Учреждение образования
“Белорусский государственный медицинский университет”

ФАРМАКОПРОФИЛАКТИКА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ COVID-19

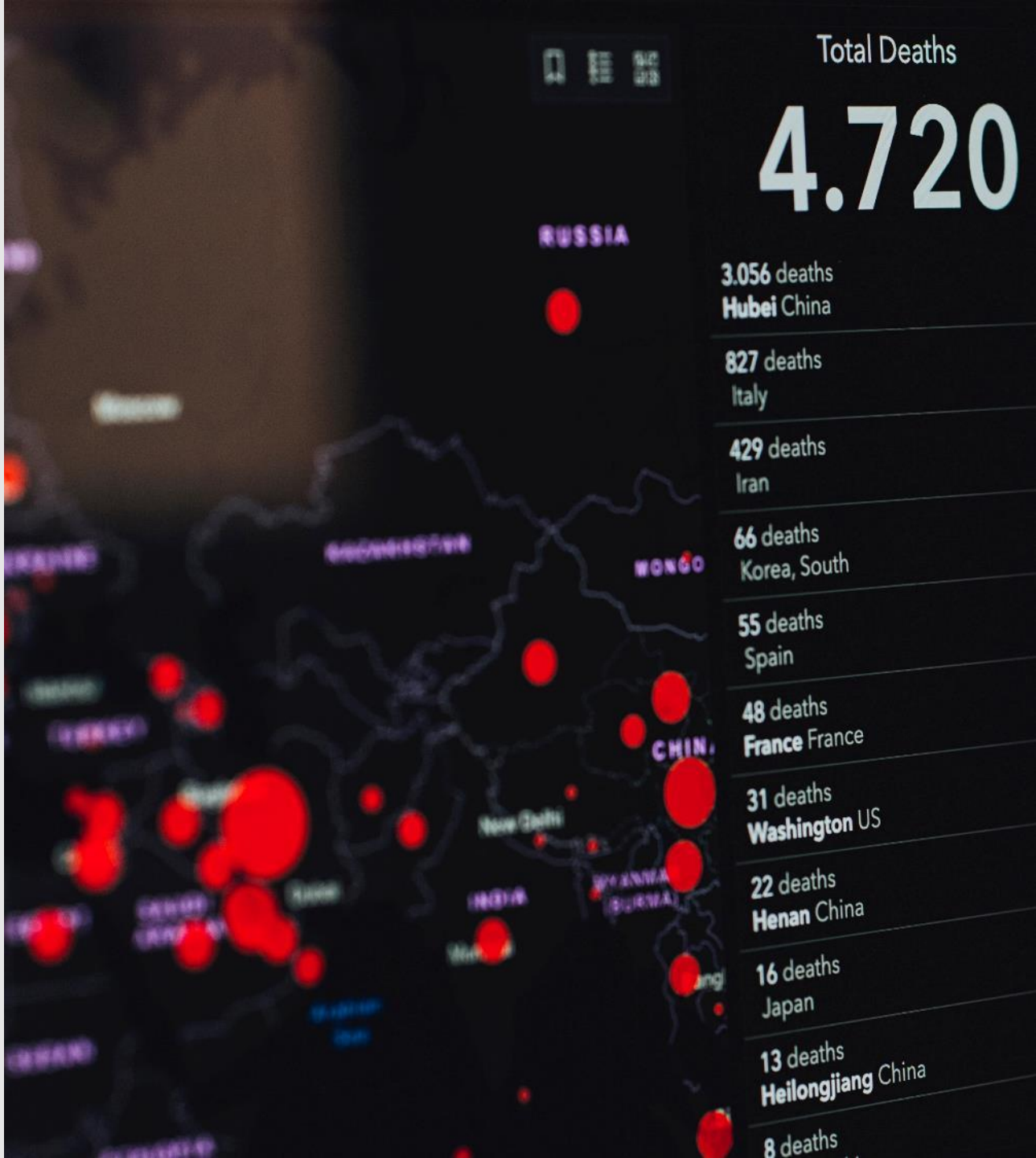
Кафедра фармакологии

Автор: Пожарицкий Александр Михайлович, 3 курс,
лечебный факультет, гр. 1306
Научный руководитель: Прихожий Сергей Степанович,
к.м.н., доцент

Минск, 2021

Актуальность

В декабре 2019 года в г. Ухань (КНР) впервые были зафиксированы случаи пневмонии неустановленной этиологии. Позднее, из нижних респираторных путей таких больных был выделен новый тип возбудителя из семейства коронавирусов, получивший название SARS-CoV-2 или COVID-19. Заболевание сопровождается общим уровнем смертности 0,5-1% от числа зараженных, но сильно зависит от возраста. В возрастной группе больных 50-70 лет смертность составляет около 10%, а у лиц старше 80 лет достигает 25-50%.



