

Лечение острой респираторной инфекции у взрослых: результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического

А. О. Шеренков, А. П. Бабкин, Б. Я. Барт, Д. В. Петров, Д. Н. Алпенидзе, Е. С. Минина, Е. Ф. Павлыш, М. В. Черногорова, М. Е. Яновская, М. П. Костинов, М. П. Михайлутова, Р. Т. Сардинов, Р. Ф. Хамитов, Ю. С. Шаповалова

Острые респираторные инфекции (ОРИ) вирусной этиологии, включая грипп, широко распространены во всем мире и приносят значительный экономический ущерб как системе здравоохранения, так и экономике в целом, в том числе за счет увеличения числа дней нетрудоспособности [1]. Разработка новых способов профилактики, контроля и лечения ОРИ и гриппа является актуальной медицинской задачей [2–4].

Поиск новых противовирусных средств ведется в двух направлениях: в первом случае «мишень» — возбудитель, во втором — организм человека, в который внедряется вирус [5–7]. Действие препаратов прямого противовирусного действия направлено на блокаду вирусных ферментов, играющих ключевую роль в стадиях репликации, транскрипции, высвобождения вирусов [5, 6]. Для другой группы лекарств характерно патогенетическое действие, направленное на коррекцию процессов, сопутствующих вирус-индуцированному воспалению в респираторном тракте [8, 9]. В данном контексте стоит отметить, что в актуальной стратегии ВОЗ по гриппу обращается внимание на необходимость более детального изучения иммуномодуляторов [10]. Очевидно, что данный интерес обусловлен особенностями противовирусного иммунного ответа, ассоциированного с системой интерферонов. Известно, что адекватная индукция генов интерферона в первые 4 дня заболевания способствует легкому течению гриппа, в то время как тяжелое течение инфекции отмечается при недостаточной активации интерферонов [11].

Один из препаратов, оказывающих влияние на регуляцию противовирусных реакций благодаря таргетному воздействию на основные молекулы, вовлеченные в иммунный ответ, — Эргоферон. Препарат содержит аффинно очищенные антитела к интерферону гамма, CD4+ рецептору и гистамину, подвергнутые технологической обработке (сверхвысокие разведения), в результате которой действующие компоненты приобретают способность модифицировать активность своих мишеней за счет воздействия на их конформационные параметры [12]. Вследствие чего Эргоферон изменяет взаимодействие эндогенных молекул с соответствующими рецепторами, обеспечивая комплексное противовирусное, иммуномодулирующее, противовоспалительное и антигистаминное действие [13].

Терапевтическая эффективность и безопасность применения комплексного противовирусного препарата Эргоферон у взрослых и детей при ОРИ и гриппе была показана в рандомизированных клинических исследованиях [14–18]. Препарат выражено сокращает длительность лихорадки, интоксикации и катаральных симптомов, а также эффективен в ликвидации уже имеющихся осложнений ОРВИ и гриппа [19–21]. Целью проведения данного исследования послужило изучение безопасности и эффективности новой жидкой лекарственной формы препарата у взрослых с ОРИ верхних дыхательных путей.

Материал и методы исследования

Дизайн исследования

Проведено двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах с соотношением 1:1 (III фаза).

Критерии соответствия

В исследовании принимали участие амбулаторные пациенты обоего пола 18–60 лет с проявлениями ОРИ верхних дыхательных путей (температура тела $> 37,8^{\circ}\text{C}$, наличие двух и более симптомов средней степени выраженности (2 балла) или трех и более симптомов легкой степени выраженности (1 балл) по данным шкалы CCQ (Common Cold Questionnaire) в течение ≤ 24 часов от начала заболевания). Пациент включался в исследование после подписания формы информированного согласия на участие при соответствии критериям включения/невключения по результатам скрининга (данных анамнеза, термометрии и объективного осмотра). Для оценки температуры тела применялась тимпанальная термометрия с помощью индивидуального электронного инфракрасного термометра, являющаяся валидным методом, сопоставимым с измерениями в других областях тела [23, 24]. В исследование не включались пациенты с подозрением на инвазивную бактериальную инфекцию или наличием тяжелого заболевания, требующего назначения антибактериальных препаратов (включая сульфаниламиды); подозрением на начальные проявления заболеваний, имеющих сходную с ОРИ симптоматику. Кроме того, критериями не включения служили обострения или декомпенсации хронических заболеваний; психические заболевания, нарушенная толерантность к глюкозе, сахарный диабет 1 и 2 типов; онкологические заболевания; отягощенный аллерго-анамнез, наследственная непереносимость фруктозы (из-за наличия в составе исследуемого препарата мальтитола), а также аллергия/непереносимость любого из компонентов разрешенных препаратов, беременность,

кормление грудью, злоупотребление алкоголем, употребление наркотиков; участие в других клинических исследованиях в течение 3 предшествующих месяцев. Все участники исследования использовали методы контрацепции во время исследования и в течение 30 дней после его окончания.

Рандомизация

После процедуры скрининга включенные в исследование пациенты были рандомизированы с помощью специальной Интерактивной Голосовой Системы (ИГС), основанной на генераторе случайных чисел, в соотношении 1:1 на 2 группы: 1-ю группу (Эргоферон) и 2-ю группу (плацебо). Применялась блоковая рандомизация с размером блока не менее 4 участников. Используемая ИГС обеспечивала равномерное включение в исследование пациентов различных возрастных групп, их распределение по группам и правильное назначение исследуемой терапии.

