

# Многоплановая оценка схем терапии острых респираторных инфекций в условиях рутинной педиатрической практики

Е. Г. КОНДЮРИНА<sup>2</sup>, А. Л. ЗАПЛАТНИКОВ<sup>1</sup>, Т. Н. ЕЛКИНА<sup>2</sup>, Е. И. БУРЦЕВА<sup>5</sup>, О. А. ГРИБАНОВА<sup>2</sup>,  
Н. И. ПИРОЖКОВА<sup>2</sup>, Г. А. МИНГАЛИМОВА<sup>3</sup>, И. О. ТЮЛЕНЕВА<sup>4</sup>, С. В. ТРУШАКОВА<sup>5</sup>, Е. А. МУКАШЕВА<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Российская медицинская академия последипломного образования МЗ РФ, Москва

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет МЗ РФ, Новосибирск

<sup>3</sup> Поликлиника № 3 Центральной МСЧ № 94 ФМБА РФ, Москва

<sup>4</sup> Коченевская Центральная районная больница, Новосибирская обл.

<sup>5</sup> Институт вирусологии им. Д. И. Ивановского Федерального научно-исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи МЗ РФ, Москва

## Comprehensive Evaluation of Several Treatment Combinations Used to Manage Acute Respiratory Infections in Routine Paediatric Practice

E. G. KONDYURINA<sup>2</sup>, A. L. ZAPLATNIKOV<sup>1</sup>, T. N. YELKINA<sup>2</sup>, E. I. BURTSEVA<sup>5</sup>, O. A. GRIBANOVA<sup>2</sup>,  
N. I. PIROZHKOVA<sup>2</sup>, G. A. MINGALIMOVA<sup>3</sup>, I. O. TYULENEVA<sup>4</sup>, S. V. TRUSHAKOVA<sup>5</sup>, E. A. MUKASHEVA<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Postgraduate Education Academy, RF Ministry of Health, Moscow

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University, RF Ministry of Health, Novosibirsk

<sup>3</sup> Polyclinic No. 3 of Community Health Center No. 94, Federal Biomedical Agency, Moscow

<sup>4</sup> District Central Hospital of Kochenevo, Novosibirsk Region

<sup>5</sup> D. I. Ivanovsky Virology Institute, N. F. Gamaleya Federal Research Center for Microbiology and Epidemiology, Moscow