Актуальность

Особенно тяжело, с высоким уровнем смертности, заболевание протекает у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, при наличии онкологии. В связи с распространением этого заболевания во многих странах, 11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о пандемии коронавирусной инфекции, вызванной новым вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19).

Цель

Найти оптимальные и эффективные методы фармакопрофилактики новой коронавирусной инфекции в условиях пандемии по поводу COVID-19.

Задачи:

1)Провести исследование в режиме реального времени;
2)Установить методы фармакопрофилактики COVID-19, используемые медработниками “красной зоны”;
3)Исследовать эффективность используемых методов фармакопрофилактики COVID-19.
4)Выявить наиболее эффективный метод фармакопрофилактики COVID-19 у медработников, работающих в “красной зоне” инфекции.

Введение

- COVID-19 – острое вирусное заболевание, передающееся воздушно-капельным и контактным путем, с преимущественным поражением верхних респираторных путей, вызываемое РНК-вирусом семейства Coronaviridae;
- Болезнь распространяется неравномерно и, в результате этого, в некоторых регионах наблюдаются лишь завозные случаи инфекции, тогда как в других имеет место передача вируса внутри сообщества, что приводит к огромному числу тяжелых случаев заболевания и вызывает беспрецедентный кризис в системе здравоохранения;
- Главный метод специфической диагностики инфекции – полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ПЦР-ОТ). Также высокой специфичностью и чувствительностью обладает метод компьютерной томографии (КТ), главный признак – симптом “матового стекла”;
- Медицинский персонал, работающий в “красной зоне” инфекции, вызванной COVID-19, использует для защиты различные противовирусные препараты: Арбидол (капсулы), Оксолин (0,25% мазь), Назоферон (капли в нос), а также комбинацию 0,25% Оксолиновой мази и Назоферона;
- Однако в настоящее время неизвестна эффективность этих методов лечения и профилактики COVID-19. Об эффективности вакцин, разрабатываемых во многих странах, можно будет судить позже. Поэтому вопрос об эффективных методах профилактики новой коронавирусной инфекции, актуален и стоит особенно остро.

О препарате – Арбидол

- «Арбидол» — торговое название медицинского препарата умифеновир;
- Несмотря на заявления производителя, Арбидол не имеет доказанной эффективности в качестве противовирусного лекарства, а проведённое в 2020 году в Китае исследование показало его неэффективность против SARS-CoV 2;
- Тем не менее, из-за агрессивной маркетинговой политики Арбидол достаточно популярен среди населения в качестве противовирусного средства;
- В октябре 2020 года Министерство здравоохранения РФ опубликовало временные методические рекомендации по профилактике, лечению и диагностике COVID-19. В данных рекомендациях умифеновир отнесен к препаратам, которые «могут быть использованы при лечении COVID-19», однако при этом отмечено, что «отсутствуют доказательства его эффективности и безопасности».

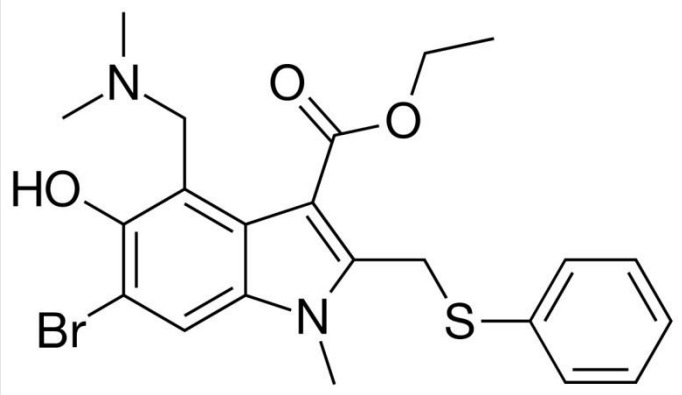


Рис.1 – Формула умифеновира.

О препарате – Оксолин

- «Оксоли́н» («Оксоли́новая мазь») — торговое наименование лекарственного средства с действующим веществом диоксотетрагидрокситетрагидронафталин. Зарегистрирован в качестве противовирусного лекарственного средства в Российской федерации и Республике Беларусь в 1970 г.;
- По фармакологической классификации относится к противовирусным средствам для наружного применения. Разработчиком препарата было заявлено, что оксолин обладает вирулицидным действием на вирус гриппа и другие вирусы при непосредственном контакте с вируссодержащим материалом и препятствует репродукции вируса в клетках;
- В 1969 году исследования Львовского НИИ эпидемиологии и микробиологии показали, что оксолин способен снизить заболеваемость вирусными инфекциями до 44,5 % и гриппом — до 71 %.

