Оценка эффективности и безопасности препарата Эргоферон в сравнении с осельтамивиром в амбулаторном лечении сезонной вирусной инфекции гриппа у взрослых пациентов: многоцентровое открытое рандомизированное клиническое исследование*

В.В.Рафальский[1], А.В.Аверьянов[2], Б.Я.Барт[3], Е.С.Минина[4], М.А.Путиловский[5], Е.Н.Андрианова✉[5] , О.И.Эпштейн[6]
[1]ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России. 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, д. 28;
[2]ФГБУ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России. 115682, Россия, Москва, Ореховый б-р, д. 28;
[3]ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;
[4]ФГБУ Поликлиника №3 Управления делами Президента РФ. 129090, Россия, Москва, Грохольский пер., д. 31;
[5]ООО НПФ «Материа Медика Холдинг». 127473, Россия, Москва, 3-й Самотечный пер., д. 9;
[6]ФГБУ Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии. 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8

Задачи. Эргоферон – комплексный противовирусный лекарственный препарат на основе релиз-активных форм антител к интерферону-γ , CD4 и гистамину. Ранее были представлены данные изучения эффективности и безопасности препарата в лечении острых респираторных вирусных инфекций. Целью настоящего исследования явилась оценка препарата Эргоферон в сравнении с осельтамивиром.
Методы. Было проведено многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование с участием пациентов в возрасте от 18 до 65 лет, имевших подтвержденный диагноз гриппа А или В. Всего в исследование были включены 156 пациентов, составивших популяцию для анализа «по назначенному лечению» (intention to treat). Указанные лица были случайным образом распределены в две группы (в каждой n=78), в одной из которых больным назначали прием Эргоферона, а в другой – лечение осельтамивиром.
Результаты. Процент больных с нормальной температурой тела по истечении 5 дней терапии (≤37,0°C) значимо не различался между исследуемыми группами. Средняя продолжительность лихорадки у пациентов в группах Эргоферона и препарата сравнения составила 2,1±1,5 и 2,3±1,6 дня соответственно (p=0,01). Длительность клинических симптомов гриппа составляла в среднем около 3 дней при отсутствии значимых межгрупповых различий. Суммарные баллы оценки качества жизни пациентов к исходу 5 дней приема препаратов были схожи в сравниваемых группах. Частота развития нежелательных явлений (НЯ) значимо не различалась между группами, при этом ни в одной из них не было зарегистрировано серьезных НЯ.
Выводы. Было показано, что Эргоферон и осельтамивир являются в равной степени эффективными и безопасными средствами лечения сезонной инфекции, вызванной вирусами гриппа А и В.
Ключевые слова: грипп, Эргоферон, осельтамивир, релиз-активность.

✉AndrianovaEN@materiamedica.ru
Для цитирования: Рафальский В.В., Аверьянов А.В., Барт Б.Я. и др. Оценка эффективности и безопасности препарата Эргоферон в сравнении с осельтамивиром в амбулаторном лечении сезонной вирусной инфекции гриппа у взрослых пациентов: многоцентровое открытое рандомизированное клиническое исследование. Справочник поликлинического врача. 2016; 6: 6–16.

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

V.V.Rafalskiy[1], A.V.Averyanov[2], B.Ya.Bart[3], E.S.Minina[4], M.A.Putilovskiy[5], E.N.Andrianova✉[5], O.I.Epstein[6]
[1]Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 214019, Russian Federation, Smolensk, ul. Krupskoi, d. 28;
[2]Federal Research Clinical Center of FMBA of Russia. 115682, Russian Federation, Moscow, Orekhovyi b-r, d. 28;
[3]N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;
[4]Polyclinic №3. 129090, Russian Federation, Moscow, Grokhol'skii per., d. 31;
[5]OOO NPF «Materia Medica Holding».127473, Russian Federation, Moscow, 3-i Samotechnyi per., d. 9;
[6]The Institute of General Pathology and Pathophysiology. 125315, Russian Federation, Moscow, ul. Baltiiskaia, d. 8

Objectives. Ergoferon is an antiviral complex drug containing released-active forms of antibodies to interferon gamma, CD4, and histamine. Its efficacy and safety in the treatment of acute respiratory viral infections has been reported previously. The aim of this study was to compare Ergoferon with oseltamivir.
Methods. A multicenter, open-label, randomized controlled trial of patients aged 18 to 65 years, who had tested positive for influenza A or B antigens, was performed. A total of 156 patients were enrolled as the intention-to-treat population; these patients were assigned randomly to receive either Ergoferon or oseltamivir (n=78 in each group).

*Опубликовано издательством Elsevier Ltd в интересах Международного общества инфекционных заболеваний. Настоящая статья находится в открытом доступе под охраной лицензии CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Results. The percentage of patients achieving a normal body temperature (≤37.0°C) following 5 days of treatment did not differ significantly between the groups. The mean duration of fever in the Ergoferon and oseltamivir groups was 2.1±1.5 days and 2.3±1.6 days, respectively (p=0.01). The average time to the resolution of influenza symptoms was approximately 3 days, with no significant between-group difference. Total quality of life scores were similar in the two groups following 5 days of drug administration. The incidence of adverse events did not differ significantly between the groups, nor were there any serious adverse events.
Conclusions. Ergoferon and oseltamivir were equally effective and safe in adult outpatients with seasonal influenza A or B virus infection.
Key words: influenza, Ergoferon, oseltamivir, released activity.

✉AndrianovaEN@materiamedica.ru
For citation: 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. Handbook for Practitioners Doctors. 2016; 6: 6–16.

Сведения об авторах
Рафальский Владимир Витальевич – д-р мед. наук, проф., зав. Научно-исследовательским центром ФГБОУ ВПО СМГУ.
E-mail: v.rafalskiy@mail.ru
Аверьянов Александр Вячеславович – д-р мед. наук, рук. центра, зав. пульмонологическим отд-нием ФГБУ ФНКЦ.
E-mail: averyanovav@mail.ru
Барт Борис Яковлевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та с курсом повышения квалификации врачей первичного звена здравоохранения ФУВ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: larinav@mail.ru
Минина Елена Станиславовна – канд. мед. наук, зав. отд-нием ФГБУ Поликлиника №3. E-mail: minina@pudp.ru
Путиловский Михаил Александрович – канд. мед. наук, ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг».
E-mail: PutilovskiyMA@materiamedica.ru
Андрианова Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф., ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг».
E-mail: AndrianovaEN@materiamedica.ru
Эпштейн Олег Ильич – д-р мед. наук, проф., ФГБНУ НИИОПП. E-mail: epstein@mail.ru

1. Введение

Грипп – широко распространенная во всем мире инфекция, отличающаяся высокой контагиозностью, эпидемической агрессивностью и мутагенностью вируса [1, 2]. В США каждый год регистрируют свыше 200 тыс. случаев госпитализации и в среднем 25 470 летальных случаев в результате сезонных заболеваний гриппом [3, 4]. В 2003 г. во всем мире отмечалось увеличение уровня резистентности вирусов гриппа А к препаратам группы адамантана. С этого времени данный вид резистентности повсеместно распространился на циркулирующие подтипы вируса гриппа A(H1N1) и A(H3N2) [5]. Ввиду этого основу противогриппозной терапии составляют ингибиторы нейраминидазы – осельтамивир и занамивир – препараты, разрешенные к медицинскому применению в большинстве стран мира [6].