С целью проведения многоплановой оценки применяемых в рутинной педиатрической практике вариантов фармакотерапии острых респираторных инфекций (ОРИ) в эпидемические сезоны 2012 и 2013 гг. проведено двухцентровое проспективное открытое рандомизированное клиническое исследование эффективности и переносимости схем с применением Эргоферона и Кагоцела у детей в возрасте старше 3 лет в амбулаторных условиях. В исследование включено 90 детей с клиническим диагнозом ОРИ, имевших возможность начать терапию не позднее 48 часов от начала инфекции. Данные 9-ти пациентов исключены из окончательного анализа в связи с несоответствием Протоколу исследования. Пациенты рандомизированы в 2 группы (1-я группа — 41 пациент, Эргоферон, 2-я — 40 человек, Кагоцел), сопоставимые по полу, возрасту, исходным клиническим данным и срокам начала терапии. Исследование включало клиническую оценку с ежедневной термометрией (утро/вечер) и 3-кратное проведение ПЦР-диагностики мазков из носа. На 2-м и 3-м визите оценивали долю пациентов с нормализацией температуры тела (первичный критерий), выраженность интоксикационного и катарального синдромов и отдельных симптомов, а также скорость элиминации возбудителей. На 3-м визите кроме этого оценивали объём и стоимость терапии, эффективность и безопасность/переносимость лечения (оценка врачами и родителями). В конце первого дня лечения в 1-й группе отмечалось достоверное уменьшение доли детей с температурой тела выше 38°С по сравнению с исходными утренними значениями ( $p=0,008$ ) и по сравнению со 2-й группой ( $p=0,02$ ). На 2-м визите (4-й день терапии) удовлетворительное состояние отмечалось у 80% пациентов каждой группы и более 70% детей имели нормальную температуру тела в течение всего дня. Выраженность синдрома интоксикации уменьшилась на 7—10 баллов и у 100% пациентов была меньше 9 баллов. Значение интегрального показателя катаральных симптомов снизилось на 2,5—3 балла и не превышало 9 баллов у 80—90% детей в обеих группах. К 3-му визиту состояние 95% детей в группах оценивалось как удовлетворительное. Проявления катарального синдрома отсутствовали у 37% участников из 1-й группы и у 15% пациентов из 2-й группы ( $p=0,03$ ). 66% в 1-й и 55% во 2-й группах не имели, либо имели единичные и крайне незначительные проявления ОРИ, не требовавшие дальнейшей терапии ( $p>0,05$ ). Доля выздоровевших детей в 1-й группе была в 3 раза больше, чем во 2-й группе,  $p=0,01$ . Случаев бактериальных осложнений среди участников исследования отмечено не было. Выраженность отдельных катаральных симптомов в группах на 2-м и 3-м визитах значительно различалась. На 2-м визите 92% участников из 1-й группы не имели затрудненного носового дыхания либо эти проявления были слабо выражены и не требовали медикаментозной терапии (у 60% детей 2-й группы по-прежнему сохранялась выраженная заложенность носа,  $p<0,001$ ), а 26,8% детей полностью избавились от затрудненного дыхания,  $p=0,04$ . Ко 2-му визиту доля пациентов, полностью избавившихся от серозного насморка в 1-й группе выросла более, чем в 2,5 раза, достигнув 