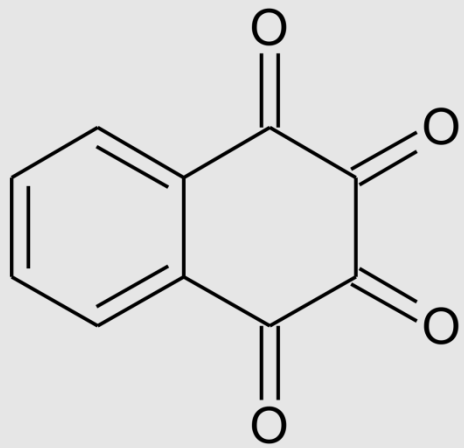
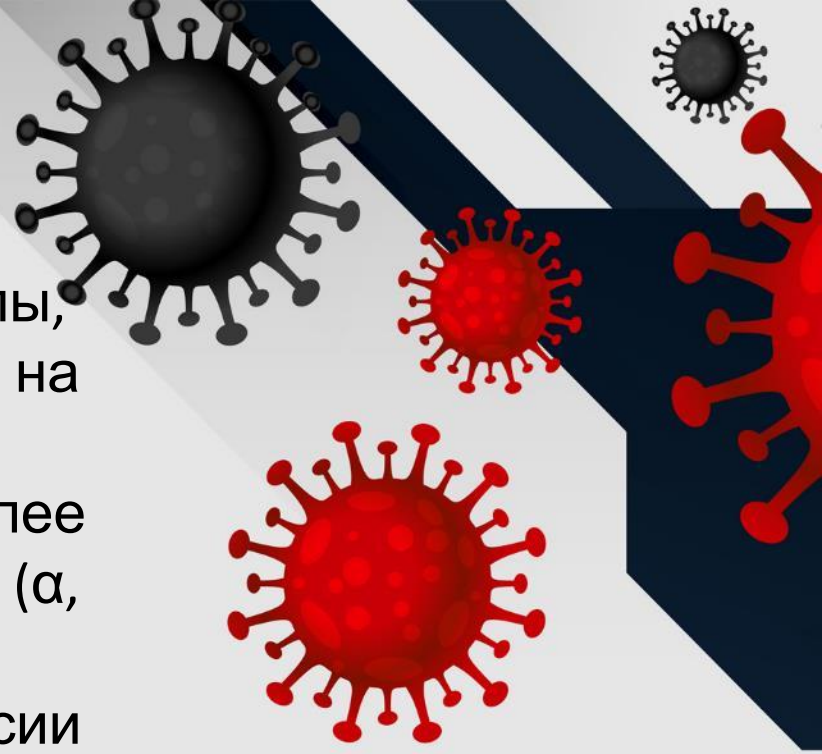


Рис. 2 – Формула оксолина.

О препарате Назоферон, содержащем интерферон альфа-2b



- Интерфероны (ИФН) – эндогенные белковые молекулы, синтезирующиеся иммунокомпетентными клетками в ответ на проникновение чужеродного агента;
- Известны несколько разновидностей интерферонов. Наиболее важными в противовирусной защите являются ИФН 1 типа (α, β).
- Механизм действия интерферонов заключается в экспрессии генов, нарушающих проникновение вируса в клетку и трансляцию вирусных белков, а также запускающих апоптоз инфицированных клеток. Кроме того, ИФН индуцирует выработку фактора некроза опухолей α (ФНО-α), интерлейкина–1, 6, 18 и других противовоспалительных факторов;
- Установлено, что под влиянием ИФН в организме усиливаются активность естественных киллеров, цитотоксических Т–лимфоцитов, Т–хелперов, фагоцитарная активность, экспрессия антигенов HLA–системы 1–го и 2–го типов

Интерферон альфа-2b

- Многочисленные исследования показали высокую эффективность интраназального назначения ИФН–α при ОРВИ. В доклинических исследованиях применение экзогенного ИФН достоверно повышало уровень секреторного IgA, приводило к существенному снижению репликации, уменьшению клинических и гистологических проявлений гриппа А, блокировало его трансмиссию, предупреждало развитие осложнений ОРВИ. ИФН 1 типа также усиливали таксис иммунокомпетентных клеток (в частности, CD8+ и CD4+ –лимфоцитов) в очаг инфекции;
- В качестве средства предупреждения ОРВИ ИФН относятся к мерам экстренной профилактики. Они могут быть использованы сразу же после контакта с больным, при первых симптомах заболевания и в период сезонного подъема заболеваемости ОРВИ. Интраназальное назначение ИФН в первые часы после появления признаков респираторной вирусной инфекции позволяет избежать ее дальнейшего развития более чем в 80% случаев;
- О комбинированном применении 0,25% Оксолиновой мази и интерферонсодержащего препарата Назоферон капли, для профилактики коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19, неизвестно и эффективность их не изучена.

