

Азоксимера бромид – безопасный и эффективный препарат при лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей у детей: обзор результатов двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований II и III фазы

С.М.Харит^{✉1}, А.Н.Галустян^{2,3}

¹ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2;

³ООО «Медицинские технологии». 191014, Россия, Санкт-Петербург, ул. Восстания, д. 8а

✉kharit-s@mail.ru

Цель проведенных исследований II и III фазы – оценка безопасности и эффективности сублингвального применения препарата Полиоксидоний®, таблетки 12 мг (ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия), в составе комплексной терапии при лечении острых респираторных инфекций (ОРИ) верхних дыхательных путей у детей в возрасте от 3 до 14 лет.

Пациенты и методы. В исследованиях приняли участие в общей сложности 228 пациентов обоего пола в возрасте от 3 до 14 лет с диагнозом «ОРИ верхних дыхательных путей» или «грипп», установленным на основе клинических и лабораторных данных. В обоих исследованиях пациентам основной и контрольной групп назначался Полиоксидоний®/плацебо, таблетки 12 мг, по схеме: сублингвально за 20 мин до еды в дозе 6 мг (дети от 3 до 9 лет) и по 12 мг (дети от 10 до 14 лет) 2 раза в день, ежедневно, в течение 7 дней.

Результаты. Полученные в ходе двух клинических исследований данные показали, что при применении Полиоксидония в составе комплексной терапии ОРИ значительно сокращается срок нормализации температуры тела по сравнению с приемом плацебо. Полиоксидоний® способствует нормализации показателей Т-клеточного звена (CD3+, CD4+, CD8+) и фагоцитарной активности нейтрофилов. Профиль безопасности препарата Полиоксидоний® не изменился и остается благоприятным.

Заключение. Высокая эффективность препарата, доказанная клинически, и безопасность применения в детской популяции позволяют рекомендовать включение Полиоксидония в комплекс лечения ОРИ и гриппа у детей с 3-летнего возраста.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, часто болеющие дети, иммуномодулятор, Полиоксидоний.

Для цитирования: Харит С.М., Галустян А.Н. Азоксимера бромид – безопасный и эффективный препарат при лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей у детей: обзор результатов двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований II и III фазы. Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2017; 2: 55–61.

Azoximer bromide is a safe and effective preparation for the treatment of acute respiratory infections of the upper respiratory tract in children: an overview of the results of double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials of Phase II and III

S.M.Kharit^{✉1}, A.N.Galustyan^{2,3}

¹Research Institute of Childhood Infections. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Professora Popova, d. 9;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 194100, Russian Federation, Saint Petersburg, Litovskaja ul., d. 2;

³Medical Technologies. 191014, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Vosstaniya, d. 8a

✉kharit-s@mail.ru

Objective. The aim of these studies was to evaluate the safety and efficacy of the sublingual administration of Polyoxidonium®, tablets, 12 mg (NPO Petrovax Pharm LLC, Russia) as part of a comprehensive therapy for the treatment of acute respiratory infections (ARIs) in upper airways in children age 3–14 years old.

Patients and methods. Studies included 228 patients of both sexes aged 3 to 14 years, suffering from ARI of the upper respiratory tract or influenza. In both studies, the patients of the main and control groups took Polyoxidonium®/placebo, tablets, 12 mg according to the scheme: sublingually 20 minutes prior to meal at a dose of 6 mg (children 3–9 years old) and 12 mg (children 10–14 years old), twice a day, daily, for 7 days.

Results. The period of normalization of body temperature is considerably shortened after treatment Polyoxidonium® with compared placebo. Polyoxidonium® promotes normalization of T-cell indices (CD3+, CD4+, CD8+) and phagocytic activity (neutrophils, monocytes). The safety profile of Polyoxidonium® has not changed and remains favorable.

Conclusion. High clinical efficacy of Polyoxidonium® therapy and safety of use allow recommending the inclusion of Polyoxidonium® in the ARI and influenza treatment in children from the age of 3 years.

Key words: acute respiratory infections, children with recurrent respiratory infections, immunomodulator, Polyoxidonium.

For citation: Kharit S.M., Galustyan A.N. Azoximer bromide is a safe and effective preparation for the treatment of acute respiratory infections of the upper respiratory tract in children: an overview of the results of double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials of Phase II and III. Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum). 2017; 2: 55–61.

Введение

Проблема острых респираторных инфекций (ОРИ) в педиатрической практике остается одной из наиболее актуальных, поскольку в структуре общей заболеваемости детей на долю респираторных заболеваний приходится наибольшее количество случаев [1–3]. Как следует из государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году», в структуре заболеваемости ОРИ преобладают дети до 17 лет (72,52% от числа заболевших). Показатель заболеваемости у детей до 6 лет был более чем в 5 раз выше показателя для населения в целом, максимальная заболеваемость наблюдалась в младших возрастных группах: у детей 1–2 лет – 120 694,54 случая на 100 тыс. детей (в 2015 г. – 117 016,5), у детей 3–6 лет – 117 761,08 случая на 100 тыс. (в 2015 г. – 113 734,9) [1].