31,7% ( $p=0,01$ ); во 2-й группе доля больных без проявлений насморка составила 17,5%, но значимо не отличалась от 1-го визита,  $p=0,4$ . Показатели кашля на 2-м визите также различались — сухой кашель перешёл в продуктивный в 44% случаев в 1-й группе против 20% — во 2-й группе,  $p=0,06$ . На 3-м визите доля пациентов, свободно дышавших через нос, в 1-й группе составила 88% против 38% участников из 2-й группы ( $p=0,008$ ). Доля детей, полностью избавившихся от кашля, на 3-м визите в 1-й группе была больше в 2 раза, чем во 2-й группе (24% против 12%,  $p>0,05$ ). В ходе проведения исследования не было зарегистрировано нежелательных явлений, связанных с приёмом компонентов исследуемых схем терапии. Среднее значение интегральной оценки эффективности и безопасности CGI в 1-й группе было сопоставимым —  $3,5\pm 0,6$  балла, против

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: 125993, Москва, ул. Баррикадная, дом 2/1, стр. 1

3,3±0,6 балла во 2-й группе ( $p=0,25$ ). Частота максимальной оценки составила 51% и 38% для 1-й и 2-й групп соответственно. Средние показатели оценок эффективности в группах достигли 3,9±0,6 и 3,6±0,6 балла ( $p=0,036$ ), а значения оценки переносимости — 4,3±0,7 и 3,8±0,5 балла для 1-й и 2-й групп соответственно ( $p=0,002$ ). В 1-й группе в среднем назначалось 4,7±1,0 препаратов, против 6,0±1,3 во 2-й группе ( $p<0,001$ ). Доля получивших не более 4 лекарственных средств детей, а также частота назначения 6 и более препаратов одному ребенку значимо различались — 46% против 10% и 27% против 70% для 1-й и 2-й групп соответственно ( $p<0,001$ ). Продолжительность приёма препаратов отдельных фармакологических групп также различалась: антигистаминные — 6,0±1,4 и 8,8±1,5 дня ( $p<0,05$ ); деконгестанты — 6,1±2,0 и 7,1±2,4 дня ( $p=0,15$ ); муколитики — 6,0±1,1 и 7,1±2,4 дня ( $p=0,07$ ); средства с местным противовоспалительным и антисептическим действием — 6,9±1,4 и 8,4±2,3 дня ( $p=0,04$ ) для в 1-й и 2-й групп соответственно. Средняя стоимость лечения одного случая ОРВИ для 1-й группы составила 1353±320,2 рубля, а для второй — 1768±491,0 рубль ( $p=0,008$ ). ПЦР-диагностику проводили у 76 детей (41 ребенок из 1-й группы и 35 детей — из 2-й группы). По результатам первого забора мазков ОРВИ вызывались в основном риновирусами, вирусом гриппа А/Н3N2 и вирусами парагриппа (2 и 3 типов). Ко 2-му визиту элиминация произошла в 46% случаев в 1-й и в 23% — во 2-й группах ( $p<0,03$ ). К 3-му визиту элиминация наступила у 66% детей в 1-й группе и 49% — во 2-й группе. Таким образом, исследуемые препараты с противовирусной активностью в составе комплексной терапии ОРВИ обеспечивали быстрое выздоровление, предотвращали развитие бактериальных осложнений и хорошо переносились. В группе Эргоферона быстрее купировались симптомы ОРВИ, в более ранние сроки элиминировали респираторные вирусы, заметно меньшей была медикаментозная нагрузка, на 23% снижались прямые затраты на лечение ОРВИ и, как следствие, врачи и родители детей чаще положительно оценивали схему лечения, включавшую Эргоферон.