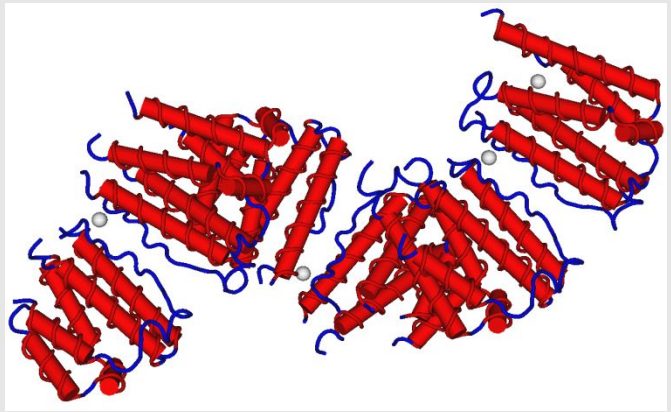


Рис.3 – Интерферон альфа-2b.

Материалы и методы

- Нами было проведено изучение профилактического действия современных противовирусных препаратов: арбидол (“Фармстандарт”), оксолиновая мазь 0,25% (“Белмед”), препарата Назоферон капли (“Фармак”), содержащего интерферон альфа-2b, а также комбинированного применения оксолиновой мази 0,25% и интерферонсодержащего препарата Назоферон капли у медицинских работников г. Минска, которые находились в непосредственном контакте с пациентами, зараженными COVID-19, т.е. работали в “красной” зоне инфекции;
- В исследовании приняло участие 119 медработников, включая 38 врачей, 54 медсестры и 27 санитарок, разделенных на пять групп;
- Возраст обследуемых варьировался от 22 до 61 года (медиана равна 34,7 лет);
- До начала исследования все участники были здоровы и не имели заболевания COVID-19 в анамнезе. Испытуемые находились под наблюдением в течение четырех месяцев.

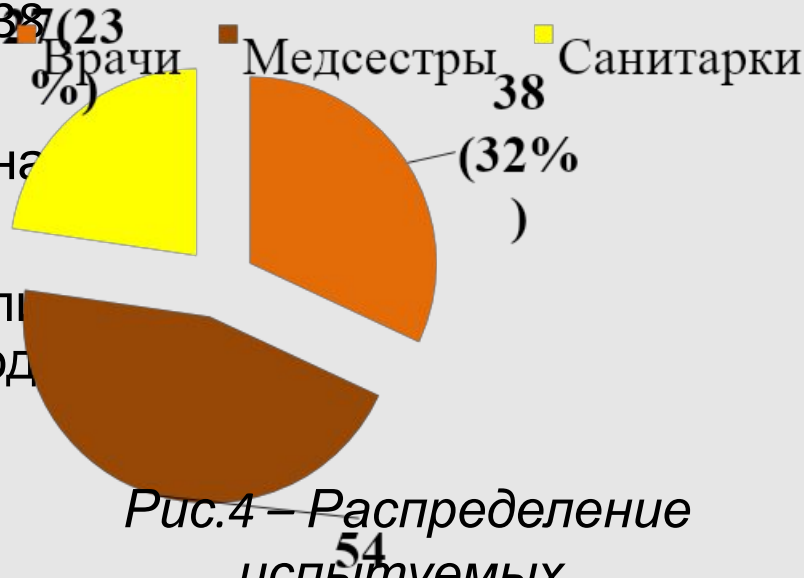


Рис.4 – Распределение испытуемых.

Материалы и методы

- Состояние зараженности COVID-19 у испытуемых определяли с помощью анкетирования. Вопросы анкеты отражали наличие или отсутствие подтвержденного заболевания COVID-19 в анамнезе, наличие характерных симптомов болезни - потеря обоняния, температура, боли в горле, кашель, одышка, миалгия, а также учитывались результаты компьютерной томографии (КТ) и наличие антител, определяемых методом ПЦР-ОТ;
- Статистическая значимость различий устанавливалась с использованием непараметрического метода Хи-квадрат Пирсона. Статистически значимыми считались результаты при $p<0,05$.