ОРИ представляют собой группу заболеваний со сходными эпидемиологическими и клиническими особенностями и крайне разнообразной этиологией (вирусной, бактериальной, смешанной). Сегодня известно более 300 возбудителей респираторных инфекций, среди которых самыми частыми являются вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, коронавирусы, энтеровирусы, пикорнавирусы, реовирусы. На их долю приходится до 90% всех заболеваний ОРИ у детей. К наиболее распространенным возбудителям бактериальной природы относятся *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. Реже другие микроорганизмы – *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, грибы рода *Candida* [3–5].

Высокий уровень заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями у детей, особенно раннего возраста, обусловлен рядом факторов: высокой восприимчивостью, многообразием возбудителей, воздушно-капельным путем передачи и высоким индексом контагиозности [4–6].

С увеличением возраста ребенка частота заболеваемости ОРИ уменьшается, что связано с возрастными изменениями иммунной системы [7]. С возрастом происходит переориентация иммунного ответа с Th2-типа, свойственного плодам и детям первых лет жизни, на Th1-ответ – тип, характерный для инфекционного процесса у взрослых, наблюдается увеличение синтеза иммуноглобулинов (Ig), в частности секреторного IgA, обеспечивающего защиту слизистых от инфекций. Иммунная система у детей полностью формируется к 12–14 годам [7–9].

В последние годы появилось значительное количество лекарственных средств, используемых в качестве иммунокорректирующих или иммуномодулирующих препаратов для профилактики и лечения ОРИ в группе часто болеющих детей. При этом максимальный профилактический эффект может быть достигнут при умелом сочетании препаратов неспецифической иммунопрофилактики и вакцинации против основных респираторных вирусных и бактериальных инфекций [9, 10].

Среди эффективных иммуномодулирующих средств, используемых в терапии и профилактике ОРИ, можно выделить азоксимера бромид (препарат Полиоксидоний®).

По данным разных источников [9–13], Полиоксидоний® обладает иммуномодулирующим, антиоксидантным, детоксицирующим, мембранопротекторным и хелатирующим фармакологическими эффектами. Иммуномодулирующая активность препарата Полиоксидоний® обусловлена воздействием на фагоцитирующие клетки, естественные киллеры и стимуляцией антителообразования. Его антиоксидантные свойства связаны со способностью к перехвату в водной среде активных форм кислорода, супероксидного аниона, перекиси водорода, гидроксильного радикала, уменьшению концентрации каталитически активного двухвалентного железа, ингибированию перекисного

окисления липидов, подавлению спонтанной и индуцированной люминол- и люцегенинзависимой хемилюминесценции. Мембранопротекторные свойства препарата обеспечивают защиту клеток от повреждающего воздействия ряда токсических веществ. Сочетание иммуномодулирующих, антиоксидантных и детоксицирующих свойств делает препарат Полиоксидоний® одним из эффективных иммуномодулирующих средств с противовоспалительной активностью [8–12]. Полиоксидоний® с 1996 г. широко применяется в медицинской практике для лечения заболеваний разной этиологии с сопутствующими нарушениями иммунитета у взрослых и детей и выпускается в 3 лекарственных формах: лиофилизата для приготовления раствора для инъекций и местного применения 3 и 6 мг (разрешен для применения у детей с 6 мес), суппозиториях 6 мг (разрешены для применения у детей с 6 лет) и таблеток 12 мг (применяются только с 12 лет, что и определило цель исследования) [8].

Цели

Целью исследования II фазы являлась оценка безопасности, переносимости и эффективности препарата Полиоксидоний®, таблетки 12 мг (ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия), для лечения ОРИ у детей в возрасте от 3 до 14 лет в качестве иммуномодулирующего и противовоспалительного средства при сублингвальном применении. Исследование проведено с участием ограниченного контингента детей (n=98).

Целью исследования III фазы являлось изучение эффективности и безопасности сублингвального применения в составе комплексной терапии препарата Полиоксидоний®, таблетки 12 мг, при лечении ОРИ верхних дыхательных путей у детей в возрасте от 3 до 14 лет, выполненное в более широкой популяции (n=130).

Пациенты и методы

Дизайн

Настоящие исследования представляли собой проспективные многоцентровые двойные слепые плацебо-контролируемые сравнительные рандомизированные параллельно-групповые в 2 группах исследования фазы II и III соответственно.

В исследовании II фазы приняли участие 2 клинических центра, в исследовании III фазы – 5 клинических центров, расположенных на территории Российской Федерации и имеющих опыт терапии ОРИ у детей.