Описание вмешательства

Пациенты из 1-й группы получали исследуемый препарат по следующей схеме: в первые сутки лечения 8 приемов (в первые 2 часа по 1 мерной ложке каждые 30 минут, затем, в оставшееся время, еще 3 раза через равные промежутки), со 2-х по 5-е сутки — по 1 мерной ложке 3 раза в день. Пациенты из 2-й группы получали плацебо по схеме приема Эргоферона. Все участники исследования при необходимости получали симптоматическую терапию ОРИ: препараты для лечения кашля, сосудосуживающие назальные капли, дезинтоксикационную терапию и жаропонижающие препараты (парацетамол 500 мг или Нурофен® 200 мг, предоставлялись спонсором). За 1 месяц до и во время проведения исследования запрещался прием противовирусных (кроме Эргоферона в рамках данного исследования), антибактериальных, антигистаминных, противоопухолевых препаратов, препаратов с иммуотропным действием, вакцин, иммуноглобулинов, сывороток и др.

Каждый пациент наблюдался до 7 суток (скрининг и рандомизация — 1-е сутки, лечение — 1–5 суток, наблюдение по окончании лечения — до двух суток). Всего в процессе лечения и наблюдения проводилось 3 визита (визит 1, визит 2, визит 3 соответственно на 1-й, 3-й и 7-й дни наблюдения). На визите 1 и 3 производился забор образцов для лабораторных исследований. На визитах 2 и 3 врач-исследователь проводил объективный осмотр, включая термометрию и оценку выраженности симптомов ОРИ по шкале CCQ. Оценивались общие симптомы (жар, озноб, мышечная боль), симптомы, связанные с носом (выделения из носа, чихание, слезящиеся глаза), горлом (боль в горле) и в грудной клетке (кашель, боль в грудной клетке) в баллах от 0 до 3. А также проводился контроль назначенной и сопутствующей терапии, оценивалась безопасность проводимого лечения, проверялся дневник пациента (в котором пациент ежедневно утром и вечером с первого дня лечения отмечал значения тимпанальной температуры и симптомы ОРИ по опроснику WURSS-21 (The Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey — 21) [25]. Данный опросник позволяет оценить тяжесть течения ОРИ в баллах от 0 до 7 за каждый пункт: общее самочувствие пациента, выраженность симптомов ОРИ (домен «Symptoms»), влияние заболевания на способность пациента справляться с различными видами повседневной активности (домен «Ability»).

Ослепление

Двойной слепой дизайн исследования предусматривал идентичный внешний вид и органолептические свойства исследуемого препарата и плацебо, а также отсутствие информации о получаемой терапии (Эргоферон или плацебо) у пациентов, исследователей, сотрудников исследовательских центров и команды спонсора до завершения исследования и закрытия базы данных.

Конечные точки исследования

В качестве первичного критерия эффективности использовали среднюю продолжительность лихорадки (температура тела выше 37,0 °C) по данным дневника пациента. Ее завершением считалось отсутствие температуры > 37,0 °C в течение 24 часов и дольше. Дополнительно оценивали: динамику клинических проявлений ОРИ по данным объективного осмотра врача (сумма баллов шкалы CCQ на 1-й, 3-й и 7-й дни лечения), динамику симптомов ОРИ по данным ежедневной субъективной оценки пациента (суммарный балл и баллы доменов опросника WURSS-21 по данным дневника пациента), число приемов жаропонижающих препаратов (на 1-й, 2-й, 3-й, 4-й и 5-й дни лечения), долю пациентов с ухудшением течения заболевания (появление симптомов ОРИ нижних дыхательных путей, развитие осложнений, требующих назначения антибиотиков или госпитализации). Безопасность терапии оценивалась с учетом количества и характера нежелательных явлений (НЯ), их связь с приемом препарата; отклонений лабораторных показателей в процессе лечения.

Расчет размера выборки

Размер выборки проводился с учетом мощности статистических критериев, равной 80%, вероятности ошибки первого рода менее 5 и ожидаемого эффекта исследуемого препарата в виде сокращения средней продолжительности лихорадки по сравнению с плацебо. Принимая во внимание коэффициент выбывания в ходе исследования в размере 1,1, минимально необходимый размер выборки составил 342 человека.

Особенности статистического анализа

В рамках исследования было запланировано проведение промежуточного анализа (с целью возможности коррекции размера выборки или досрочной остановки исследования) на 2 этапах — включения не менее 60 и не менее 105 пациентов в каждую группу, получивших терапию и прошедших все визиты в полном соответствии с протоколом. В связи с этим критическое значение ошибки первого рода для финального анализа устанавливалось с помощью правил критерия Покока (Pocock boundary) на уровне $\alpha = 0,0221$; все результаты рассматривались как значимые лишь в том случае, если величина «р» была равна или меньше этой величины. Для обработки данных применялись: критерий χ^2 , а для множественных сравнений — критерий χ^2 в модификации Cochran–Mantel–Haenszel (CMH). Анализ непрерывных переменных осуществлялся с использованием непараметрического критерия Краскела–Уоллиса и однофакторного анализа медиан (χ^2 Median One-Way Analysis). Многофакторный анализ непрерывных и полиномиальных переменных проводился с помощью дисперсионного анализа для повторных измерений (Repeated Measures Analysis Of Variance, ANOVA, The MIXED Procedure). Численные данные представлены в виде среднего, стандартного отклонения, а также медианы, максимального и минимального значений. Для сравнения тяжести течения заболевания в группах была использована модель площади под кривой (Area Under Curve, AUC, условные единицы, у. е.) для суммарного балла шкалы CCQ и опросника WURSS-21. Данный показатель рассчитывался как произведение суммарного балла CCQ/WURSS-21 на число визитов/дней ($n = 3/7$), в течение которых регистрировали симптомы.

Разрешение Министерства здравоохранения Российской Федерации № 835 на проведение исследования получено 30 марта 2012 г., одобрены 22 исследовательских центра — амбулаторно-поликлинические базы медицинских учреждений Москвы, Санкт-Петербурга, Ярославля, Казани, Челябинска и Воронежа. Исследование проводилось в течение эпидемиологических сезонов 2012–2015 гг. при поддержке компании ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг». Дизайн исследования представлен в мировой базе клинических исследований — ClinicalTrials.gov, CT id: NCT01765920.