Актуальность поиска более эффективных способов лечения инфекции, как в стационарных, так и амбулаторных условиях, проявилась особенно остро в 2009 г. в связи с пандемией, вызванной вирусом гриппа A(H1N1), а также увеличением числа штаммов, резистентных к ингибиторам нейраминидазы [2]. Один из перспективных вариантов терапии мог бы обеспечиваться такими лекарственными средствами, которые бы отличались благоприятным соотношением эффективности и безопасности наряду со способностью препятствовать формированию вирусной резистентности и одновременно с тем обладали фармакоэкономическими преимуществами. К таким лекарственным средствам можно отнести Эргоферон, препарат, созданный на основе релиз-активных форм антител к интерферону-γ (ИФН-γ), CD4 и гистамину и обладающий доказанной эффективностью и безопасностью в лечении гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) [7–9]. Получение релиз-активных форм антител осуществляется с применением принципиально новой технологии (US Patent 8,535,664 B2, 2013), обеспечивающей наличие у таких форм общего отличительного свойства – способности оказывать модифицирующее действие на исходное вещество (или структурно схожие биологические молекулы) посредством изменения его пространственной структуры, что, в свою очередь, приводит к изменению его физических, химических и биологических свойств [10]. Эффективность и безопасность таких лекарственных средств были изучены и подтверждены в многочисленных (как экспериментальных, так и клинических) исследованиях [11–18].

В рамках серии двойных слепых плацебо-контролируемых исследований было показано превосходство препарата Эргоферон над плацебо в лечении гриппа и ОРВИ у взрослых и детей [7–9]. Целью настоящего клинического исследования явилась сравнительная оценка эффективности и безопасности препарата Эргоферон (относительно осельтамивира) в лечении сезонного гриппа у взрослых пациентов.

2. Методы

2.1. Краткое описание исследования

Настоящее исследование было спланировано как многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое клиническое испытание, проводимое на базе 12 медицинских учреждений Российской Федерации. Сроки проведения – с февраля 2011 по апрель 2014 г. Данный период последовал за появлением в 2009 г. пандемического штамма вируса гриппа A/H1N1(pH1N1). Кроме того, сроки исследования пришлись на период низкой заболеваемости гриппом в РФ. Исследование было выполнено с соблюдением принципов Хельсинкской декларации и правил надлежащей клинической практики, при одобрении местных этических комитетов и Комитета по этике при Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. Перед включением в исследование от всех участников было получено подписанное информированное согласие. Поскольку по дизайну исследование являлось открытым, то промежуточный анализ эффективности сравниваемых препаратов был проведен в 2012 г. [19].

В 1 и на 3 и 7-е сутки наблюдения включенные в исследование пациенты проходили обследование в амбулаторно-поликлинических отделениях соответствующих медицинских центров.

2.2. Пациенты

Участниками исследования стали лица в возрасте от 18 до 65 лет, обратившиеся в медицинское учреждение в течение первых 24 ч после проявления симптомов гриппа и имеющие на момент включения в программу температуру тела (аксиллярную) 37,8°C и выше и по крайней мере один общий (головная, мышеч-

ная, суставная боль, потоотделение и/или озноб, общее недомогание, слабость) и как минимум один респираторный симптом (кашель, боль в горле, заложенность носа). Подтверждение диагноза гриппа (по возбудителям А и В) получали посредством экспресс-метода QuickVue Influenza A+B (Quidel Corporation, Сан-Диего, Калифорния, США).

Критериями невключения были: наличие у пациента обострения или декомпенсации хронической патологии, способных повлиять на его участие в клиническом исследовании, наличие хронической почечной недостаточности, прохождение вакцинации против гриппа до наступления эпидемического сезона, наличие в анамнезе поливалентной аллергии или аллергии/непереносимости используемых в терапии лекарственных средств или их отдельных компонентов, наличие/подозрение на наличие тяжелой бактериальной инфекции или заболевания, требующего назначения антибактериальных препаратов, наличие ВИЧ-инфекции. К участию в исследовании также не допускались пациенты, систематически принимавшие стероидные или другие иммуноподавляющие препараты или имевшие в анамнезе запись о злоупотреблении алкоголем или употреблении наркотиков. Среди женщин назначение препаратов производилось только после подтверждения (посредством экспресс-теста) отсутствия у них беременности. Женщины, кормящие грудью, в исследование не включались.

2.3. Оценка состояния здоровья пациентов

Перед началом лечения у пациентов брали мазки со слизистой передних отделов полости носа и задней стенки глотки. В полученных образцах с помощью диагностического экспресс-анализа (QuickVue Influenza A+B) определяли возбудителей гриппа. Общий период наблюдения за пациентами составил 7 сут, в ходе которых участники должны были нанести врачу 3 визита – в 1-е, 3-и и 7-е сутки. Во время указанных визитов у пациентов измеряли аксиллярную температуру тела, проводили физикальный осмотр, объективную оценку выраженности симптомов заболевания, а также объема сопутствующей терапии. Лабораторное обследование (общеклинические и биохимические анализы крови и мочи) проводилось в 1-е и на 7-е сутки наблюдения. Степень выраженности каждого симптома оценивалась врачом в баллах (симптом отсутствует – 0 баллов; слабо выражен – 1 балл; средне выражен – 2 балла; ярко выражен – 3 балла). Оценку качества жизни пациентов исходно и по окончании курса терапии проводили по первым 5 пунктам опросника European Quality of Life Questionnaire (EQ5D). Кроме того, исходно и по окончании лечения пациенты давали субъективную оценку состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале опросника EQ5D (пункт 6). Во время последнего визита (7-й день) также проводилась оценка комплаентности пациентов в отношении проводимого лечения.

Значения аксиллярной температуры пациенты регистрировали с помощью электронных термометров, отмечая показания в специальном бланке дневника. Данная процедура производилась 2 раза в день на протяжении всего периода наблюдения. Наименования и число приемов лекарственных средств, которые использовались в качестве сопутствующей терапии, участники исследования также фиксировали в дневнике.

Оценку безопасности исследуемых препаратов проводили на основе объективных данных наблюдения за развитием нежелательных явлений (НЯ), а также сообщений, поступивших от пациентов за 5 дней терапии и в течение 30 последующих дней. При этом на 7-е сутки лечения дополнительно учитывали наличие патологических изменений в показателях лабораторных анализов.

2.4. Исследуемые препараты

Участников случайным образом распределяли в две группы: 1-я группа – Эргоферон и 2-я группа – осельтамивир. Рандомизация осуществлялась посредством телефонного контакта через автоматизированную службу (интерактивная голосовая рандомизационная система на основе генератора случайных чисел) сразу после включения участников в исследование.

Препарат Эргоферон (ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг», РФ) назначали по следующей схеме: 1-е сутки лечения – в первые 2 ч по 1 таблетке каждые 30 мин и далее, в оставшуюся часть дня, еще 3 приема через равные промежутки времени; со 2 по 5-е сутки – по 1 таблетке 3 раза в день. Эффективность и безопасность указанной схемы были доказаны в ранее проведенных клинических исследованиях [7, 8].

Одна таблетка препарата содержит целлюлозу микрокристаллическую (30 мг), магния стеарат (3 мг) и лактозы моногидрат (267 мг), насыщенные смесью аффинно очищенных поликлональных кроличьих антител к ИФН-γ, гистамину и рецептору CD4, которые предварительно подвергаются обработке методом постепенного снижения исходной концентрации (2,0–2,5 мг/мл) – по меньшей мере в 10^{24} раза (смесь разведений 100^{12}, 100^{30}, 100^{50}). Данная технология соответствует методике Европейской фармакопеи (общие статьи 1038, 2371) и позволяет использовать активные фармацевтические субстанции – релиз-активные формы перечисленных антител – на базе новейшей запатентованной биотехнологической платформы (US Patent 8,535,664 B2, 2013). Производство исходных антител (в первоначальной форме) было осуществлено компанией AB Biotechnology (Эдинбург, Великобритания) в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики, действующими в отношении исходных материалов (Директива 2001/83/ЕС, с поправками, внесенными Директивой 2004/27/ЕС). Тот факт, что свойства описываемых активных субстанций в первую очередь определяются технологическим процессом их изготовления, составляет ключевое отличие последних от гомеопатических средств, в основе действия которых лежат общие характеристики субстанций (закон подобия, индивидуальные гиперергические реакции, особые методологические принципы индивидуального назначения).