Рис.5 – Компьютерный томограф.

Рис.6 – Анализ материала методом ПЦР-

Результаты и их обсуждение

Группа №1 (контрольная)

- В контрольной группе (n=41) заболело COVID-19 35 обследуемых или 85,4% ($p<0,05$). У 29 из них диагноз подтвержден с помощью ПЦР-ОТ, а у 6 установлен при помощи компьютерной томографии;
- Тяжелое течение коронавирусной инфекции, потребовавшее подключения пациентов к аппаратам ИВЛ, отмечено у 8 человек (19,5%, $p<0,05$). Течение болезни средней тяжести наблюдалось у 7 обследуемых (17,5%, $p<0,05$). Легкая степень болезни без признаков пневмонии была у 11 заболевших (26,8%, $p<0,05$). Бессимптомно заболевание протекала у 9 участников исследования, что составило 21,9% ($p<0,05$);
- 6 человек не заболели COVID-19 и у них не

Соотношение здоровых и заболевших в контрольной группе, а также соотношение степеней болезни (p<0,05).

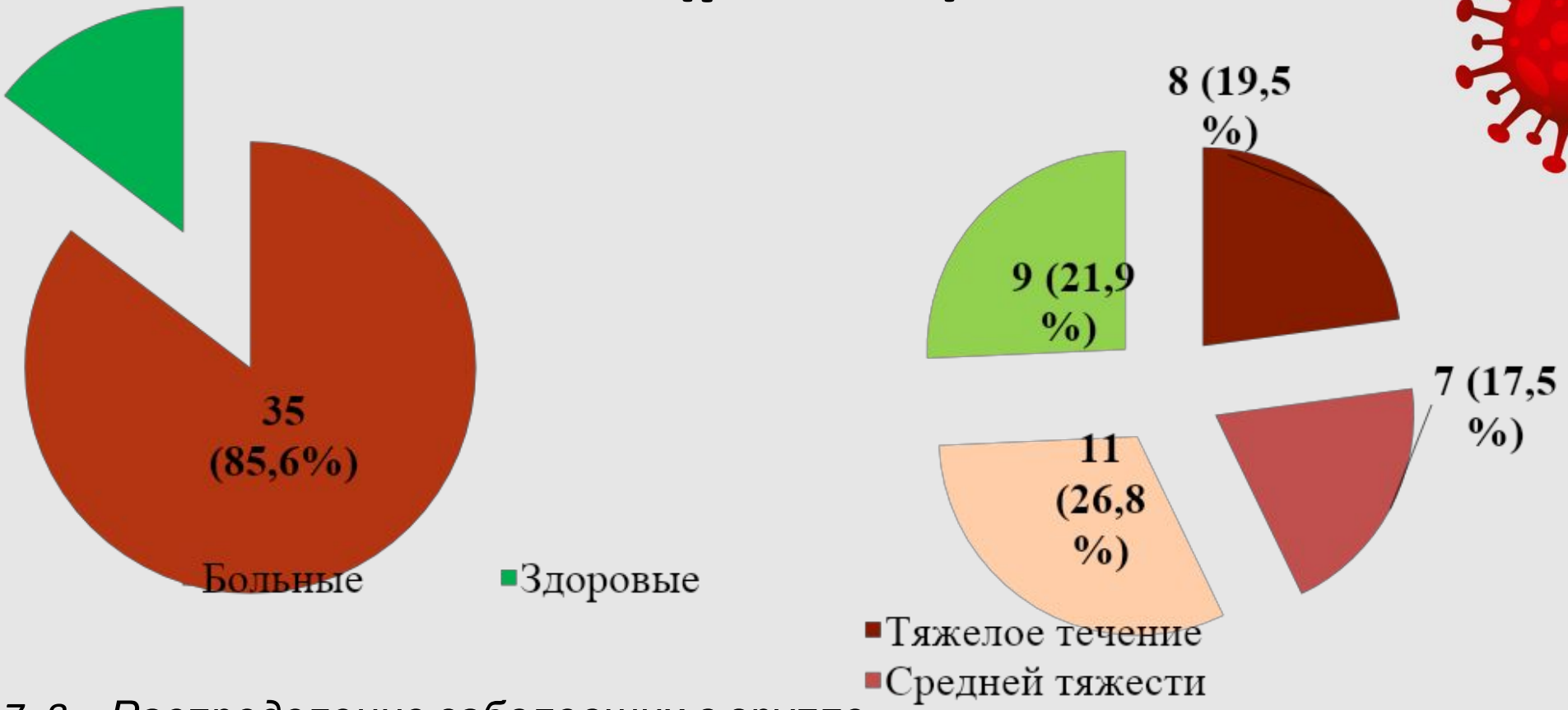


Рис.7, 8 – Распределение заболевших в группе

Группа №2

- Вторая группа (n=12) получала арбидол (“Фармстандарт”) в капсулах по 100 мг 1 раз в сутки на протяжении 10 дней. В этой группе заболело 10 человек или 83,3% (p<0,05). При этом у 7 из них диагноз