Результаты исследования

Характеристика пациентов

Пациенты были рандомизированы в группы исследуемого препарата (1-я группа; $n = 169$) и плацебо (2-я группа; $n = 173$). Данная выборка использовалась для оценки безопасности терапии (все включенные пациенты, получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата/плацебо (Safety population, $n = 342$). В ходе исследования выбыли 8 пациентов (7 пациентов были включены ошибочно, у 1 пациента был раскрыт код и отсутствовали данные после включения), в процессе обработки данных из-за серьезных отклонений от протокола были исключены еще 12 участников (рис. 1).

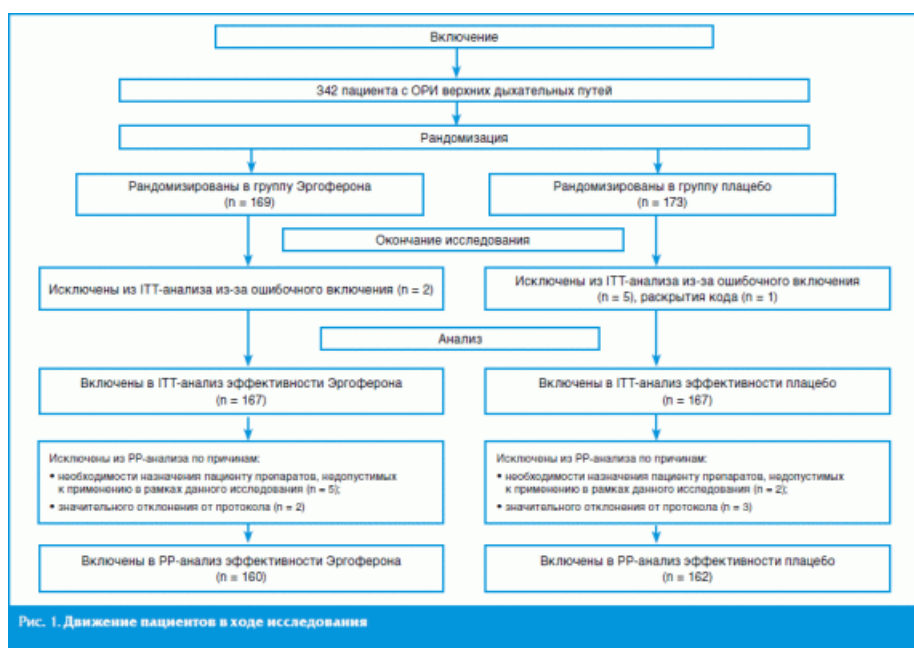


Рис. 1. Движение пациентов в ходе исследования

Таким образом, в Intention to treat (ITT) анализ вошли данные 167 пациентов 1-й группы и 167 пациентов 2-й группы; полностью завершили участие в исследовании в соответствии с процедурами протокола Per protocol (PP-анализ) 160 пациентов 1-й группы и 162 пациента 2-й группы.

Средний возраст всех включенных и рандомизированных пациентов ($n = 342$) составил $36,3 \pm 10,6$ года в 1-й группе и $35,1 \pm 10,9$ года во 2-й группе ($\chi^2 = 0,867$, $p = 0,35$). Группы не различались по соотношению полов: 71 (42,0%) мужчин и 98 (58,0%) женщин против 58 (33,5%) мужчин и 115 (66,5%) женщин в 1-й и 2-й группах соответственно (p

= 0,119) (данные представлены как среднее значение и его стандартное отклонение).

Клиническая картина заболевания у пациентов проявлялась лихорадкой в сочетании с симптомами интоксикации и катаральных проявлений. Среднее значение температуры тела на визите 1 составило $38,1 \pm 0,3$ [$38,1 \pm 0,3$] °C в 1-й группе и $38,1 \pm 0,3$ [$38,1 \pm 0,3$] °C во 2-й группе, $p = 0,40$ [$p = 0,46$] (здесь и далее данные представлены в виде ИТТ [РР] выборок соответственно). При оценке врачом исходно суммарный балл выраженности симптомов ОРВИ по шкале CCQ — $10,4 \pm 3,6$ [$10,3 \pm 3,5$] балла в группе Эргоферона и $10,7 \pm 3,9$ [$10,7 \pm 3,8$] балла в группе плацебо ($p = 0,72$ [$p = 0,59$]). При оценке пациентом исходно суммарный балл WURSS-21 составил $68,7 \pm 25,3$ [$67,8 \pm 25,2$] балла в группе Эргоферона и $73,4 \pm 27,4$ [$73,2 \pm 27,4$] балла в группе плацебо ($p = 0,11$ [$p = 0,07$]). Средние значения домена «Symptoms» зарегистрированы на уровне $28,3 \pm 11,2$ [$27,9 \pm 11,0$] и $30,3 \pm 11,4$ [$30,3 \pm 11,4$] балла, домена «Ability» — $30,0 \pm 15,8$ [$29,5 \pm 15,7$] и $32,7 \pm 17,2$ [$32,6 \pm 17,3$] балла в двух группах соответственно, без значимых различий между группами. Исходно демографические, антропометрические характеристики, выраженность клинических симптомов ОРВИ участников, исключенных из анализа, находились в пределах значений пациентов, данные которых вошли в ИТТ-анализ [РР-анализ], и не различались между группами.