Осельтамивир (Тамифлю, F. Hoffmann-La Roche, Ltd) назначали в дозе 75 мг 2 раза в день в течение 5 дней, что является рекомендованной схемой применения у взрослых пациентов. Препарат Тамифлю был приобретен у лицензированного поставщика (SIA International Ltd).

В процессе исследования разрешался прием следующих средств сопутствующей терапии: жаропонижающие/нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП (только у пациентов со значениями температуры тела более 38,5°С), антиконгестанты, препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, противокашлевые, отхаркивающие, муколитические препараты, а также средства для лечения сопутствующих хронических заболеваний. В ходе исследования не разрешался прием каких-либо противовирусных препаратов помимо Эргоферона и осельтамивира. Также к запрещенной сопутствующей терапии относились антигистаминные, антибактериальные препараты и препараты ИФН. Число приемов НПВП и прочих симптоматических средств регистрировалось исследователями (врачами) в индивидуальных регистрационных картах (ИРК) и отмечалось пациентами в специальных бланках дневника наблюдений.

2.5. Критерии эффективности

За первичный критерий эффективности принималась доля пациентов с нормализацией температуры тела (≤37,0°С) после 5 дней лечения.

В качестве вторичных критериев эффективности оценивались:

1) среднее значение температуры тела;
2) балльная оценка выраженности общих (интоксикационных) и респираторных симптомов гриппа;

3) средняя продолжительность лихорадки;
4) сроки разрешения симптомов заболевания на фоне проводимой терапии;
5) частота назначения жаропонижающих средств/НПВП с 1 по 5-е сутки лечения – из расчета на пациента;
6) изменения показателей качества жизни пациента (суммарных баллов шкалы EQ5D), в том числе по шкале субъективной оценки состояния здоровья, отмечаемые с 1 по 7-й день лечения;
7) процент больных с ухудшением (по мнению исследователя) течения заболевания или развитием осложнений, требующих назначения антибактериальной терапии, за все 3 визита проведенного исследования.

2.6. Статистические методы

В настоящем исследовании использовался дизайн non-inferiority (сопоставимости). Объем выборки рассчитывали на основе допущения об одинаковом в каждый из 5 дней лечения относительном числе пациентов с температурой тела 37,0°С и менее в исследуемых группах. Величина ошибки 1-го рода устанавливалась на уровне 5%, а допустимый уровень статистической мощности составлял 80%. Для проверки гипотезы применяли односторонний Z-критерий. С учетом допущения максимально консервативной гипотезы – число пациентов с температурой тела 37,0°С и менее распределено между группами в соотношении 50% к 50% – минимальный объем выборки составил 78 человек (в каждой группе). В общей сложности для анализа результатов исследования использовали данные 156 пациентов (по 78 человек в каждой группе).

2.6.1. Оценка эффективности

Анализы intention to treat (ITT) и per-protocol (PP) выполняли в соответствии с современными рекомендациями по оценке эффективности препарата в условиях клинического исследования с дизайном non-inferiority [20].

Сравнение долей пациентов проводилось с помощью частотного анализа (критерий χ^2 и точный критерий Фишера) с вычислением Z-статистики методом Вальда. Для сравнения средних величин применялся модифицированный двухвыборочный t-критерий Стьюдента с построением доверительного интервала (ДИ). Для множественных сравнений использовался адаптивный критерий Хольма (при описании результатов приводится скорректированное по данному методу значение p – величина ошибки 1-го рода).

2.6.2. Оценка безопасности

Безопасность исследуемых препаратов в группах рандомизированных больных оценивали уже после первого приема Эргоферона (n=81) или осельтамивира (n=80). Все данные по оценке НЯ, витальных функций, лабораторных показателей и результатов физикального осмотра регистрировались, вносились в таблицы и представлялись в обобщенном виде по каждой из групп. Регистрацию НЯ производили по категориям в соответствии с системой органов, рекомендованной терминологией, выраженностью и соотнесенностью с проводимой терапией (устанавливаемой врачом).

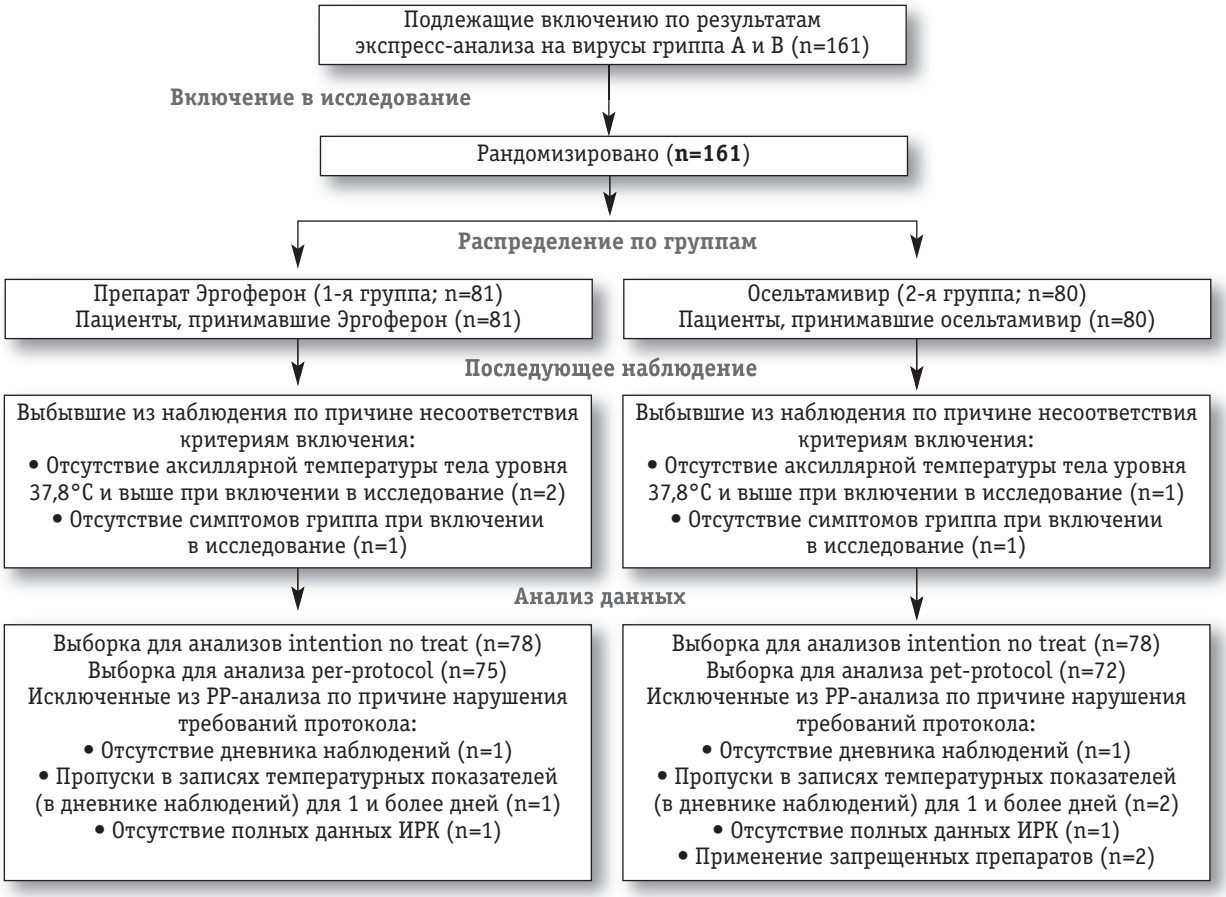
3. Результаты

3.1. Демографические характеристики и исходные показатели пациентов

Всего в клиническое исследование был включен 161 пациент в возрасте от 18 до 60 лет – 81 человек в 1-й группе (Эргоферон) и 80 – во 2-й (осельтамивир). Дата включения в программу первого участника – 28 февраля 2011 г.; дата выхода из участия последнего пациента – 21 апреля 2014 г.