подтвержден с помощью ПЦР-ОТ, а у 3 диагноз поставлен на основании типичной кли-нической картины болезни. У всех заболевших отмечено течение болезни средней тяжести, а у 2 человек специфических симптомов COVID-19 не отмечено.

Рис.9 – Распределение заболевших в группе №2

Группа №3

- В третьей группе (n=27) исследуемые применяли 0,25% оксолиновую мазь (“Белмед”) для смазывания слизистой оболочки носа два раза в день на протяжении всего периода наблюдения. Диагноз заболевания у них, подтвержденный методом ПЦР-ОТ, установлен у 8 человек (29,6%, $p<0,05$), а у 19 испытуемых отмечено лишь притупление, но не исчезновение обоняния. Тяжелого и средней тяжести течения заболевания в этой группе не отмечено.

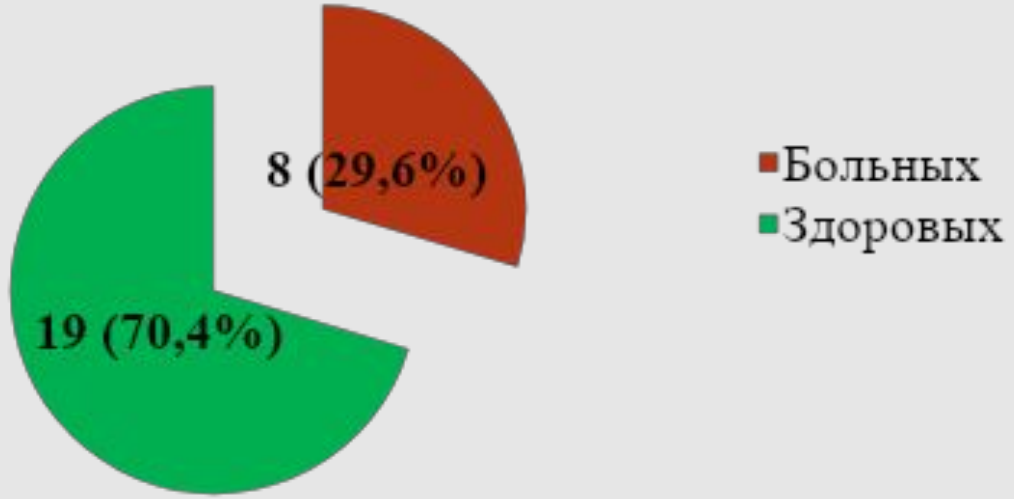


Рис.10 – Распределение заболевших в группе №3

Группа №4

- В четвертой группе (n=28) пациенты принимали препарат, содержащий интерферон альфа-2b, - Назоферон капли (“Фармак”) в виде капель в нос по 3 капли 24000 МЕ утром каждый день на протяжении 7 дней. Заболели на протяжении срока наблюдения 8 пациентов (28,6%, p<0,05). У всех заболевших отмечалось легкое или бессимптомное течение болезни.