Стороны – участники исследования:

- ООО «НПО Петровакс Фарм»;
- ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России;
- ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»;
- МБУЗ «Детская городская поликлиника №4», Ростов-на-Дону;
- ООО «Клиника «Аллергомед», Санкт-Петербург;
- СПб ГБУЗ «Детская городская больница №22»;
- ГБУЗ Пермского края «Городская детская клиническая поликлиника №5»;
- ООО «Медицинские технологии», Санкт-Петербург.

Исследования проводились в соответствии с правилами надлежащей клинической практики, этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, а также соответствующими местными нормативными требованиями и законами. Перед началом каждого исследования было получено одобрение со стороны регуляторных органов и этических комитетов (Разрешение на проведение клинического исследования II фазы №210 от 27.05.2007, Разрешение на проведение клинического исследования III фазы №390 от 23.07.2015). До проведения любых процедур законные представители детей, а также участники исследования III фазы в возрасте 10–14 лет подписали информированное согласие.

Популяция пациентов

В исследование II фазы были включены пациенты обоего пола в возрасте от 3 до 14 лет, страдающие ОРИ с явлениями острого обструктивного ларингита/ларинготрахеита, которые в течение последних 3 мес не принимали иммуномодулирующих препаратов. Пациенты с заболеваниями в стадии декомпенсации, которые могли повлиять на проведение исследования, не включались в исследование.

В исследовании III фазы приняли участие пациенты обоего пола в возрасте от 3 до 14 лет с установленным диагнозом «ОРИ верхних дыхательных путей» [коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра: J00 – острый назофарингит (насморк); J02 – острый фарингит; J03 – острый тонзиллит; J04 – острый ларингит и трахеит; J05 – острый обструктивный ларингит (круп) и эпиглоттит; J06 – острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации] или «грипп» (коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра: J10 – грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа; J11 – грипп, вирус не идентифицирован), имевшие не менее двух симптомов интоксикации, таких как головокружение, головная боль, озноб, жар, потливость, общая слабость, ощущение разбитости, боль в мышцах и суставах, боль в глазных яблоках, гиперемия лица, бледность лица, нарушение сна, снижение аппетита, и не менее одного катарального симптома (заложенность носа, чиханье, ринорея, кашель, боль в горле).

Критерии отбора в клинические исследования II–III фазы были продуманы для обеспечения безопасности пациентов и достоверности полученных результатов.

Распределение пациентов по группам и описание исследуемой терапии

После включения в исследование II фазы пациенты были распределены случайным образом на 2 группы (основная и контрольная). Пациенты основной группы в возрасте от 3 до 9 лет получали Полиоксидоний® по 6 мг (1/2 таблетки), а в возрасте от 10 до 14 лет – 12 мг (1 таблетку) 2 раза в день (утром и вечером с интервалом 12 ч), ежедневно, в течение 7 дней. Пациенты контрольной группы в возрасте от 3 до 9 лет получали плацебо по 1/2 таблетки, а в возрасте от 10 до 14 лет – 1 таблетку 12 мг 2 раза в день (утром и вечером с интервалом 12 ч), ежедневно, в течение 7 дней. В клиническом исследовании III фазы распределение участников по группам терапии и приему препарата осуществлялось аналогичным образом. Пациенты основной и контрольной групп были разделены на когорты по возрасту: от 3 до 9 лет включительно (1-я когорта) и от 10 до 14 лет включительно (2-я когорта). Графическая схема проведенных исследований представлена на рисунке.

Обследование пациентов

В исследование II фазы входило клиническое наблюдение в течение 7 дней терапии с ежедневной двукратной термометрией и 2-кратное лабораторное обследование за 1–3 дня до назначения препарата и на 9–10-й день (через 2–3 дня после отмены), включавшее общий анализ крови (гемоглобин, СОЭ, лейкоциты, лейкоцитарная формула), биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, прямой и непрямой билирубин), общий анализ мочи, иммунологическое исследование крови (субпопуляции лимфоцитов, фагоцитарная активность нейтрофилов и моноцитов, Ig классов G, A, M), реакцию непрямой иммунофлюоресценции крови для определения IgM к респираторным вирусам. Через 6 мес после окончания курса лечения исследуемым препаратом проводился контрольный осмотр пациента.

В исследовании III фазы входило клиническое наблюдение в течение 7 дней с термометрией 2 раза в день, заполнением дневника самонаблюдения и спе-

циализированных опросников во время периода терапии, а также лабораторное обследование за один день до начала терапии и на следующий день после ее окончания, включавшее клинический (СОЭ, гематокрит, гемоглобин, эритроциты, тромбоциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула, показатели свертываемости) и биохимический (аланинаминотрансфераза, аспартат-аминотрансфераза, γ -глутамилтрансфераза, глюкоза, креатинин, общий билирубин, общий белок, мочевая кислота, общий холестерин, триглицериды) анализы крови, иммунограмму (общее количество лейкоцитов, содержание лимфоцитов, гранулоцитов, моноцитов; IgG, IgA, IgM), общий анализ мочи.

