. Warren-Gash, L. Smeeth, A.C. Hayward // *Lancet Infect. Dis.* - 2009. - Vol. 9. - P.601-610.

35. White H.D. *Acute myocardial infarction* / H.D. White, D.P. Chew//*Lancet.* - 2008. - Vol. 372. - P. 570-584.

Резюме

Ткачук З. Ю., Швед М.І., Прокопович О.А., Бабич П.М. Специфічна противірусна дія препарату нуклекс при серцево-судинних розладах, грипу та ГРВІ.

У всіх обстежуваних хворих на грип та ГРВІ з серцево-судинними розладами виявлено перевантаження правих відділів серця, зниження до 45-48% фракції викиду, підвищення до 35-40 мм рт.ст. тиску в легеневій артерії. Отримані результати досліджень підтвердили ефективність препарату нуклекс, що стосується нормалізації не тільки вищезгадуваних показників центральної гемодинаміки та коронарного резерву, але і ліквідації основних проявів грипу та ГРВІ: нормалізації температури, зникнення головних болей; катаральних явищ та загальної слабкості. Унікальне поєднання специфічної противірусної, проти-запальної та кардіопротекторної дії препарату Нуклекс дозволяє рекомендувати використовувати його при лікуванні грипу та ГРВІ в групі ризику хворих на серцево-судинні захворювання.

Ключові слова: серцево-судинні розлади, грип, ГРВІ, лікування, нуклекс.

Резюме

Ткачук З. Ю., Швед М.І., Прокопович О.А., Бабич П.М. Специфічне противірусне действие препарату нуклекс при сердечно-сосудистых расстройствах, гриппе и ОРВИ.

У всех обследованных больных на грипп и ОРВИ с сердечно-сосудистыми расстройствами выявлено перегрузку правых отделов сердца, снижение до 45-48% фракции выброса, повышение до 35-40 мм рт.ст. давления в лёгочной артерии. Полученные результаты исследований подтвердили эффективность препарата Нуклекс, в плане нормализации не только вышеупомянутых показателей центральной гемодинамики и коронарного резерва но и ликвидации основных проявлений гриппа и ОРВИ, о чём свидетельствовали: нормализация температуры, исчезновение головной боли, катаральных явлений, общей слабости. Уникальное совмещение специфического противовирусного, противовоспалительного и кардиопротекторного действия препарата Нуклекс позволяет рекомендовать использовать его при лечении гриппа и ОРВИ в группе риска больных из сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые расстройства, грипп, ОРВИ, лечение, нуклекс.

Summary

Tkachuk Z.YU., Shved M.I., Prokopovych O.A., Babych P.M. Specific antiviral effect of nuclex under cardiovascular disorders, influenza and ARVD.

In all the examined patients with influenza and ARVD and with cardiovascular diseases was found an overload of the venous heart, decrease to 45-48% in ejection fraction, increase to 35-40 mmHg in the pulmonary artery pressure. Obtained results have confirmed effectivity of Nuclex as medication in terms of normalization of not only above-mentioned parameters of central hemodynamics and coronary backup, but also in terms of liquidation of the main signs of influenza and ARVD, for which spoke: temperature normalization, decay of headache, catarrhal signs, general tiredness. Unique combination of specific antiviral, antiinflammatory and cardioprotective action of Nuclex enables to successively use it as a treatment of influenza and ARVD in patients with cardiovascular diseases, as a prophylactic drug, especially in cases, when there is no possibility for vaccination.

Key words: cardiovascular disorders, influenza, ARVD, treatment, nuclex.

Рецензенти: д.мед.н., проф.Ю.Г.Бурмак

д.мед.н., проф.М.О.Пересадин