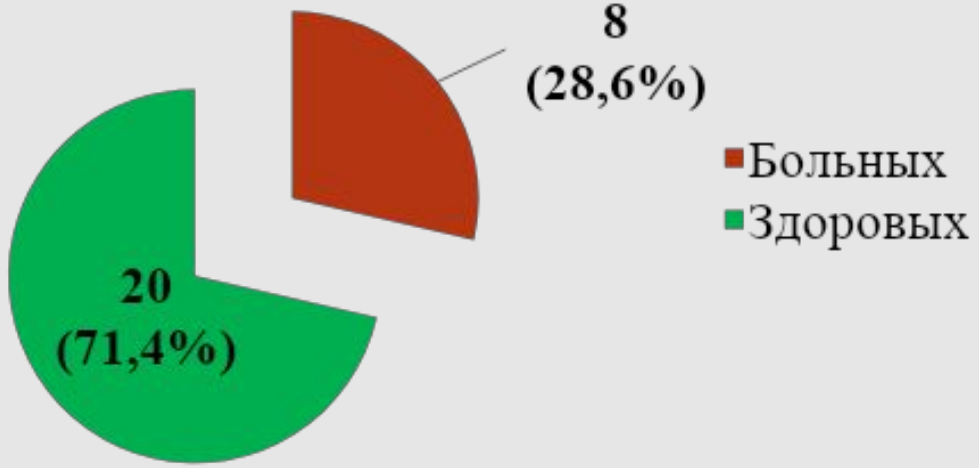


Рис.11 – Распределение заболевших в группе

Группа №5

- В пятой группе (n=11) испытуемые получали 0,25% оксолиновую мазь для смазывания слизистой оболочки носа два раза в день на протяжении всего периода наблюдения, и препарат, содержащий интерферон, - Назоферон в виде капель в нос по 3 капли 24000 МЕ утром каждый день на протяжении 7 дней. Капли, как правило, применялись сразу после пробуждения, а мазь использовалась перед выходом из дома и по мере удаления из носа. В группе заболел лишь 1 пациент – бессимптомно (тест на антитела показал их наличие, хотя испытуемый утверждает, что симптомов не было), что составило только 9,1% ($p<0,05$). У остальных испытуемых симптомов заболевания COVID-19 не отмечено.

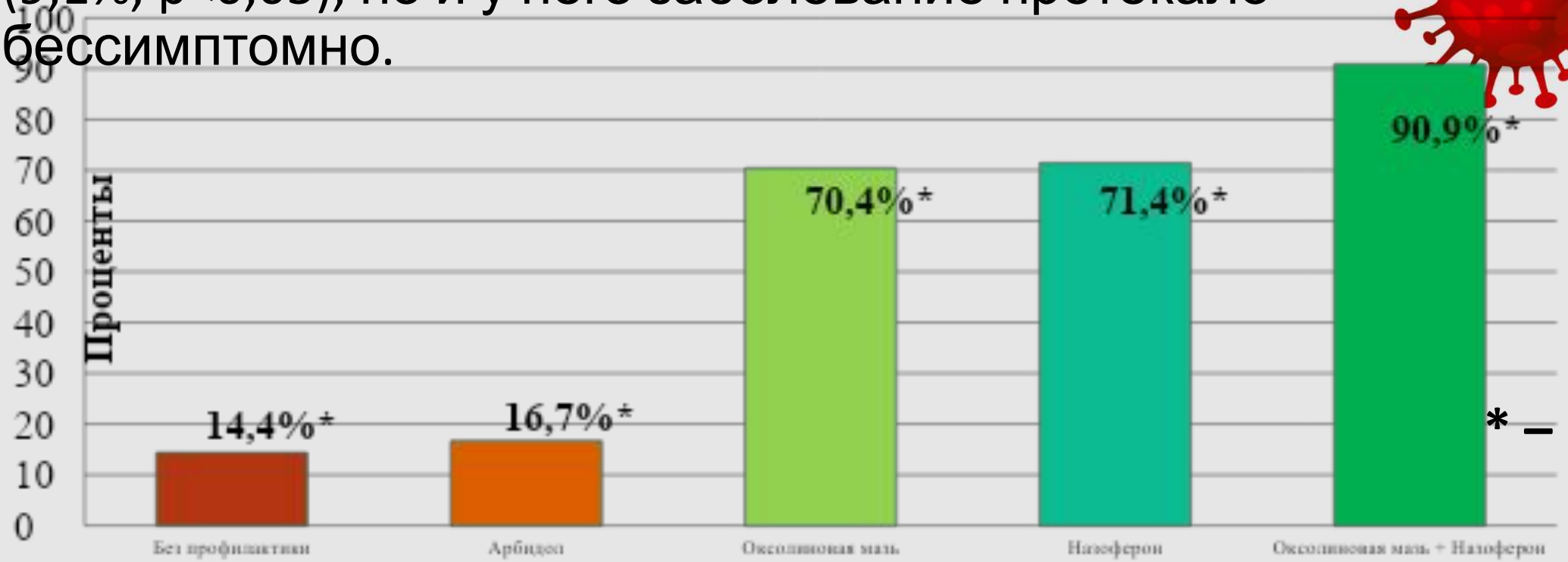
Рис.12 – Распределение заболевших в группе №5