Критерии оценки безопасности и эффективности

В исследовании II фазы эффективность применения препарата Полиоксидоний® определялась на основании полученных данных динамики купирования основных клинических симптомов заболевания в основной и контрольной группах, а также результатов клинико-лабораторных показателей. Безопасность применения препарата Полиоксидоний® оценивали по частоте и тяжести нежелательных явлений (НЯ), лабораторным параметрам безопасности и числу исключенных из исследования пациентов вследствие НЯ.

Первичным критерием оценки эффективности применения препарата Полиоксидоний® в исследовании III фазы являлся срок нормализации температуры тела (в часах). Под нормализацией температуры понималось состояние, при котором у пациента в течение двух последовательных измерений аксиллярной температуры (утро–вечер или вечер–утро) регистрировалась температура менее 37°C. Оценка безопасности терапии производилась на основании частоты развития НЯ по данным опроса, физического осмотра, клинически значимых отклонений от референсных и исходных значений показателей лабораторных анализов. Под НЯ понималось любое выявленное у субъекта клинического исследования неблагоприятное с медицинской точки зрения медицинское событие, возникшее после применения исследуемого препарата, которое могло и не иметь причинно-следственной связи с применением исследуемого лекарственного препарата.

Статистический анализ

Уровень статистической значимости принят равным 0,05. Для сравнения данных, распределенных по нормальному закону распределения, использовали следующие критерии: двухвыборочный критерий Стьюдента, дисперсионный анализ. Для сравнения данных, распределенных по закону, отличному от нормального, использовали следующие критерии: Манна–Уитни, Вилкоксона, Фридмана. Для количественных данных выполнена проверка нормальности данных с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для описания количественных переменных использовались следующие характеристики: среднее значение, стандартное отклонение, 95% доверительный интервал, коэффициент вариации. Обработка категориальных данных проводилась с использованием таблиц частот, точного теста Фишера, критерия равенства частот, критерия χ^2 Пирсона. Для описания категориальных данных использовали про-

центры или доли. Для множественных сравнений применена поправка Беньямини–Йекутили. Выбор метода статистического анализа определялся типом исходных данных, видом распределения.

Результаты

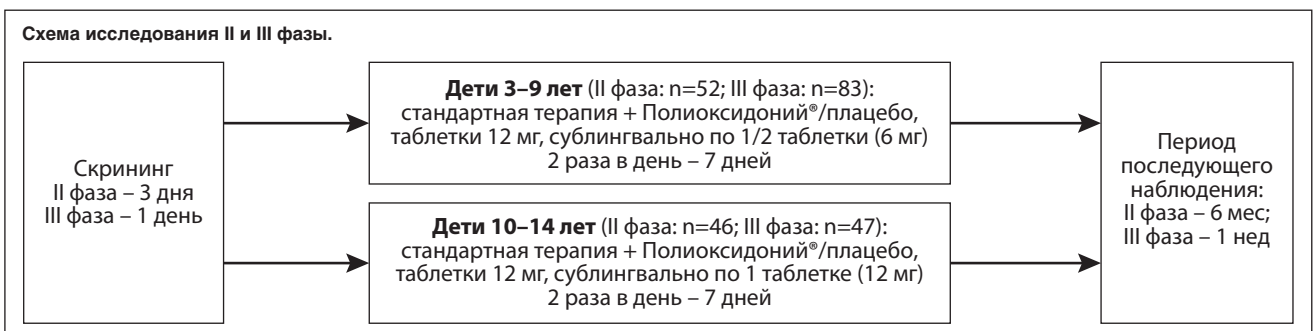
В клиническом исследовании II фазы были первоначально обследованы 100 пациентов с клиническими признаками ОРИ в форме ларингита/ларинготрахеита, из которых только 98 пациентов были включены в исследование; 2 ребенка выбыли из исследования на этапе скрининга. В исследовании III фазы были включены согласно протоколу 130 пациентов с диагнозом: ОРИ верхних дыхательных путей или грипп легкой, среднетяжелой и тяжелой формы. Все пациенты были рандомизированы, допущены к приему исследуемого препарата и завершили исследование по протоколу; пациентов, досрочно выбывших из исследования, не было.