*Ключевые слова:* этиотропная терапия ОРВИ, дети, рандомизированные контролируемые исследования, Эргоферон, Кагоцел, ПЦР.

A prospective, two-center, open-label, randomised clinical trial assessing the efficacy and tolerability of treatment strategies involving the administration of Ergoferon and Kagocel in paediatric outpatients aged over 3 years was carried out. The study was conducted with the objective of obtaining a comprehensive evaluation of drug-based therapy options used in routine paediatric practice to treat acute respiratory infections (ARI) during the 2012-2013 epidemic season. A total of 90 ARI-diagnosed child-age patients able to initiate treatment within 48 hours of infection onset entered the trial. Nine participants were excluded from final analysis due to protocol violation. The patients were randomised into 2 groups (Ergoferon (group 1): 41 subjects and Kagocel (group 2): 40 subjects) with similar distribution of sex, age, baseline clinical data, and time of treatment initiation. The study involved clinical assessment including daily body temperature monitoring (morning/evening measurements) and three PCR assays of nasal swabs. At visits 2 and 3, the number of patients achieving normal body temperature (primary endpoint) was estimated and severity of intoxication and catarrhal syndromes and individual symptoms as well as the rate of virus elimination were evaluated. In addition, visit 3 included the assessment of the volume and cost of treatment in conjunction with clinical benefit and treatment safety/tolerability (as judged by the physicians and parents). By the end of the first day of treatment, the number of children with body temperature of above 38 C was significantly decreased as compared to the morning baseline ( $p=0.008$ ) and respective values in group 2 ( $p=0.02$ ). At visit 2 (treatment day 4), the state of 80% of patients in either group was assessed as satisfactory and over 70%, respectively, could maintain normal body temperature throughout the day. Total intoxication scores were reduced by 7–10 points and were less than 9 in 100% of patients. The overall scores of catarrhal symptoms were 2.5–3 points lower than the baseline levels and were less or equal to 9 in 80–90% of children in either group. By visit 3, 'satisfactory' health assessments were reported for 95% of patients in respective groups. Signs of catarrh were completely resolved in 37% of participants in group 1 and 15% in group 2 ( $p=0.03$ ). At the same point, 66% of patients in group 1 and 55% in group 2 were observed to have no (or isolated or negligible) signs of infection which did not require continuation of treatment ( $p>0.05$ ). The percentage of children achieving recovery was 3 times greater in group 1 than in group 2 ( $p=0.01$ ). No bacterial complications were presented by any of the study subjects. The severity of individual symptoms of catarrh varied significantly between the groups as observed at visits 2 and 3. At visit 2, 92% of subjects in group 1 had no or only minor (requiring no drug intervention) obstruction breathing through the nose and 26.8% reported no nasal blockage ( $p=0.04$ ), while the latter was observed to persist in 60% of children in group 2 ( $p<0.001$ ). By the time of visit 2, the number of patients attaining complete resolution of serous nasal discharge was increased by more than 2.5 in group 1 — up to 31.7% ( $p=0.01$ ), while this number in group 2 was 17.5% and did not significantly differ from the baseline level (visit 1,  $p=0.4$ ). There were also differences in cough pattern changes between the groups, i.e. the dry cough was converted into a productive cough in 44% of subjects in group 1 vs. 20% in group 2 ( $p=0.06$ ). As reported at visit 3, the number of patients having no difficulty breathing nasally was 88% in group 1 vs. 38% in group 2 ( $p=0.008$ ). The percentage of children exhibiting complete resolution of cough as observed at visit 3 was 2 times higher in group 1 than in group 2 (respectively, 24% vs.12%;  $p>0.05$ ). No adverse events related to medications used as part of the treatments administered were reported during the study. The mean CGI scores (overall safety and efficacy index) were similar between the groups: 3.5±0.6 in group 1 vs. 3.3±0.6 in group 2 ( $p=0.25$ ). The percent of maximum scores was 51% and 38% in groups 1 and 2, respectively. Mean efficacy scores in patient groups were 3.9±0.6 and 3.6±0.6, respectively ( $p=0,036$ ), with respective tolerability ratings represented by scores of 4.3±0.7 and 3.8±0.5 ( $p=0,002$ ). The mean number of drugs prescribed was 4.7±1.0 in group 1 vs. 6.0±1.3 in group 2 ( $p<0.001$ ). The percent of cases where not more than 4 medications were administered to a subject and the number of occasions when a child was prescribed to receive 6 drugs or over varied significantly between the groups and were 46% vs.10% and 27% vs. 70% , respectively ( $p<0.001$ ). Similarly, there were differences in the duration of treatment with drugs belonging to distinct pharmacological groups: 6.0±1.4 vs.8.8±1.5 days ( $p<0.05$ ) for antihistamines; 6.1±2.0 vs. 7.1±2.4 days ( $p=0.15$ ) for decongestants; 6.0±1.1 vs.7.1±2.4 days ( $p=0.07$ ) for mucolytics; and 6.9±1.4 vs. 8.4±2.3 days ( $p=0.04$ ) for locally-acting anti-inflammatory and antiseptic agents, as reported for group 1 vs. group 2, respectively. The mean treatment cost per ARI case was 1353±320.2 rubles in group 1 compared to 1768±491.0 rubles in group 2 ( $p=0.008$ ). Swab specimens from 76 children (41 subjects from group1 and 35 from group 2) were tested using PCR. Baseline specimens were mostly positive for rhinoviruses, influenza A(H3N2) virus, and parainfluenza virus types 2 and 3. By visit 2, virus elimination was demonstrated for 46% of cases in group 1 and 23% in group 2 ( $p<0.03$ ). By the time of visit 3, the tests were indicative of virus removal for 66% of children in group 1 and 49% in group 2. Thus the antiviral drugs used

as part of combination treatment of ARIs were shown to enable fast recovery and prevent the development of bacterial complications, proving to be well-tolerated. Patients in the Ergoferon group demonstrated faster resolution of ARI symptoms and shorter elimination of respiratory viruses, had less need for additional medications, and required 23% less spending on treatment, resulting in a greater number of favorable assessments of Ergoferon by both the physicians and parents.

*Key words: etiological therapy, acute viral respiratory infection, randomised controlled trial, Ergoferon, Kagocel, PCR.*

Проблема острых респираторных инфекций (ОРИ) затрагивает целый ряд аспектов (диагностика, профилактика, фармакоэкономика и др.) и сохраняет свою высокую актуальность. В настоящей работе обсуждаются вопросы фармакотерапии ОРИ у детей.