Сопутствующая патология выявлена у 32,3% [31,9%] участников 1-й группы и 25,7% [25,9%] — 2-й группы, чаще наблюдалось одно или два хронических заболевания. Спектр нозологий у пациентов обеих групп был представлен заболеваниями органов пищеварения (11,4% [11,2%] и 6,6% [6,8%]), костно-мышечной системы (9,0% [8,1%] и 6,6% [6,2%]), болезнями системы кровообращения (7,7% [7,5%] и 8,2% [8,6%]) и органа зрения (6,6% [6,2%] и 3,6% [3,7%]) в 1-й и 2-й группах соответственно. Реже выявлялись инфекционные и паразитарные болезни, патология гепатобилиарной системы (у 4,8% [5,0%], 2,4% [1,9%] в 1-й группе и 3,6% [3,1%], 1,2% [1,2%] — во 2-й). В периоде менопаузы находились 3,0% [3,1%] и 4,2% [4,3%] пациенток 1-й и 2-й группы соответственно. В единичных случаях в обеих группах диагностированы расстройства питания и нарушения со стороны обмена веществ, болезни крови и лимфатической системы, болезни эндокринной системы, болезни нервной системы, болезни органов дыхания, болезни кожи и подкожной клетчатки, болезни репродуктивной системы и молочных желез, наследственные заболевания, а также отклонения от нормы лабораторных параметров; 2 пациента имели в анамнезе хирургические вмешательства.

Большинство участников 1-й группы (92,3% [95,0%]) и 2-й группы (94,1% [95,7%]) получали сопутствующую медикаментозную терапию ($p = 0,502$ [$p = 0,798$]). Чаще всего в обеих группах применялись сосудосуживающие назальные капли и спреи, противокашлевые препараты, витаминно-минеральные комплексы, стоматологические препараты, нестероидные противовоспалительные средства, препараты для лечения заболеваний горла, антисептики и дезинфицирующие средства, анальгетики. Единичные пациенты принимали лекарственные средства других фармакологических групп, в том числе ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальциевых каналов, диуретики, гемостатические препараты, комбинированные пероральные контрацептивы. Статистически значимых различий между группами, а также исключенными из анализа эффективности пациентами по частоте встречаемости у них сопутствующих заболеваний и применения препаратов сопутствующей терапии не выявлено.

Оценка безопасности терапии

Оценка безопасности включала анализ жалоб пациента, данных врачебного осмотра и лабораторных исследований всех пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата/плацебо ($n = 342$).

Исследуемый препарат не оказывал отрицательного влияния на витальные показатели, в том числе частоту сердечных сокращений (ЧСС), систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление. Основные показатели со стороны органов дыхания и кровообращения у всех участников исследования находились в пределах нормальных значений.

Всего было выявлено 15 НЯ у 13 пациентов, в том числе 8 НЯ у 7 пациентов 1-й группы и 7 НЯ у 6 пациентов 2-й группы, без значимых различий между количеством пациентов с НЯ в сравниваемых группах (точный критерий Фишера; $p = 0,784$) и частоте НЯ, имеющих отношение к тому или иному коду Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). В 1-й группе было отмечено 3 НЯ средней степени тяжести в виде острого бронхита ($n = 1$), гайморита ($n = 1$) и острого гнойного риносинусита ($n = 1$), потребовавших назначения антибактериальной терапии системного действия; 5 НЯ легкой степени тяжести в виде различных отклонений лабораторных показателей (уратурия ($n = 1$), нейтропения ($n = 1$) и лимфоцитоз ($n = 1$), повышение уровня аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) ($n = 1$)) и острой анальной трещины ($n = 1$). Все НЯ были не связаны либо маловероятно связаны с исследуемой терапией. У 2 пациентов 2-й группы во время участия в исследовании было выявлено ухудшение течения ОРВИ в виде генерализации инфекции с развитием внебольничной нижнедолевой правосторонней пневмонии ($n = 1$) и острого бронхита ($n = 1$), потребовавших назначения антибактериальной терапии. Другие 5 НЯ в группе пациентов, принимавших плацебо, были представлены отклонениями в лабораторных анализах — повышение количества эритроцитов в моче ($n = 1$) и наличие слизи в ней ($n = 1$), повышение уровня АлАТ и АсАТ ($n = 1$), острая аллергическая реакция в виде крапивницы ($n = 1$), гиперемия лица ($n = 1$).

Средние величины лабораторных показателей как исходно, так и по окончании курса лечения не выходили за

рамки референсных значений. По данным статистического анализа, число клинически значимых отклонений от нормы в анализах крови и мочи в 1-й и 2-й группах не различалось ($p = 1,000$).

В ходе исследования не было получено данных о взаимодействии исследуемого препарата с лекарственными средствами, применявшимися в качестве сопутствующей терапии, не зарегистрировано обострений хронических или аллергических заболеваний у участников исследования. Лечение хорошо переносилось пациентами, способствуя их высокой комплаентности.

Оценка эффективности терапии

Длительность лихорадочного периода ОРИ в 1-й группе составила $3,1 \pm 1,2$ [$3,1 \pm 1,2$] суток, что было значительно меньше, чем во 2-й группе — $3,6 \pm 1,4$ [$3,6 \pm 1,4$] суток ($p = 0,0174$ [$p = 0,0136$]) (табл.). Лечение Эргофероном способствовало сокращению лихорадочного периода в среднем на $0,43 \pm 1,30$ суток, 95% ДИ $0,15-0,71$ [$0,42 \pm 1,28$ суток, 95% ДИ $0,14-0,70$] (или $10,3$ [$10,1$] часа).