Исходные демографические характеристики больных (возраст, пол), принявших участие в исследованиях II и III фазы, представлены в табл. 1. В исследовании II фазы дети основной и контрольной групп были сопоставимы по полу и возрасту. В основной группе 28 детей были в возрасте от 3 до 9 лет и 24 ребенка – от 10 до 14 лет (23 девочки и 29 мальчиков), в контрольной группе – 24 и 22 ребенка соответственно (21 девочка и 25 мальчиков). В исследовании III фазы популяция пациентов в возрасте от 3 до 9 лет практически в 2 раза превышала старшую популяцию детей (83 ребенка против 47). В основную группу вошли 42 ребенка в возрасте 3–9 лет и 23 ребенка 10–14 лет (22 девочки и 43 мальчика), в контрольную группу – 41 и 24 ребенка соответственно (30 девочек и 35 мальчиков).

Оценка эффективности исследуемой терапии в клиническом исследовании II фазы проводилась в общей популяции пациентов (98 детей в возрасте от 3 до 14 лет), завершивших исследование по протоколу.

В исследовании III фазы в анализ по эффективности были включены пациенты, завершившие исследование согласно протоколу, им был проведен весь спектр запланированных процедур. Исключены 23 пациента, имевшие в ходе исследования значимые отклонения от протокола, которые могли повлиять на оценку параметров эффективности (например, прием жаропонижающих средств при аксиллярной температуре тела менее 38°C или 38°C и выше в течение менее 1 ч; некомплаентность при приеме исследуемого препарата; ненадлежащее заполнение дневника самонаблюдения законным представителем пациента и др.). Совокупность пациентов, включенных в анализ эффективности, составила 107 (52 в группе терапии препаратом Полиоксидоний® и 55 – в группе плацебо). Кроме того, анализ эффективности был проведен в когортах пациентов. В 1-ю когорту вошли дети в возрасте от 3 до 9 лет включительно: 63 пациента (30 в группе терапии препаратом Полиоксидоний® и 33 – в группе плацебо). Во 2-ю когорту вошли дети в возрасте от 10 до 14 лет включительно (44 пациента, по 22 в каждой из групп исследуемой терапии).

В качестве первичного критерия оценки эффективности в исследовании III фазы был принят срок норма-



Показатель	II фаза		III фаза	
	Полиоксидоний®	Плацебо	Полиоксидоний®	Плацебо
Возраст, лет				
3–9	28 (53,8%)	24 (52,2%)	42 (64,6%)	41 (63,1%)
10–14	24 (46,2%)	22 (47,8%)	23 (35,4%)	24 (36,9%)
Пол				
мужской	29 (55,8%)	25 (54,3%)	43 (66,2%)	35 (53,8%)
женский	23 (44,2%)	21 (45,7%)	22 (33,8%)	30 (46,2%)

Популяция пациентов	Группа терапии	Срок нормализации температуры, ч (M±σ)	p
Общая популяция (n=107)	Полиоксидоний® (n=52)	80,13±20,75	0,00004*
	Плацебо (n=55)	100,99±24,91	
Дети 3–9 лет (n=63)	Полиоксидоний® (n=30)	81,21±21,81	0,00035**
	Плацебо (n=33)	102,81±23,49	
Дети 10–14 лет (n=44)	Полиоксидоний® (n=22)	78,66±19,62	0,026*
	Плацебо (n=22)	98,27±27,25	

*Использовался U-критерий Манна–Уитни; **использовался t-критерий Стьюдента.
Примечание. Здесь и далее в табл. 4: M – среднее значение, σ – стандартное отклонение.

Популяция пациентов	Группа терапии	Число (доля) пациентов	p
Общая популяция (n=107)	Полиоксидоний® (n=52)	11 (21,2%)	0,002*
	Плацебо (n=55)	1 (1,8%)	
Дети 3–9 лет (n=63)	Полиоксидоний® (n=30)	6 (20%)	0,047*
	Плацебо (n=33)	1 (3%)	
Дети 10–14 лет (n=44)	Полиоксидоний® (n=22)	5 (22,7%)	0,049*
	Плацебо (n=22)	0 (0%)	

*Использовался точный критерий Фишера.

лизации температуры тела (в часах). Нормализация температуры тела достигалась в группе препарата Полиоксидоний® значительно быстрее, чем в группе плацебо. Сроки нормализации температуры тела составили в среднем 80,13 ч в группе терапии препаратом Полиоксидоний® и 100,99 ч в группе плацебо ($p=0,00004$). В 1-й когорте сроки нормализации температуры тела составляли в среднем 81,21 и 102,81 ч ($p=0,00035$), во 2-й когорте – 78,66 и 98,27 ч ($p=0,026$); табл. 2.

При этом в группе терапии препаратом Полиоксидоний® доля пациентов, у которых зафиксирована нормализация температуры тела к 3-му дню исследования, значимо превышала долю пациентов в группе плацебо при анализе данных общей популяции пациентов (21,2 и 1,8%, $p=0,002$), а также в 1-й когорте (20,0 и 3,0%, $p=0,047$) и во 2-й когорте (22,7 и 0%, $p=0,049$), табл. 3.