Данные 5 пациентов (3 были рандомизированы в 1-ю группу и 2 – во 2-ю) были исключены из общего анализа по причине несоответствия последних основным критериям включения (см. рисунок 1). Нарушениями установленных критериев явились: отсутствие у пациента аксиллярной температуры тела уровня 37,8°С и выше (n=2 в 1-й группе; n=1 во 2-й группе), регистрируемой при включении в исследование, или отсутствие симптомов гриппа (n=1 в 1-й группе, n=1 во 2-й). Остальные участники (n=156) составили выборку ITT-анализа. На основании ито-

Рисунок 1. Блок-схема дизайна исследования.



говых результатов лечения этой выборки (по 78 пациентов в каждой группе) проводили ITT-анализ эффективности.

Кроме того, у 9 пациентов (3 в 1-й группе и 6 – во 2-й) имелись значительные отклонения от протокола, в том числе отсутствие у 1 пациента в 1-й и у 1 – во 2-й дневника наблюдений, наличие пропусков в записи (в дневнике) измерений температуры тела (n=1 в 1-й группе, n=2 – во 2-й), отсутствие полных данных в ИРК (n=1 в 1-й группе, n=1 – во 2-й). Помимо этого, у 2 пациентов из 2-й группы на 4-е сутки лечения возникла необходимость в назначении запрещенных к применению препаратов (антибактериальных). Таким образом, выборку для PP-анализа составили 147 человек – 75 пациентов 1-й и 72 пациента 2-й группы.

Обе группы пациентов были сопоставимы по основным демографическим характеристикам и отмечаемым исходно (1-й день наблюдения) клиническим показателям (табл. 1, 3–5). Средний возраст участников составлял 34,7±12,1 года (диапазон возрастных колебаний – от 18 до 59 лет); 65% участников исследования были женщины. При обращении к врачу у большинства пациентов отмечались типичные проявления гриппа (лихорадка, головная и мышечная боль) с преобладанием общей симптоматики над респираторной.

Регистрируемые в 1-й день исследования средние значения температуры тела участников выборки ITT составляли 38,2±0,4°С в 1-й группе и 38,3±0,4°С во 2-й группе; в выборке PP – 38,3±0,4°С в каждой группе. Все больные в обеих группах предъявляли жалобы на умеренные либо интенсивные головную боль, озноб, слабость, боль в мышцах и общее недомогание. Среднее значение выраженности симптомов интоксикации на 1-м визите было 18,8±6,2 (19,0±6,7) в 1-й группе и 18,6±6,2 (18,6±6,3) – во 2-й (здесь и далее представлены данные ITT-анализа, в квадратных скобках – PP-анализа). Выраженность респираторного синдрома, который чаще проявлялся умеренно выраженными симптомами (например, заложенностью носа и болью в горле), в группах больных значимо не различалась и соответствовала баллам 6,1±3,7 (6,1±3,7) в 1-й группе и 5,9±3,7 (5,9±3,6) во 2-й группе.

Более 30% пациентов имели различные сопутствующие хронические заболевания, не являющиеся поводом для исключения участников из исследования. Большинство больных в обеих группах получали дополнительные, разрешенные к применению препараты в качестве сопутствующей терапии. Доли пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями, а также пациентов, получавших сопутствующую разрешенную терапию, значимо не различались между исследуемыми группами.

3.2. Первичные показатели эффективности

Данные ITT-анализа указывали на сопоставимость результатов 5-дневных курсов лечения Эргофероном и осельтамивиром: у 19% больных в 1-й группе нормализация утренней температуры тела (≤37,0°С) отмечалась уже на 2-е сутки (во 2-й группе – у 10%). На 3-и сутки нормальные показатели температуры тела имели 46% пациентов в 1-й группе и 42% – во 2-й, на 5-й день – 81 и 71% соответственно (табл. 2). По окончании лечебного курса (6-й день наблюдения) все пациенты 1-й группы имели нормальные утренние показатели температуры тела (против 92% во 2-й группе). В 1-й группе к 3-му дню наблюдения доля пациентов с нормализацией вечерней температуры тела (≤37,0°С) составила 41%. К 4 и 5-му дням данные показатели равнялись 68 и 85% соответственно. Показатели во 2-й группе почти не отличались от таковых в 1-й группе (42, 69 и 86% соответственно).

Таблица 1. Демографические характеристики участников исследования*

№	Параметр	1-я группа	2-я группа	Статистика**
Возраст (лет), среднее ±SD (диапазон)				
1	Суммарная выборка [81/80]***	34,5±11,6 (18–59)	34,9±12,6 (18–58)	t=0,2; *p*=0,84
	ITT [78/78]***	34,2±11,7 (18–59)	35,0±12,7 (18–58)	t=0,41; *p*=0,68
	PP [75/72]***	34,4±11,7 (18–59)	35,5±12,5 (18–58)	t=0,58; *p*=0,56
Пол, n (%)				
2	Суммарная выборка [81/80]*** м	32 (40)	25 (31)	χ^2=1,2; *p*=0,27
	ж	49 (60)	55 (69)	
	ITT [78/78]*** м	31 (40)	24 (31)	χ^2=1,4; *p*=0,24
	ж	47 (60)	54 (69)	
	PP [75/72]*** м	30 (40)	23 (32)	χ^2=1,03; *p*=0,31
	ж	45 (60)	49 (68)	

*Результаты представлены в виде среднего ±SD или относительных значений (%).
**В столбце «Статистика» представлены результаты вычислений по критерию Стьюдента (поле 1) и данные частотного анализа (поле 2).
***Число пациентов в 1-й группе/2-й группе.

Таблица 2. Динамика процентных показателей нормализации температуры тела (≤37,0°C) среди пациентов