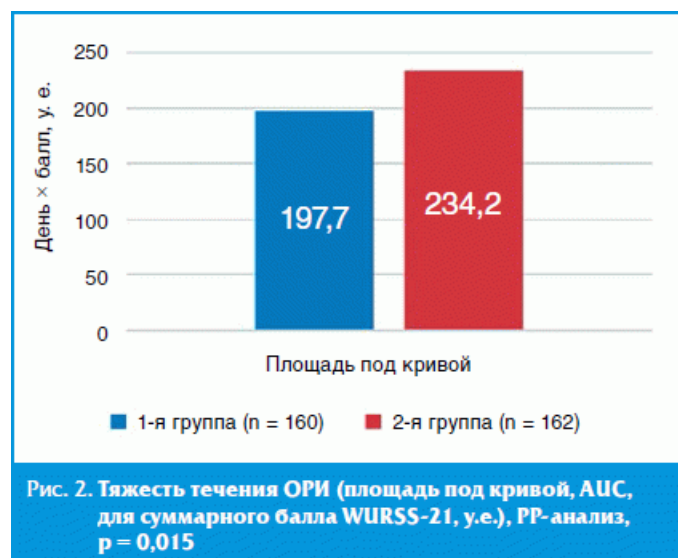
Эффективность сравниваемой терапии: средняя продолжительность лихорадки					Таблица
Показатель	PP-анализ (n = 322)		ITT-анализ (n = 333)**		
	1-я группа, Эргоферон (n = 160)	2-я группа, плацебо (n = 162)	1-я группа, Эргоферон (n = 167)	2-я группа, плацебо (n = 166)	
Средняя продолжительность лихорадки, сутки					
Mean ± SD	3,1 ± 1,2	3,6 ± 1,4	3,1 ± 1,2	3,6 ± 1,4	
Медиана	3,0	3,0	3,0	3,0	
Минимум	1,0	1,0	1,0	1,0	
Максимум	6,0	7,0	6,0	8,0	
Статистика*	Chisq = 6,0913		Chisq = 5,6535		
χ ² , p-value	p = 0,0136		p = 0,0174		
Примечание. Mean – среднее значение; SD – стандартное отклонение. * Анализ данных проводился с помощью критерия Краскала-Уоллиса. ** У одного пациента группы плацебо отсутствовали необходимые для анализа данные.					

В группе исследуемого препарата преобладали пациенты, у которых лихорадка купировалась в первые дни терапии. Ее продолжительность не более 1 суток наблюдалась у 11 (6,6%) [10 (6,2%)] пациентов 1-й группы против 3 (1,8%) [3 (1,9%)] пациентов 2-й группы. Длительность лихорадочного периода до 2 суток включительно отмечена у 42 (25,1%) [41 (25,6%)] пациентов 1-й группы против 36 (21,7%) [34 (21,0%)] 2-й группы. Кроме того, в группе Эргоферона отсутствовали пациенты с лихорадкой более 6 дней. В 1-й группе лишь у 3 (0,9%) [3 (0,9%)] пациентов отмечалась повышенная температура на 6-й день исследования, тогда как во 2-й группе у 20 (12,0%) [19 (11,7%)] пациентов лихорадка сохранялась на протяжении 6 суток и более.

По данным объективного осмотра врача на 3-й день лечения Эргофероном среднее значение суммарного балла ССQ от исходного $10,4 \pm 3,6$ [$10,3 \pm 3,5$] балла снизилось более чем на 50%, составив $4,7 \pm 2,9$ [$4,6 \pm 2,8$] балла против $5,3 \pm 3,1$ [$5,3 \pm 3,0$] балла в группе плацебо ($p = 0,06$ [$p = 0,03$]). К 3-му визиту клинические проявления ОРИ практически отсутствовали у пациентов обеих групп и составили $0,6 \pm 1,1$ [$0,6 \pm 1,0$] балла в 1-й группе и $1,0 \pm 1,6$ [$0,9 \pm 1,5$] балла во второй. При сравнении тяжести течения заболевания в группах с использованием AUC для суммарного балла ССQ показана тенденция к более легкому течению для 1-й группы — $25,7 \pm 12,0$ [$25,3 \pm 11,7$] у. е. против $28,5 \pm 13,9$ [$28,2 \pm 13,0$] у. е. во 2-й группе ($p = 0,0719$ [$p = 0,0426$]).

По данным ежедневной субъективной оценки пациента тяжесть течения ОРИ (AUC для суммарного балла WURSS-21) в группе исследуемого препарата была ниже — $201,6 \pm 106,1$ [$197,7 \pm 104,3$] у. е. против $236,2 \pm 127,9$ [$234,2 \pm 127,0$] у. е. в группе плацебо; $p = 0,02$ [$p = 0,015$] (рис. 2).

Результаты анализа площади под кривой для баллов домена «Symptoms» опросника WURSS-21 продемонстрировали меньшую выраженность симптомов ОРИ в группе исследуемого препарата — $85,2 \pm 47,6$ [$83,8 \pm 47,0$] у. е. против $100,4 \pm 54,0$ [$99,9 \pm 53,7$] у. е. при приеме плацебо, $p = 0,0099$ [$p = 0,0063$] (рис. 3).



Снижение показателей домена «Ability» к окончанию лечения отражало восстановление способности пациента к повседневной активности. Результаты анализа площади под кривой для этого показателя иллюстрировали тенденцию более выраженной динамики в 1-й группе ($p = 0,037$ [$p = 0,029$]). Попарное сравнение средних значений суммарного балла опросника WURSS-21 и его отдельных доменов показало меньшую выраженность симптомов ОРВИ в группе исследуемого препарата, преимущественно на 2–5 дни лечения.

При оценке потребности в использовании жаропонижающих препаратов отмечено, что у подавляющего большинства пациентов количество приемов антипиретиков не превысило 1 раза в сутки (в основном в 1–2 дни болезни). В связи с чем анализ по данному критерию проведен путем сравнения долей принимавших жаропонижающие препараты пациентов. В 1-й день наблюдения 36,5% [35,6%] пациентов 1-й группы и 43,4% [43,8%] пациентов 2-й группы использовали антипиретики. На 2-й день доля пациентов уменьшилась в обеих группах до 16,2% [16,3%] и 20,5% [20,4%] (1-я и 2-я соответственно). Несмотря на то, что межгрупповых различий по применению жаропонижающих препаратов не выявлено, нормализация температуры тела у пациентов 1-й группы происходила быстрее, что описано выше. Полученные результаты подтверждают эффективное влияние исследуемого препарата на течение инфекционно-воспалительного процесса в дыхательных путях при ОРВИ.