Стоит отметить, что статистически достоверная разница по продолжительности лихорадки и интоксикации была получена и в клиническом исследовании II фазы. В группе детей, принимавших Полиоксидоний®, продолжительность лихорадки и интоксикации составила в среднем 2,6±0,2 дня, в то время как в контрольной группе – 3,2±0,2 дня ($p<0,05$).

Эффективность Полиоксидония в терапии ОРИ, согласно фармакодинамической характеристике, обусловлена иммуномодулирующей и противовоспалительной активностью препарата, что в определенной степени подтверждается результатами клинического исследования II фазы. В группе детей, получавших Полиоксидоний® отмечено достоверное изменение показателей Т-клеточного звена ($p\leq 0,001$), фагоцитарной активности нейтрофилов. В группе плацебо-контроля достоверного изменения указанных показателей в динамике не выявлено (табл. 4). Несмотря на то что отмечались исходные различия в содержании показателей иммунного статуса у детей основной группы и группы сравнения, поскольку в группе плацебо изме-

нений по сравнению с исходным не отмечено, а в группе Полиоксидония выявлены достоверные изменения, это позволяет связать динамику показателей Т-клеточного звена и фагоцитарной активности нейтрофилов не с течением инфекции, а с влиянием исследуемого препарата.

При наблюдении в течение 6 мес после окончания терапии в исследовании II фазы было отмечено сокращение в 2 раза частоты ОРИ среди детей, получавших Полиоксидоний®, по сравнению с группой, получавшей плацебо.

Число детей, включенных в оценку безопасности препарата, составило 98 и 130 пациентов в исследовании II и III фазы соответственно. Все участники исследования II и III фазы получили по меньшей мере одну дозу исследуемого препарата.

Во II фазе не зарегистрировано клинически ни одного случая НЯ. Результаты общего анализа крови, биохимии крови и общего анализа мочи не имели достоверных различий у детей, получавших терапию препаратом Полиоксидоний® в сравнении с плацебо, что подтверждает безопасность исследуемого препарата. Наблюдение за детьми в течение 6 мес после окончания терапии не выявило ни у одного ребенка, получавшего лечение препаратом Полиоксидоний®, отрицательной динамики в состоянии здоровья, что дополнительно подтверждает высокий профиль безопасности препарата.

В ходе исследования III фазы по данным физикального осмотра пациентов и оценки жизненно важных функций также не выявлено клинически значимых отклонений. В ходе исследования III фазы зарегистрированы НЯ у 4 пациентов: одно в группе плацебо – острый катаральный отит справа легкой степени тяжести и 3 НЯ в группе терапии препаратом Полиоксидоний® – острый энтерит умеренной степени тяжести, острый гастроэнтерит умеренной степени тяжести и гастроэнтерит неуточненной этиологии легкой сте-

Таблица 4. Динамика показателей иммунного статуса у детей при острой респираторной вирусной инфекции со стенозирующим ларинготрахеобронхитом в исследовании II фазы

Показатели иммунного статуса	Полиоксидоний® (n=52)		Плацебо (n=46)	
	Обследование в 0-й день (M±σ)	Обследование на 10-й день (M±σ)	Обследование в 0-й день (M±σ)	Обследование на 10-й день (M±σ)
CD3+, %	57,6±1,6	70,6±2,0*	72,3±3,3	74,5±2,6
CD4+, %	32±1,2	36,9±1,2*	40±5,4	44±3
CD8+, %	29,1±0,9	33,6±1,1*	33,5±3	31,7±1,6
CD4+/CD8+	1,2±0,02	1,1±0,06	1,3±0,2	1,4±0,1
CD16+/CD56+	11,6±0,4	12,4±2	11,7±1,8	14±1,9
CD19+, %	11,9±0,6	11,7±0,7	8,8±1,4	7,8±1,0
Нейтрофилы без сыворотки, %	59±0,8	63,8±1,3**	18,5±2,5	20±0,3
Нейтрофилы с сывороткой, %	84,9±2,1	81,4±4,6	86,5±1,1	88,3±3,1
Моноциты без сыворотки, %	54,2±6,2	51,1±11	25,2±3,5	26±4,1
Моноциты с сывороткой, %	73,3±2,7	72,6±4,5	72,3±3,4	72,3±3,2
IgG, мг/дл	833±46,0	773±57,7	831±124,4	935,5±128,7
IgA, мг/дл	94,3±35,3	88,2±12,6	95,1±17,1	106,2±21,2
IgM, мг/дл	106,2±6,7	103,5±27,3	111,1±27,2	124±12,9

* $p \leq 0,001$, ** $p \leq 0,05$.