День терапии		ITT-анализ			PP-анализ		
		1-я группа (n=78)	2-я группа (n=78)	Статистика*	1-я группа (n=75)	2-я группа (n=72)	Статистика*
1	утро	0%	1%	Δ=-1% (-5%÷2%) Z=13,7; *p*<0,001	0%	1%	Δ=-1% (-5%÷3%) Z=12,5; *p*<0,001
	вечер	4%	1%	Δ=3% (-4%÷9%) Z=8,4; *p*<0,001	4%	1%	Δ=3% (-4%÷9%) Z=8,0; *p*<0,001
2	утро	19%	10%	Δ=9% (-3%÷21%) Z=4,9; *p*<0,001	19%	10%	Δ=9% (-4%÷21%) Z=4,8; *p*<0,001
	вечер	14%	15%	Δ=-1% (-14%÷11%) Z=3,1; *p*=0,001	15%	15%	Δ=-1% (-14%÷12%) Z=3,1; *p*=0,001
3	утро	46%	42%	Δ=4% (-13%÷21%) Z=2,8; *p*=0,002	47%	43%	Δ=4% (-14%÷21%) Z=2,7; *p*=0,003
	вечер	41%	42%	Δ=-1% (-18%÷15%) Z=2,2; *p*=0,014	41%	43%	Δ=-2% (-19%÷16%) Z=2,1; *p*=0,019
4	утро	81%	71%	Δ=10% (-4%÷25%) Z=4,2; *p*<0,001	80%	75%	Δ=5% (-10%÷20%) Z=3,4; *p*<0,001
	вечер	68%	69%	Δ=-1% (-17%÷15%) Z=2,3; *p*=0,009	68%	72%	Δ=-4% (-20%÷12%) Z=1,9; *p*=0,028
5	утро	95%	83%	Δ=12% (1%÷22%) Z=6,2; *p*<0,001	95%	83%	Δ=11% (-0%÷23%) Z=5,9; *p*<0,001
	вечер	85%	86%	Δ=-1% (-14%÷11%) Z=3,1; *p*=0,001	84%	88%	Δ=-4% (-16%÷9%) Z=2,6; *p*=0,004
6	утро	100%	92%	Δ=8% (0%÷15%) Z=8,8; *p*<0,001	100%	92%	Δ=8% (1%÷16%) Z=8,3; *p*<0,001
	вечер	94%	96%	Δ=-3% (-11%÷6%) Z=4,6; *p*<0,001	93%	96%	Δ=-3% (-11%÷6%) Z=4,3; *p*<0,001

*В столбце «Статистика» представлены данные частотного анализа (по критерию Вальда), в скобках указан 95% ДИ.

Таблица 3. Значения термометрии в группах пациентов на 1, 3 и 7-й дни наблюдения*

День	ITT-анализ			PP-анализ		
	1-я группа (n=78)	2-я группа (n=78)	Статистика**	1-я группа (n=75)	2-я группа (n=72)	Статистика**
1	38,2±0,4	38,2±0,4	Δ°=0,0; 95% ДИ<0,08; t=-3,6; *p*=0,0002	38,3±0,4	38,3±0,4	Δ° =0,0; 95% ДИ<0,08; t=-3,5; *p*=0,0003
3	37,0±0,5	37,0±0,5	Δ°=0,01; 95% ДИ<0,14; t=-2,5; *p*=0,007	37,0±0,5	37,0±0,5	Δ°=0,005; 95% ДИ<0,14; t=-2,4; *p*=0,008
7	36,5±0,2	36,6±0,3		36,5±0,2	36,6±0,3	

*Результаты представлены в виде среднего ±SD.
**В столбце «Статистика» представлены данные модифицированного для расчетов сопоставимости (non inferiority) критерия Стьюдента; Δ° – разница средних между группами Эргоферона (1-я группа) и осельтамивира (2-я группа); величина *p* обозначает ошибку 1-го рода.

Таблица 4. Суммарный балл выраженности симптомов интоксикации на 1, 3 и 7-й дни наблюдения*

День	ITT-анализ			PP-анализ		
	1-я группа (n=78)	2-я группа (n=78)	Статистика**	1-я группа (n=75)	2-я группа (n=72)	Статистика**
1	18,8±6,6	18,6±6,2	Δ=0,2; 95% ДИ<1,9; t=-2,7; *p*=0,003	19,0±6,7	18,6±6,3	Δ=0,4; 95% ДИ<2,1; t=-2,5; *p*=0,007
3	9,2±5,0	7,7±4,4	Δ=1,5; 95% ДИ<2,8; t=-2,0; *p*=0,025	9,2±5,1	7,8±4,3	Δ=0,45; 95% ДИ<2,8; t=-2,0; *p*=0,02
7	2,4±2,9	2,0±2,5	Δ=0,4; 95% ДИ<1,1; t=-5,9; *p*<0,0001	2,3±2,7	1,9±2,3	Δ=0,39; 95% ДИ<1,1; t=-6,3; *p*<0,0001

*Результаты представлены в виде среднего ±SD.
**В столбце «Статистика» представлены данные модифицированного для расчетов сопоставимости (non inferiority) критерия Стьюдента; Δ – разница средних между группами Эргоферона (1-я группа) и осельтамивира (2-я группа); величина *p* обозначает ошибку 1-го рода.

Таблица 5. Суммарный балл выраженности респираторных симптомов на 1, 3 и 7-й дни*

День	ITT-анализ			PP-анализ		
	1-я группа (n=78)	2-я группа (n=78)	Статистика**	1-я группа (n=75)	2-я группа (n=72)	Статистика**
1	6,1±3,7	5,9±3,7	Δ=0,2; 95% ДИ<1,2; t=2,1; *p*=0,02	6,1±3,7	5,9±3,6	Δ=0,2; 95% ДИ<1,2; t=-2,1; *p*=0,02
3	4,3±2,4	3,9±2,7	Δ=0,4; 95% ДИ<1,1; t=-2,7; *p*=0,004	4,3±2,4	4,0±2,7	Δ=0,3; 95% ДИ<1,0; t=-2,8; *p*=0,003
7	1,3±1,5	1,4±1,9	Δ=-0,1; 95% ДИ<0,4; t=-5,8; *p*<0,0001	1,3±1,5	1,4±1,8	Δ=-0,1; 95% ДИ<0,4; t=-5,9; *p*<0,0001

*Результаты представлены в виде среднего ±SD.
**В столбце «Статистика» представлены данные модифицированного для расчетов сопоставимости (non inferiority) критерия Стьюдента; Δ – разница средних между группами Эргоферона (1-я группа) и осельтамивира (2-я группа); величина *p* обозначает ошибку 1-го рода.

PP-анализ свидетельствовал об аналогичных темпах нормализации утренней и вечерней температуры в обеих группах (см. табл. 2).

Анализ выборок ITT и PP показал достоверный результат, свидетельствующий о сопоставимости терапевтических эффектов двух препаратов (см. табл. 2).

3.3. Вторичные показатели эффективности

ITT(PP)-анализ средних значений термометрии показал, что температура тела пациентов в обеих группах снизилась (относительно исходной фебрильной) на 3-и сутки до 37,0±0,5°С, стабильно удерживаясь ниже 37,0°С во все последующие дни наблюдения (табл. 3). По данным статистического анализа, среднее значения выраженности лихорадки у пациентов 1-й группы не выходили за допустимые пределы (b) относительно результатов лечения во 2-й группе (ITT-анализ: Δ°=0,01, 95% ДИ<0,14, t=-2,5, *p*=0,007; PP-анализ: Δ°=0,005, 95% ДИ<0,14, t=-2,4, *p*=0,008), что подтверждало сопоставимость эффектов 2 препаратов (см. табл. 3).

В 1-й группе выраженность интоксикационных симптомов по результатам ITT-анализа снизилась более чем в 2 раза на 3-й день лечения и составила 9,2±5,0 балла (против 7,7±4,4 во 2-й группе); табл. 4. В завершающий день наблюдения (7-е сутки) средняя выраженность интоксикационного синдрома в группе Эргоферона равнялась 2,4±2,9 балла (против 2,0±2,5 в группе осельтамивира). Результаты PP-анализа

Таблица 6. Сроки разрешения симптомов гриппа на фоне лечения в двух группах*

Симптом	Длительность симптомов, дни					
	ITT-анализ			PP-анализ		
	1-я группа (n=78)	2-я группа (n=78)	Статистика**	1-я группа (n=75)	2-я группа (n=72)	Статистика**
Лихорадка	2,1±1,5	2,3±1,6	Δ=-0,13; 95% ДИ<0,28; t=-2,4; *p*=0,01	2,1±1,4	2,3±1,6	Δ=-0,24; 95% ДИ<0,17; t=-2,8; *p*=0,002
Симптомы интоксикации	2,7±2,2	2,4±2,1	Δ=0,29; 95% ДИ<0,47; t=-1,7; *p*=0,04	2,6±2,2	2,4±2,1	Δ=0,26; 95% ДИ<0,44; t=-1,96; *p*=0,025
Респираторные симптомы	2,8±2,5	2,6±2,6	Δ=0,15; 95% ДИ<0,45; t=-2,1; *p*=0,02	2,7±2,5	2,6±2,6	Δ=0,09; 95% ДИ<0,40; t=-2,3; *p*=0,01
Все симптомы гриппа	2,7±2,3	2,5±2,2	Δ=0,22; 95% ДИ<0,37; t=-3,0; *p*=0,001	2,6±2,3	2,5±2,2	Δ=0,17; 95% ДИ<0,33; t=-3,4; *p*=0,0003

*Результаты представлены в виде среднего ±SD.
**В столбце «Статистика» представлены данные модифицированного для расчетов сопоставимости (non inferiority) критерия Стьюдента, вычисленного для разницы средних с целью определения достоверности ее отличия от заранее установленной дельты; Δ – разница средних между группами Эргоферона (1-я группа) и осельтамивира (2-я группа); величина *p* обозначает ошибку 1-го рода.