При сравнении долей пациентов с ухудшением течения заболевания различий между группами не выявлено ($p = 0,68$ [$p = 1,00$]). Появления симптомов ОРВИ нижних дыхательных путей и придаточных пазух носа, потребовавших назначения антибактериальной терапии, отмеченные у 5 участников исследования ($n = 3$ в 1-й группе и $n = 2$ во 2-й группе), описаны выше как НЯ. У пациентов, которые прошли полный курс лечения исследуемым препаратом, не было отмечено ухудшения течения заболевания, появления осложнений или случаев госпитализации в процессе лечения и наблюдения.

Обсуждение

Проведенное исследование в условиях двойного слепого плацебо-контроля показало эффективность жидкой лекарственной формы комплексного противовирусного препарата в лечении ОРВИ верхних дыхательных путей у взрослых.

Известно, что основной критерий разрешения инфекционно-воспалительного процесса в респираторном тракте — нормализация температуры. Установлено, что применение Эргоферона приводит к сокращению длительности лихорадки в среднем на 10 часов. Средняя продолжительность лихорадочного синдрома при его приеме составила 3 дня. Отмечено большее количество случаев с abortивным течением лихорадочного периода (1–2 дня) по сравнению с плацебо. В группе плацебо более чем у 10% пациентов лихорадка продолжалась 6–8 дней. А в группе Эргоферона случаев длительности лихорадки более 6 дней не выявлено.

В исследовании показано, что применение Эргоферона способствовало снижению тяжести острого инфекционно-воспалительного процесса и приводило к более быстрому и эффективному выздоровлению от ОРВИ. Эффективное воздействие исследуемого препарата на течение заболевания проявлялось положительным влиянием не только на лихорадку, но и на другие симптомы ОРВИ со стороны носа/горла/грудной клетки. По данным врачебного осмотра с оценкой по шкале CCQ на 3-й день терапии выраженность симптомов ОРВИ у пациентов группы Эргоферона снижалась более чем на 50%. Полученные объективные данные совпадали с субъективной оценкой пациентами в опроснике WURSS-21. Пациенты, получавшие противовирусную терапию, отмечали существенное улучшение самочувствия, уменьшение симптоматики ОРВИ и восстановление повседневной активности в самом начале и разгаре заболевания (на 2–5 дни). Полученные результаты представляют особый интерес в связи с тем, что в данный период, как правило, отмечается максимальная выраженность заболевания при отсутствии адекватного лечения. Стоит отметить, что использование симптоматической терапии, включая антипиретики у пациентов двух групп, не различалось. У участников, прошедших полный курс терапии Эргофероном и завершивших участие в исследовании в соответствии со всеми процедурами протокола, ухудшения течения заболевания или появления осложнений, потребовавших назначения антибактериальной терапии, не наблюдалось.

Эффективность препарата объясняется его комплексным составом, оказывающим таргетное действие на молекулы-«мишени»: интерферон гамма, CD4+ рецептор и рецепторы к гистамину. Модулирующее влияние одного из компонентов препарата на интерферон гамма заключается в изменении конформации молекулы и повышении ее функциональной активности, что способствует улучшению лиганд-рецепторного взаимодействия интерферона гамма с рецептором, повышению экспрессии интерферона гамма/альфа/бета и сопряженных с ними интерлейкинов, восстановлению цитокинового статуса; нормализации концентрации и функциональной активности естественных антител к интерферону гамма; стимуляции интерферонозависимых биологических процессов [13, 26–28]. Другой компонент препарата, воздействуя на цитоплазматический домен CD4+ рецептора [13, 29], вызывает активацию Т-лимфоцитов за счет повышения активности лимфоциткиназы и способствует распознаванию Т-хелперами антигенов вместе с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС) II класса, что, в свою очередь, запускает клеточный и гуморальный иммунный ответ [13, 29]. Третий компонент препарата модифицирует гистамин-зависимую активацию периферических и центральных гистаминовых рецепторов, что ведет к снижению проницаемости капилляров, уменьшению отека слизистой оболочки дыхательных путей, подавлению гистаминолиберации из тучных клеток и базофилов [13, 30].

Принимая во внимание эффективность препаратов с иммуностропным действием при лечении ОРВИ и гриппа [31–37], следует отметить, что положительное влияние Эргоферона на основные клинические проявления ОРВИ — лихорадку, интоксикацию и респираторные симптомы — осуществляется благодаря сочетанию неспецифической противовирусной активности и противовоспалительного, антигистаминного эффектов.

Выводы

В ходе исследования установлено, что прием жидкой лекарственной формы Эргоферона помогает пациенту быстрее выздоравливать от ОРВИ и облегчает течение заболевания, начиная с самых первых дней лечения. По результатам исследования можно сделать следующие выводы:

1. Терапевтическая эффективность Эргоферона в лечении ОРВИ у взрослых проявляется значимым уменьшением длительности лихорадочного периода; время до полной нормализации температуры тела ($\leq 37,0$ °C) составляет в среднем около 3 суток.
2. На 3-й день лечения Эргофероном выраженность симптомов острой респираторной инфекции у пациентов снижается более чем на 50%.
3. Применение Эргоферона позволяет более эффективно купировать выраженность симптомов острой респираторной инфекции (итоги анализа по домену «Symptoms»), а также приводит к более быстрому восстановлению повседневной активности пациентов (результаты анализа по домену «Ability» опросника WURSS-21).
4. Безопасность препарата подтверждена отсутствием зарегистрированных нежелательных явлений, имеющих достоверную связь с исследуемой терапией, отсутствием отклонений от нормальных значений биохимических и общеклинических показателей крови и мочи.
5. Не выявлено случаев негативного взаимодействия препарата Эргоферон с лекарственными средствами различных классов, включая антипиретики, деконгестанты, противокашлевые средства, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальциевых каналов, диуретики, гемостатики, комбинированные гормональные контрацептивы, витаминно-минеральные комплексы, местные антисептики.