Таблица 5. Сводная таблица частоты НЯ после приема каждого из препаратов в исследовании III фазы (n=130)

НЯ	Полиоксидоний® (n=65)		Плацебо (n=65)		p*
	абс.	%	абс.	%	
Расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта					
Острый энтерит	1	1,54	0	0	1,00
Инфекции и инвазии					
Острый гастроэнтерит, гастроэнтерит неуточненной этиологии	2	3,08	0	0	0,496
Острый катаральный отит справа	0	0	1	1,54	1,00

*Использовался точный критерий Фишера.

пени тяжести. Во всех случаях была назначена соответствующая терапия, все зарегистрированные НЯ завершились до момента окончания участия пациентов в исследовании. Для всех зарегистрированных НЯ связь с исследуемым препаратом была определена как сомнительная.

Не было выявлено достоверных различий ($p > 0,05$) по частоте НЯ у пациентов, принимавших исследуемый препарат (Полиоксидоний®) и препарат сравнения (плацебо); табл. 5.

Полученные данные свидетельствуют о сопоставимом профиле безопасности препарата Полиоксидоний®, таблетки 12 мг, по сравнению с плацебо при применении в составе комплексной терапии у детей в возрасте от 3 до 14 лет с ОРИ верхних дыхательных путей.

Обсуждение

Анализ полученных результатов двух многоцентровых клинических исследований II и III фазы по изучению безопасности и эффективности применения препарата Полиоксидоний® в составе комплексной терапии ОРИ верхних дыхательных путей у 230 детей в возрасте от 3 до 14 лет показал, что при применении Полиоксидония в составе комплексной терапии ОРИ сокращается срок нормализации температуры тела по сравнению с приемом плацебо. Число пациентов, у которых зарегистрирована нормализация температуры к 3-му дню исследования, значительно превышает таковое в группе плацебо.

Полиоксидоний® способствует нормализации показателей Т-клеточного звена (CD3+, CD4+, CD8+) и фагоцитарной активности нейтрофилов. Клинические и лабораторные данные позволяют подтвердить иммуномодулирующий и противовоспалительный эффект препарата Полиоксидоний®.

По данным II и III фаз исследования клинически и лабораторно подтверждена безопасность препарата Полиоксидоний®.

Клиническая эффективность и безопасность препарата, наличие иммуномодулирующей и противовоспалительной активности позволяют рекомендовать включение Полиоксидония в комплекс лечения ОРИ у детей с 3-летнего возраста при различных клинических формах ОРИ.

Заключение

На основании данных, полученных в сравнительных клинических исследованиях II и III фазы по изучению безопасности и эффективности сублингвального применения препарата Полиоксидоний®, таблетки 12 мг, в составе комплексной терапии при лечении ОРИ верхних дыхательных путей у детей в возрасте от 3 до 14 лет, были сформулированы следующие выводы:

1. Включение препарата Полиоксидоний® в комплексную терапию ОРИ и гриппа у детей способствует нормализации температуры тела в более короткие сроки и позволяет добиться положительной динамики в лечении ОРИ и гриппа также в более сжатые сроки.

2. Лекарственная форма препарата Полиоксидоний® (таблетки 12 мг для сублингвального и перорального применения) является удобной для применения у детей начиная с 3 лет.

3. Полиоксидоний®, принимаемый в дозах 12 мг/сут (дети 3–9 лет) и 24 мг/сут (дети 10–14 лет) в течение 7 дней, эффективен для профилактики ОРИ у часто болеющих детей, так как через 6 мес после окончания терапии у детей в группе Полиоксидония в сравнении с группой плацебо отмечалось уменьшение частоты ОРИ в 2 раза.

4. Клиническая эффективность и безопасность препарата позволяют рекомендовать включение Полиоксидония в комплекс лечения ОРИ и гриппа у детей с 3-летнего возраста по схеме: детям от 3 до 9 лет – по 6 мг (1/2 таблетки) и детям от 10 до 14 лет – по 12 мг (1 таблетка) 2 раза в день сублингвально в течение 7 дней.

Конфликт интересов. С.М.Харит участвовала в клинических исследованиях вакцин семейства Гриппол. А.Н.Галустян участвовала в клиническом исследовании препарата Полиоксидоний®.