Таблица 7. Динамика числа приемов жаропонижающих препаратов и НПВП*

День	ITT-анализ			PP-анализ		
	1-я группа (n=78)	2-я группа (n=78)	Статистика**	1-я группа (n=75)	2-я группа (n=72)	Статистика**
1	0,65±0,48	0,69±0,46	Δ=-0,04; 95% ДИ<0,09; t=-3,16; *p*=0,001	0,65±0,48	0,72±0,45	Δ=-0,07; 95% ДИ<0,06; t=-3,5; *p*=0,0003
2	0,40±0,49	0,49±0,50	Δ=-0,09; 95% ДИ<0,04; t=-3,63; *p*=0,0002	0,40±0,49	0,49±0,50	Δ=-0,09; 95% ДИ<0,05; t=-3,48; *p*=0,0003
3	0,19±0,40	0,15±0,36	Δ=0,04; 95% ДИ<0,14; t=-2,65; *p*=0,0044	0,19±0,39	0,15±0,36	Δ=0,03; 95% ДИ<0,14; t=-2,66; *p*=0,0043
4	0,01±0,11	0,04±0,19	Δ=-0,03; 95% ДИ<0,02; t=-8,89; *p*<0,0001	0,01±0,12	0,04±0,20	Δ=-0,03; 95% ДИ<0,02; t=-8,48; p<0,0001
5	0,01±0,11	0,03±0,16	Δ=-0,01; 95% ДИ<0,02; t=-9,63; *p*<0,0001	0,01±0,12	0,03±0,17	Δ=-0,01; 95% ДИ<0,02; t=-9,14; *p*<0,0001

*Результаты представлены в виде среднего ±SD.
**В столбце «Статистика» представлены данные модифицированного для расчетов сопоставимости (non inferiority) критерия Стьюдента; Δ – разница средних между группами Эргоферона (1-я группа) и осельтамивира (2-я группа); величина *p* обозначает ошибку 1-го рода.

Таблица 8. Суммарный балл опросника EQ5D и шкалы состояния здоровья пациентов*

День	ITT-анализ			PP-анализ		
	1-я группа (n=78)	2-я группа (n=78)	Статистика**	1-я группа (n=75)	2-я группа (n=72)	Статистика**
Опросник EQ5D, баллы						
1	9,4±1,9	9,2±2,3		9,6±1,9	9,4±2,2	
7	5,4±0,8	5,5±0,9		5,3±0,9	5,4±0,8	
Δ_{1-7}	-4,1±1,8	-3,7±2,3	Δ=-0,4; 95% ДИ<0,2 t=-3,4; *p*=0,0005	-4,2±1,8	-3,9±2,2	Δ=-0,3;95% ДИ<0,3 t=-3,2; *p*=0,0009
Шкала состояния здоровья, баллы						
1	42,1±18,4	46,7±15,1		41,6±18,2	46,2±15,4	
7	87,7±10,6	87,8±11,4		87,7±10,7	88,0±10,6	
Δ_{1-7}	45,5±20,3	41,2±16,4	Δ=4,5; 95% ДИ>-0,5; t=4,3; *p*<0,0001	46,1±20,0	41,8±15,7	Δ=4,2; 95% ДИ>-0,7; t=4,3; *p*<0,0001

*Результаты представлены в виде среднего ±SD.
**В столбце «Статистика» представлены данные модифицированного для расчетов сопоставимости (non inferiority) критерия Стьюдента; Δ – разница между группами Эргоферона и осельтамивира в значениях Δ_{1-7}; величина *p* обозначает ошибку 1-го рода.
Δ_{1-7} – разница между показателями в одной группе на 1 и 7-й дни наблюдения.

Таблица 9. Число пациентов с наличием жалоб, требующих назначения антибактериальных препаратов

ITT-анализ			PP-анализ		
1-я группа (n=78)	2-я группа (n=78)	Статистика*	1-я группа (n=75)	2-я группа (n=72)	Статистика*
0	2 (3%)	Δ=-3% (-7%÷2%) Z=11,9; *p*<0,0001	0	1 (1%)	Δ=-1% (-5%÷3%) Z=14,5; *p*<0,0001

*В столбце «Статистика» представлены данные частотного анализа для расчетов сопоставимости по критерию Вальда, в скобках указан 95% ДИ.

Таблица 10. Число пациентов с наличием НЯ и число НЯ из расчета на 1 пациента

Параметр	1-я группа (n=81)	2-я группа (n=80)	Статистика*
Случаи НЯ, число пациентов (%)	11 (14%)	15 (19%)	Δ=-5% (-18%÷7%) Z=4,1; *p*<0,0001
Число случаев в группе	25	24	Неприменимо
Число случаев на одного пациента	0,30±1,07	0,28±0,73	Δ=0,02; 95% ДИ<0,26 t=-0,2; *p*=0,405

*В первой строке графы «Статистика» (число пациентов с НЯ) представлены данные частотного анализа по критерию Вальда, в скобках указан 95% ДИ. В нижней строке графы «Статистика» (НЯ на одного пациента) приведены данные модифицированного для расчетов сопоставимости критерия Стьюдента.

практически не отличались от значений анализа ITT (см. табл. 4).

Респираторные симптомы значимо ослаблялись на 3-й день терапии; при этом данное ослабление было сопоставимым в 2 группах (анализы ITT и PP). К концу терапии у отдельных пациентов в обеих группах регистрировалась остаточная симптоматика катара дыхательных путей, что выражалось в средних значениях суммарного балла более 1,0 (см. табл. 5).

Средняя продолжительность лихорадки у пациентов 1-й группы составила 2,1±1,5 (2,1±1,4) дня и во 2-й – 2,3±1,6 (2,3±1,6) дня. Данный показатель был сопоставим между группами – *p*=0,01 (*p*=0,002); табл. 6. Анализ продолжительности клинических проявлений гриппа показал, что симптомы интоксикации разрешались через 2,7±2,2 дня у пациентов в 1-й группе и 2,4±2,1 дня – во 2-й; респираторные проявления – за 2,8±2,5 и 2,6±2,6 дня соответственно (см. табл. 6). Средняя продолжительность всех симптомов гриппа составила 2,7±2,3 и 2,5±2,2 дня в 1 и во 2-й группе соответственно.