6. Значимая эффективность препарата Эргоферон в лечении острых респираторных инфекций, по сравнению с плацебо-терапией, отмечается при отсутствии различий в применении препаратов симптоматической терапии, включая антипиретики.
7. Пациенты хорошо переносят препарат в жидкой лекарственной форме и демонстрируют высокий уровень приверженности к терапии.

Таким образом, жидкая лекарственная форма Эргоферона является безопасным и эффективным средством в лечении острых респираторных инфекций у взрослых.

Литература

1. Ferkol T., Schraufnagel D. The global burden of respiratory disease // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014, 11, 404–406. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201311-405PS.
2. World Health Organization. Influenza (Seasonal). Available online at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)) (accessed January 25, 2019).
3. Behzadi M. A., Leyva-Grado V. H. Overview of Current Therapeutics and Novel Candidates Against Influenza, Respiratory Syncytial Virus, and Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infections // *Front Microbiol.* 2019; 10: 1327. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01327.
4. Никифоров В. В. и соавт. Грипп и острые респираторные вирусные инфекции: современная этиотропная и патогенетическая терапия. Алгоритмы оказания медицинской помощи больным. Методические рекомендации. М.: Спецкнига; 2019. 32 с.
5. Kotey E., Lukosaityte D., Quaye O., Ampofo W., Awandare G., Iqbal M. Current and novel approaches in influenza management // *Vaccines (Basel)*. 2019; Jun 18; 7 (2). DOI: 10.3390/vaccines7020053.
6. Jin Y., Lei C., Hu D., Dimitrov D. S., Ying T. Human monoclonal antibodies as candidate therapeutics against emerging viruses // *Front. Med.* 2017, 11, 462–470. DOI: 10.1007/s11684-017-0596-6.
7. Nicholson E. G., Munoz F. M. A review of therapeutics in clinical development for respiratory syncytial virus and influenza in children // *Clin Ther.* 2018, Aug; 40 (8): 1268–1281. DOI: 10.1016/j.clinthera.2018.06.014. Epub 2018 Aug 2.
8. Shaw M. L. The Next Wave of Influenza Drugs // *ACS Infect. Dis.* 2017, 3, 691–694.
9. Ashraf U., Tengo L., Le Corre L. et al. Destabilization of the human RED-SMU1 splicing complex as a basis for host-directed antiinfluenza strategy // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019, May 28; 116 (22): 10968–10977. DOI: 10.1073/pnas.1901214116.
10. Global influenza strategy 2019–2030. Geneva: World Health Organization; 2019. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311184>.
11. Dunning J., Blankley S., Hoang L. T. et al. Progression of whole blood transcriptional signatures from interferon-induced to neutrophil-associated patterns in patients with severe influenza // *Nat Immunol.* 2018, June; 19 (6): 625–635. DOI: 10.1038/s41590-018-0111-5.
12. Epstein O. The spatial homeostasis hypothesis // *Symmetry*. 2018. Vol. 10 (4). 103. DOI: 10.3390/sym10040103.
13. Инструкция по медицинскому применению препарата Эргоферон.
14. Rafalskiy V. V., Averyanov A. V., Bart B. Ya. et al. Efficacy and safety of Ergoferon compared to oseltamivir in the outpatient treatment of seasonal influenza virus infection in adult patients: a multicenter open-label randomized clinical study // *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2016; (6): 24–36.
15. Веревищников В. К., Борзунов В. М., Шемякина Е. К. Оптимизация этиопатогенетической терапии гриппа и ОРВИ у взрослых при применении эргоферона // *Антибиотики и химиотерапия*. 2011; 56 (9–10): 23–26.
16. Селькова Е. П., Костинов М. П., Барт Б. Я., Аверьянов А. В., Петров Д. В. Лечение острых респираторных вирусных инфекций у взрослых: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования // *Пульмонология*. 2019; 29 (3): 302–310. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-3-302-310>.
17. Геппе Н. А., Кондюрина Е. Г., Мельникова И. М. и др. Релиз-активный противовирусный препарат Эргоферон в лечении острых респираторных инфекций у детей. Эффективность жидкой лекарственной формы Эргоферона: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования // *Педиатрия*. 2019; 98 (1): 87–94.
18. Аверьянов А. В., Бабкин А. П., Барт Б. Я. и др. Эргоферон и осельтамивир в лечении гриппа — результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования // *Антибиотики и химиотерапия*. 2012; 57 (7–8): 23–30.
19. Спасский А. А., Попова Е. Н., Плоскирева А. А. Применение препарата Эргоферон в лечении ОРВИ и гриппа у взрослых пациентов с различными сопутствующими заболеваниями // *Терапия*. 2018; 6 (24): 157–161.
20. Шестакова Н. В., Загоскина Н. В., Самойленко Е. В. и др. Эффективность и безопасность применения Эргоферона в комплексной терапии внебольничных пневмоний // *Доктор.ру*. 2012; 8 (76): 44–47.
21. Радциг Е. Ю., Ермилова Н. В., Малыгина Л. В. и др. Этиотропная терапия воспалительных заболеваний ЛОР-органов — осложнений острой респираторной инфекции // *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13 (6): 113–116.
22. Powell H., Smart J., Wood L. G. et al. Validity of the Common Cold Questionnaire (CCQ) in Asthma Exacerbations // *PLOS ONE*. 2008, 3 (3): e1802. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001802>.
23. Chue A. L., Moore R. L. et al. Comparability of tympanic and oral mercury thermometers at high ambient temperatures