Литература/References

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году. Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017. / O sostoianii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiiia naseleniia v Rossiiskoi Federatsii v 2016 godu. Gosudarstvennyi doklad. M.: Federal'naiia sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchiiia cheloveka, 2017. [in Russian]
2. Seto WH, Conly JM, Pessoa-Silva CL et al. Infection prevention and control measures for acute respiratory infections in healthcare settings: an update. *East Mediterr Health J* 2013; 19 (Suppl. 1): 39–47.
3. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю. Часто болеющие дети: вопросы фармакотерапии (научный обзор). *Terra Medica*. 2014; 1: 55–69. / Romantsov M.G., Mel'nikova I.Iu. Chasto boleiuschchie deti: voprosy farmakoterapii (nauchnyi obzor). *Terra Medica*. 2014; 1: 55–69. [in Russian]
4. Самсыгина Г.А. Проблема часто болеющих детей в педиатрии. *Педиатрия. Журн. им. Г.Н.Сперанского*. 2015; 4: 211–4. / Samsygina G.A. Problema chasto boleiuschchikh detei v pediatrii. *Pediatriia. Zhurn. im. G.N.Speranskogo*. 2015; 4: 211–4. [in Russian]
5. Симованьян Э.Н., Бадальянц Э.Е., Сизьякина Л.П. и др. Совершенствование программы лечения острых респираторных инфекций у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2013; 10 (1): 83–90. / Simovan'ian E.N., Badal'iants E.E., Siziakina L.P. i dr. Sovershenstvovanie programmy lecheniia ostrykh respiratornykh infektsii u detei. *Pediatricheskaia farmakologiya*. 2013; 10 (1): 83–90. [in Russian]
6. Баранаева Е.А. Острые респираторные вирусные инфекции у детей: клинические особенности, современные возможности профилактики и лечения. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2016; 2: 6–15. / Baranaeva E.A. Ostrye respiratornye virusnye infektsii u detei: klinicheskie osobennosti, sovremennye vozmozhnosti profilaktiki i lecheniia. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaiia praktika i zdorov'e*. 2016; 2: 6–15. [in Russian]
7. Малахов А.Б., Шаталина С.И., Дронов И.А. и др. Топические деконгестанты в комплексе терапии острых респираторных инфекций у детей (обзор литературы). *Мед. совет*. 2015; 14: 26–8. / Malakhov A.B., Shatalina S.I., Dronov I.A. i dr. Topicheskie dekongestanty v komplekse terapii ostrykh respiratornykh infektsii u detei (obzor literatury). *Med. sovet*. 2015; 14: 26–8. [in Russian]
8. Колосова Н.Г. Острые респираторные инфекции у часто болеющих детей: рациональная этиотропная терапия. *РМЖ*. 2014; 3: 204–7. / Kolosova N.G. Ostrye respiratornye infektsii u chasto boleiuschchikh detei: ratsional'naiia etiotropnaia terapiia. *RMZh*. 2014; 3: 204–7. [in Russian]
9. Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Кузьменко Л.В. и др. Опыт применения иммуномодулятора Полиоксидоний для лечения ОРВИ у детей. Эффективная фармакотерапия. 2013; 11: 12–20. / Kharlamova F.S., Uchaikin V.F., Kuz'menko L.V. i dr. Opyt primeneniia immunomodulirovaniia Polioksidonii dlia lecheniia ORI u detei. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2013; 11: 12–20. [in Russian]
10. Варфоломеева М.И., Сетдикова Н.Х. Современные возможности иммуномодулирующей терапии в профилактике и лечении острых респираторных инфекций. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (3): 63–9. / Varfolomeeva M.I., Setdikova N.Kh. Sovremennye vozmozhnosti immunomodulirovaniia terapii v profilaktike i lechenii ostrykh respiratornykh infektsii. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (3): 63–9. [in Russian]
11. Ивардава М.И. Место иммуномодуляторов в лечении острой респираторной инфекции у часто болеющих детей. *Вопр. соврем. педиатрии*. 2011; 10 (3): 103–7. / Ivardava M.I. Mesto immunomodulirovaniia v lechenii ostroy respiratornoi infektsii u chasto boleiuschchikh detei. *Vopr. sovrem. pediatrii*. 2011; 10 (3): 103–7. [in Russian]
12. Вавилова В.П., Перевощикова Н.К., Ризо А.А. и др. Применение отечественного иммуномодулятора Полиоксидоний в практике лечения детей с патологией лимфоглоточного кольца. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2005; 1 (4): 47–53. / Vavilova V.P., Perevoshchikova N.K., Rizo A.A. i dr. Primenenie otechestvennogo immunomodulirovaniia Polioksidonii v praktike lecheniia detei s patologiei limfoglotochnogo kol'tsa. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. 2005; 1 (4): 47–53. [in Russian]
13. Морозова С.В. Применение иммунокорректирующего препарата Полиоксидоний® при острой инфекционно-воспалительной патологии ЛОР-органов. *РМЖ*. 2010; 18 (24): 1453–6. / Morozova S.V. Primenenie immunokorrigiruiushchego preparata Polioksidonii® pri ostroy infektsionno-vozpallitel'noi patologii LOR-organov. *RMZh*. 2010; 18 (24): 1453–6. [in Russian]

Сведения об авторах

Харит Сусанна Михайловна – д-р мед. наук, проф., врач-педиатр, инфекционист, рук. отд. профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ ДНКЦИБ.

E-mail: kharit-s@mail.ru

Галустян Анна Николаевна – канд. мед. наук, доц., зав. каф. фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО СПбГПМУ, глав. врач ООО «Медицинские технологии». E-mail: dr.galustyan@gmail.com