Статистический анализ данных ITT- и PP-выборок выявил достоверную сопоставимость результатов лечения в 2 группах (см. табл. 6). Число дней, потребовавшееся для ликвидации большинства симптомов заболевания, в среднем составило около 3 и значимо не различалось в группах – как в ITT, так и PP-популяции (см. табл. 6). Среднее число приемов жаропонижающих средств/НПВП в 1-й день лечения в пересчете на 1 человека составило 0,65±0,48 в 1-й группе и 0,69±0,46 (0,72±0,45) – во 2-й (табл. 7). К 3-му дню лечения данный показатель снизился в обеих группах – до 0,19±0,40 (0,19±0,39) и 0,15±0,36 (0,15±0,36) соответственно. Статистический анализ свидетельствовал о достоверной сопоставимости анализируемых показателей в 2 группах – *p*<0,005 (*p*<0,005).

Средний суммарный балл EQ5D у пациентов 1-й группы на 7-й день наблюдения составил 5,4±0,8 (против исходных 9,4±1,9) балла, что означало существенное улучшение состояния здоровья (Δ_{1-7}=-4,0). В группе сравнения отмечались аналогичные изменения (5,5±0,9 и 9,2±2,3 соответственно; Δ_{1-7}=-3,7); табл. 8.

Субъективная оценка состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале показала, что в 1-й группе применяемая терапия способствовала более чем двукратному увеличению среднего суммарного балла – с исходных 42,1±18,4 до 87,7±10,6 (Δ_{1-7}=45,6). У пациентов во 2-й группе суммарный балл увеличился с 46,7±15,1 до 87,8±11,4 (Δ_{1-7}=41,1). Аналогичные результаты были получены в ходе PP-анализа (см. табл. 8). Статистический анализ изменений суммарных баллов опросника EQ5D и субъективной шкалы состояния здоровья подтвердил значимую сопоставимость результатов в 2 группах (см. табл. 8).

В 1-й группе отсутствовали случаи ухудшения течения заболевания или осложнений, требующих назначения антибактериальных препаратов или госпитализации. При этом у 2 пациентов во 2-й группе течение гриппа осложнилось развитием внебольничной пневмонии нижней доли левого легкого (n=1, на 4-е сутки) и острым верхнечелюстным синуситом (n=1, на 5-е сутки), по поводу которых был назначен прием антибиотиков (табл. 9).

3.4. Оценка безопасности

Всего в ходе исследования в 1-й группе было выявлено 25 случаев НЯ у 11 пациентов; во 2-й группе было отмечено 24 случая у 15 участников исследования. Серьезных НЯ ни в одной из групп зарегистрировано не было. С точки зрения частоты развития НЯ различия между группами отсутствовали (табл. 10).

По оценке врача, все НЯ в 1-й группе носили слабовыраженный характер, не имели определенной связи с исследуемой терапией (n=22) или характеризовались «возможной» причинно-следственной связью (n=3). Большинство случаев НЯ (n=10) были представлены изменениями лабораторных показателей, выявленными при обследовании пациентов на 7-е сутки наблюдения. В общей сложности в лабораторных показателях 1-й группы было отмечено 23 отклонения от нормы, при этом все они были слабо выражены.

В группе сравнения 5 НЯ были средней степени выраженности и 19 – слабо выражены. Среди них были отмечены случаи: острой пневмонии (n=1), острого верхнечелюстного синусита (n=1), затруднения дыхания (n=1), депрессивного расстройства (n=1), тошноты (n=2). На 7-й день лечения общее число откло-

Таблица 11. Уровень комплаентности в отношении проводимой терапии*

Параметр	ITT-анализ			PP-анализ		
	1-я группа (n=78)	2-я группа (n=78)	Статистика**	1-я группа (n=75)	2-я группа (n=72)	Статистика**
Комплаентность, %	101±4	100±0	Δ=-1; 95% ДИ>-2 t=18,1; *p*<0,0001	101±4	100±0	Δ=-1; 95% ДИ>-2 t=19,0; *p*<0,0001

*Результаты представлены в виде среднего ±SD.
**В столбце «Статистика» представлены данные модифицированного для расчетов сопоставимости (non inferiority) критерия Стьюдента; Δ – разница средних между группами Эргоферона (1-я группа) и осельтамивира (2-я группа); величина *p* обозначает ошибку 1-го рода.

нений в результатах лабораторных анализов у пациентов 2-й группы равнялось 18. При этом 5 случаев НЯ в этой группе не были связаны с проводимой терапией и 19 не имели определенной связи (n=17) или характеризовались «возможной» связью (n=2) с применением препарата.

Ни один из препаратов не оказал отрицательного влияния на витальные функции.

Не было получено данных о взаимодействии исследуемых препаратов с лекарственными средствами, применявшимися в качестве сопутствующей терапии.

Все пациенты имели практически 100% приверженность (комплаентность) проводимой терапии (табл. 11). Пациенты 1-й группы хорошо переносили Эргоферон, при этом все закончили участие в исследовании реконвалесценцией. Во 2-й группе 2 больных предъявили жалобы, требующие назначения антибактериальных средств.

4. Обсуждение

Осельтамивир широко изучен в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях [7, 8, 20], в связи с чем был выбран в качестве препарата сравнения для исследования сопоставимости (non-inferiority) терапевтического действия препарата Эргоферон в лечении сезонного гриппа. Одновременно с тем следует отметить, что, несмотря на попытки поставить под сомнение эффективность осельтамивира (данные систематических обзоров ресурса Cochrane, 2014) [21], препарат по-прежнему рекомендован Всемирной организацией здравоохранения как лекарственное средство 1-го порядка в лечении гриппа (http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/) и включен в публикуемый организацией Перечень основных лекарственных средств [22]. Итоги настоящего исследования подтверждают ранее опубликованные результаты промежуточного анализа, который был произведен в отношении примерно 1/3 окончательного числа пациентов, включенных в программу [19]. Терапевтическое действие Эргоферона сопоставимо с эффектом осельтамивира. В данном исследовании долю пациентов, демонстрирующих разрешение фебрильной лихорадки (что, как известно, коррелирует с устранением виремии и противовирусным эффектом терапии [23]), принимали за первичный критерий оценки эффективности. Показано, что Эргоферон обладает аналогичным осельтамивиру эффектом с точки зрения сокращения продолжительности лихорадочного периода: к концу 4-го дня наблюдения более чем у 2/3 больных температура тела снижалась до 37,0°С и менее. К исходу курса лечения процент больных с нормализацией утренних и вечерних показателей температуры тела был практически одинаков в исследуемых группах. Лихорадочный период у пациентов в группе Эргоферона в среднем продолжался около 2 дней, что значимо не отличалось от результатов терапии осельтамивиром. Выраженность терапевтического эффекта, проявленного Эргофероном, соответствовала ранее опубликованным данным. На фоне лечения Эргофероном к 3-му дню наблюдений выраженность интоксикационного синдрома (головная, мышечная и суставная боль) сократилась вдвое. Средняя продолжительность симптомов гриппа в целом составила около 2 дней и была сопоставима с эффектом осельтамивира. По данным метаанализа, опубликованным изданием «The Lancet», средний период ликвидации симптомов гриппа у амбулаторных пациентов, принимающих осельтамивир, составляет 97,5 ч (или 4,1 дня) [24]. Кроме того, статистический анализ указывал на сопоставимость показателей частоты приема жаропонижающих препаратов в исследуемых группах.

Помимо этого, среди пациентов исследования не было выявлено ни одного случая усугубления течения заболевания или развития осложнений. Улучшение качества жизни пациентов, получавших Эргоферон, подтверждалось значимой положительной динамикой суммарных баллов опросника EQ5D и шкалы субъективной оценки состояния здоровья.