- // BMC Research Notes. 2012, 5: 356–361.
24. Gasim G. I., Musa I. R., Abdien M. T., Adam I. Accuracy of tympanic temperature measurement using an infrared tympanic membrane thermometer // BMC Research Notes 2013, 6: 194–198.
 25. Barrett B., Brown R. L., Mundt M. P., Safdar N., Dye L., Maberry R., Alt J. The Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey is responsive, reliable, and valid // Journal of Clinical Epidemiology. 2005; 58 (6): 609–617.
 26. Шерстобоев Е. Ю., Масная Н. В., Дугина Ю. Л. и др. Сверхмалые дозы антител к интерферону гамма влияют на Th1/Th2 баланс. М.: 5-й конгресс «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии», 2002. 281 с.
 27. Эпштейн О. И., Бельский Ю. П., Шерстобоев Е. Ю., Агафонов В. И., Мартюшев А. В. Механизмы иммуотропных свойств потенцированных антител к человеческому интерферону-γ // Бюл. exper. биол. 2001; 1: 34–36.
 28. Эпштейн О. И., Дугина Ю. Л., Качанова М. В., Тарасов С. А., Хейфец И. А., Белопольская М. В. Противовирусная активность сверхмалых доз антител к гамма-интерферону // Вестник Международной Академии наук (Русская Секция). 2008; 2: 20–23.
 29. Емельянова А. Г., Греченко В. В., Петрова Н. В., Шиловский И. П., Горбунов Е. А., Тарасов С. А., Хаитов М. Р., Морозов С. Г., Эпштейн О. И. Влияние релиз-активных антител к рецептору CD4 на уровень IκB-киназы в культуре мононуклеарных клеток периферической крови человека // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2016; 162 (9): 304–307.
 30. Жавберт Е. С., Дугина Ю. Л., Эпштейн О. И. Противовоспалительные и противоаллергические свойства антител к гистамину в релиз-активной форме: обзор экспериментальных и клинических исследований // Детские инфекции. 2014, 1: 40–43.
 31. Kostinov M. P. <http://orcid.org/0000-0002-1382-9403>
 32. Костинов М. П. Новый препарат для лечения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций // Инфекционные болезни. 2011. 9 (4): 29–34.
 33. Костинов М. П. Иммунокоррекция в педиатрии / Практическое руководство для врачей. М.: «Медицина для всех», 1997. 111 с.
 34. Афиногенова В. П., Лукачев И. В., Костинов М. П. Иммуноterapia: механизм действия и клиническое применение иммунокорригирующих препаратов // Лечащий врач. 2010. 4:9.
 35. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система, справочное издание). Выпуск XVI. Под ред. А. Г. Чучалина (главный редактор), В. В. Яснецова. М.: «Эхо», 2015. 1016 с.
 36. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине / Под ред. М. П. Костинова, А. Г. Чучалина. 1-е изд. М.: АТМО, 2016. 128 с.
 37. Респираторная медицина. Руководство. / Под ред. А. Г. Чучалина, (2-е изд, переработ. и допол.). М.: Литтерра, 2017; Т. 2. 544 с.

М. П. Костинов*¹, доктор медицинских наук, профессор
Р. Ф. Хамитов**, доктор медицинских наук, профессор
А. П. Бабкин***, доктор медицинских наук, профессор
Е. С. Минина****, кандидат медицинских наук
Б. Я. Барт#, доктор медицинских наук, профессор
М. П. Михайлузова#, доктор медицинских наук, профессор
М. Е. Яновская##, кандидат медицинских наук
А. О. Шеренков###, кандидат медицинских наук
Д. В. Петров####, кандидат медицинских наук
Д. Н. Алпенидзе&, кандидат медицинских наук
Ю. С. Шаповалова&&, кандидат медицинских наук
М. В. Черногорова&&&, доктор медицинских наук, профессор
Е. Ф. Павлыш@, кандидат медицинских наук
Р. Т. Сардинов@@, кандидат медицинских наук

* ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова РАН, Москва

** ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань

*** БУЗ ВО ВГКП № 4, Воронеж

**** ФГБУ ПК № 3 УДП РФ, Москва

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва

ГБУЗ ЯО ОКБ, Ярославль

СПб ГБУЗ ВФД Красногвардейского района, Санкт-Петербург

ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль

& СПб ГБУЗ ГП № 117, Санкт-Петербург

&& НУЗ ДКБ на станции Челябинск ОАО РЖД, Челябинск

&&& БУЗ МО Подольская ГБ № 3, Подольск

@ СПб ГБУЗ ГП Невского района, Санкт-Петербург

@@ ФГБУЗ ПК № 1 РАН, Москва

¹ Контактная информация: monolit.96@mail.ru

DOI: 10.26295/OS.2019.29.30.015

Лечение острой респираторной инфекции у взрослых: результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования/ М. П. Костинов, Р. Ф. Хамитов, А. П. Бабкин, Е. С. Минина, Б. Я. Барт, М. П. Михайлусова, М. Е. Яновская, А. О. Шеренков, Д. В. Петров, Д. Н. Альпенидзе, Ю. С. Шаповалова, М. В. Черногорова, Е. Ф. Павлыш, Р. Т. Сардинов

Для цитирования: Лечащий врач № 10/2019; Номера страниц в выпуске: 72-79

Теги: грипп, вирусная инфекция, противовирусное лечение, иммунный ответ.

© «Открытые системы», 1992-2019. Все права
защищены.