Выводы

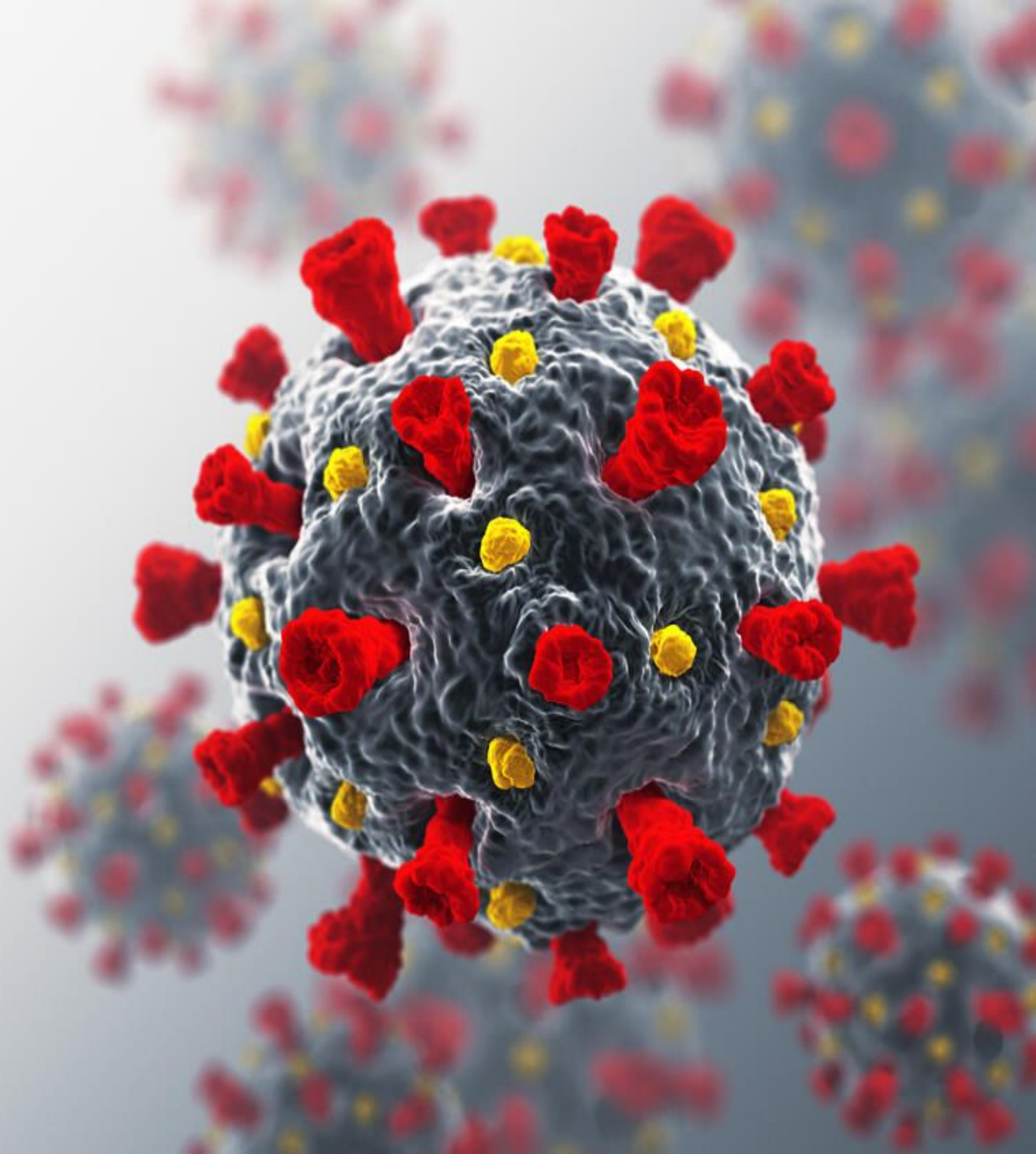
- В группе испытуемых, не получавших профилактику изученными препаратами, заболело COVID-19 85.4% ($p<0,05$) обследуемых ($p<0,01$);
- Арбидол в изученных дозах не уменьшил количество заболевших (83,3%, $p<0,05$), но несколько снизил тяжесть заболевания;
- Оксолиновая мазь достоверно снизила заболеваемость до 29,6% ($p<0,05$) и облегчила течение болезни;
- Препарат, содержащий интерферон альфа-2b, (Назоферон капли) также эффективно и достоверно снизил заболеваемость COVID-19 до 28,6% ($p<0,05$). Более того, при его профилактическом применении отмечалось только легкое или бессимптомное течение болезни.

Выводы

- Наиболее эффективным оказалось применение оксолиновой мази 0,25% (“Белмед”) и Назоферона капель (“Фармак”). В группе испытуемых, принимавших данные препараты, заболел 1 человек (9,1%, p<0,05), но и у него заболевание протекало бессимптомно.



*** – p<0,05**

Рис.13 – Сравнение эффективности методов

Спасибо за внимание!