Фармакологическая активность Эргоферона обусловлена комплексным действием его компонентов на противовирусный иммунный ответ и вирусиндуцированное воспаление респираторного тракта. Каждый компонент при этом оказывает на свою мишень модулирующее действие, которое является общим отличительным свойством релиз-активных форм антител [9]. Основной компонент препарата – технологически обработанные формы антител к ИФН-γ – повышает экспрессию ИФН-γ (ключевого цитокина, участвующего в формировании противовирусного иммунного ответа), ИФН-α/β и сопряженных с ними интерлейкинов-2, -4, -10. Данный компонент также улучшает лиганд-рецепторные взаимодействия ИФН-γ, способствует восстановлению концентрации и функциональной активности естественных антител к ИФН-γ, индуцирует экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости 1 и 2-го типов, а также Fc-рецепторов, стимулирует функциональную активность NK-клеток и моноцитов и активирует иммунный ответ смешанного типа (T1–T2) [25, 26].

Остальные компоненты в составе препарата (технологически обработанные формы антител к гистамину и CD4) оказывают влияние на соответствующие рецепторы (рецептор гистамина [27] и рецептор CD4 [28].

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые могли бы считаться источником систематической ошибки, а именно: открытый дизайн, отсутствие группы плацебо и группы без проведения терапии, длительный период набора участников (из-за чего результаты лечения многих пациентов были известны до окончания набора всех участников), проведение ряда измерений по основным показателям, применение метода субъективной оценки состояния здоровья.

Таким образом, исследование показало, что Эргоферон и осельтамир в равной степени эффективны и безопасны при лечении сезонного гриппа у взрослых пациентов. Есть основания надеяться, что Эргоферон сможет применяться в лечении больных, проявляющих резистентность к современным противогриппозным лекарственным средствам. Стоимость 5-дневного курса лечения Эргофероном значительно ниже затрат на проведение аналогичной по длительности терапии Тамифлю.

Литература/References

1. World Health Organization. Influenza update—265, based on data up to 29 May 2016. Geneva: WHO; 2016, Available at: http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/latest_update_GIP_surveillance/en/. (accessed June 27, 2016)
2. Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Harper SA, Shaw M, Uyeki TM, et al., Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. N Engl J Med 2010;362:1708–19.
3. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. JAMA 2004;292: 1333–40.
4. Thompson WW, Weintraub E, Dhankhar P, Cheng PY, Brammer L, Meltzer MI, et al. Estimates of US influenza-associated deaths made using four different methods. Influenza Other Respir Viruses 2009;3:37–49.
5. Bright RA, Medina MJ, Xu X, Perez-Oronoz G, Wallis TR, Davis XM, et al. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern. Lancet 2005;366:1175–81.
6. Whitley RJ, Boucher CA, Lina B, Nguyen-Van-Tam JS, Osterhaus A, Schutten M, et al. Global assessment of resistance to neuraminidase inhibitors, 2008-2011: the Influenza Resistance Information Study (IRIS). Clin Infect Dis 2013;56: 1197–205.
7. Геппе Н.А., Кондюрина Е.Г., Галустян А.Н., Пак Т.Е., Бальцерович Н.Б., Жиглинская О.В., Камаев А.В., Лазарева С.Г., Лалэко С.Л., Мельникова И.М., Перминова О.А., Сабитов А.У. Жидкая лекарственная форма эргоферона – эффективное и безопасное средство лечения острых респираторных инфекций у детей. Промежуточные итоги многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. // Антибиотики и химиотерапия. – 2014. – 59(5-6). – С.6-14.
8. Веревщиков В.К., Борзунов В.М., Шемякина Е.К. Оптимизация этиопатогенетической терапии гриппа и ОРВИ у взрослых при применении эргоферона. // Антибиотики и химиотерапия. – 2011. – Т.56, №9-10. – С.23-26
9. Костинов М.П. Новый препарат для лечения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. // Инфекционные болезни. – 2011. – Т.9, №4. – С.29-34
10. Эпштейн О.И. Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного» гомеостаза. // Успехи физиологических наук. – 2013. – Т.4, №3. – С.54-76.
11. Tarasov SA, Zarubaev VV, Gorbunov EA, Sergeeva SA, Epstein OI. Activity of ultra-low doses of antibodies to gamma-interferon against lethal influenza A(H1N1)2009 virus infection in mice. Antiviral Res 2012;93:219–24.
12. Gavrilova ES, Bobrovnik SA, Sherriff G, Myslivets AA, Tarasov SA, Epstein OI. Novel approach to activity evaluation for release-active forms of anti-interferon-gamma antibodies based on enzyme-linked immunoassay. PLoS One 2014;9:e97017. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0097017
13. Castagne V, Lemaire M, Kheyfets I, Dugina JL, Sergeeva SA, Epstein OI. Antibodies to S100 proteins have anxiolytic-like activity at ultra-low doses in the adult rat. J Pharm Pharmacol 2008;60:309–16. http://dx.doi.org/10.1211/ jpp.60.3.0005
14. Chu X, Agmo A. Sexual incentive motivation in old male rats: the effects of sildenafil and a compound (Impaza) stimulating endothelial NO synthase. Pharmacol Biochem Behav 2008;89:209–17. http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb. 2007.12.012
15. Bailbe´ D, Philippe E, Gorbunov E, Tarasov S, Epstein O, Portha B. The novel oral drug Subetta exerts an anti-diabetic effect in the diabetic Goto-Kakizaki rat: comparison with rosiglitazone. J Diabetes Res 2013;2013:763125. http://dx.doi.org/10.1155/2013/763125
16. Мартюшев-Поклад А.В., Шерстобоев Е.Ю., Пашинский В.Г., Сергеева С.А., Эпштейн О.И. Иммунокоррекция с помощью сверхмалых доз антител к цитокинам: экспериментальные и клинические аспекты. // Медицинская Иммунология. – 2003. – Т.5, №3-4. – С.427-428. (VII Всероссийский научный форум с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге».)
17. Vetlugina TP, Lobacheva OA, Sergeeva SA, Nikitina VB, Nevidimova TI, Semke AV. Adjunctive use of interferon g inducer for treatment of patients with schizophrenia. Acta Neuropsychiatr 2016;28:149–56. http://dx.doi.org/ 10.1017/neu.2015.60
18. Эпштейн О.И. Сверхмалые дозы (История одного исследования). Москва: Издательство РАМН; 2008.
19. Аверьянов А.В., Бабкин А.П., Барт Б.Я., Волчецкий А.Л., Минина Е.С., Козырев О.А., Костинов М.П., Петров Д.В., Селькова Е.П., Путиловский М.А., Нечаев В.Б., Эпштейн О.И., Андрианова Е.Н. Эргоферон и Осельтамивир в лечении гриппа – результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования. // Антибиотики и химиотерапия. – 2012. – Т.57, №7-8. – С.23-30.
20. Guidance for industry non-inferiority clinical trials. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research; March 2010. Available at: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM202140.pdf. (accessed July 4, 2016).
21. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2014;4:CD008965. http://dx.doi.org/10.1002/14651858
22. World Health Organization. WHO List of Essential Medicines. Geneva: WHO. Available at: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/ EML2015_8-May-15.pdf. (accessed July 4, 2016).
23. Ison MG, de Jong MD, Gilligan KJ, Higgs ES, Pavia AT, Pierson J, et al. End points for testing influenza antiviral treatments for patients at high risk of severe and life-threatening disease. J Infect Dis 2010;201:1654–62.
24. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 2015;385: 1729–37.
25. Жавберт Е.С., Дугина Ю.Л., Эпштейн О.И. Иммунотропные свойства анаферона и анаферона детского. // Антибиотики и химиотерапия. – 2013. – №5-6(58). – С.17-23
26. 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. – С.40-43
27. 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 lck-киназы в культуре мононуклеарных клеток периферической крови человека // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т.162, №9. – С.304-307