В 70–90% случаев ОРИ имеют вирусную этиологию, при этом доля вирусов гриппа, даже в период эпидемий, не превышает 20–30%. Стандарты лечения ОРИ, принятые за рубежом, предусматривают применение специфических противогриппозных средств при подтвержденном диагнозе гриппа и антибактериальных препаратов при наличии соответствующих показаний. Согласно данным подходам, терапия ОРИ негриппозной этиологии должна проводиться с использованием только медикаментов симптоматического и (или) патогенетического действия. В связи с этим за рубежом опыт назначения противовирусных средств широкого спектра незначительный, а недостаточное количество качественных клинических исследований не позволяет строить на этом клинические рекомендации. Российское здравоохранение обладает определённым преимуществом в этом направлении, поскольку в нашей стране разработано, зарегистрировано и внедрено в практику значительное число лекарств с доказанной эффективностью при широком спектре ОРИ вирусной этиологии [1].

При назначении этиотропных средств, кроме случаев проведения противогриппозной терапии, врач лишён каких-либо чётких критериев выбора, кроме возрастных показаний. В силу этого перед педиатром возникает задача рационального выбора эффективной и безопасной схемы терапии острой респираторной инфекции из существующего арсенала препаратов.

В выборе терапии существенную помощь могут оказывать рекомендации, основывающиеся на результатах правильно организованных рандомизированных клинических исследований (РКИ) [2, 3]. В силу того что цель таких исследований — выявление способности изучаемого пре-

парата оказывать определённое действие, условия их проведения нередко значительно отличаются от повседневной практики. Реже встречаются хорошо спланированные исследования, изучающие действие лекарственных средств в приближённых к реальным условиям.

В рамках реализации программы экспертной оценки эффективности различных схем лечения ОРИ у детей было проведено открытое двухцентровое сравнительное рандомизированное клиническое исследование. Данная работа проводилась на протяжении двух эпидемических сезонов (февраль — март 2012 года и март — май 2013 года) сотрудниками кафедры педиатрии РМАПО и кафедр педиатрии и поликлинической педиатрии ФПК и ППВ НГМУ. В качестве этиотропных препаратов в изучаемые схемы включались противовирусные средства Кагоцел и Эргоферон.

## Материал и методы

В исследование были включены 90 детей (средний возраст  $5,0 \pm 1,6$  лет), чьи родители/законные представители выразили информированное согласие на участие.

В качестве критериев включения использовали: возраст от 3 до 9 лет 11 месяцев 29 дней включительно, наличие на момент скрининга признаков ОРИ верхних дыхательных путей: зарегистрированное в присутствии врача повышение температуры тела выше  $37,7^{\circ}\text{C}$ , хотя бы один катаральный симптом (кашель, затруднение носового дыхания, выделения из носовых ходов и др.) и один симптом интоксикации (миалгия, озноб/потливость, слабость и др.), которые возникли не позднее 2 суток до включения в исследование. Кроме возрастных ограничений, критериями невключения были: подозрение на бактериальную инфекцию или наличие тяжёлого заболевания, требующего назначения антибактериальных препаратов; наличие поливалентной аллергии в анамнезе; наличие аллергии/непереносимости любого из компонентов используемых в исследовании лекарственных препаратов; обострение или декомпенсация хронических заболеваний; хроническая почечная недостаточность; приём препаратов, запрещённых для использования согласно Протоколу<sup>1</sup>; участие в других РКИ в течение 1 месяца перед включением в данное исследование.

Пациенты распределялись в группы согласно протоколу рандомизации. Все участники получали комплексную терапию ОРИ, в которую по показаниям включались: жаропонижающие (парацетамол и ибупрофен), деконгестанты, средства местной элиминационной терапии, антигистаминные

<sup>1</sup> За 15 суток до включения и на протяжении всего времени участия в данном исследовании не разрешалось применять противовирусные и (или) иммуномодулирующие препараты: римантадин, осельтамивир, занамивир, ингавирин, инозин пранобекс (изопринозин, гроприносин), анаферон, анаферон детский, дезоксирибонуклеат натрия, в том числе в комплексе с железом (деринат, ферровир), тилорон (амиксин, лавомакс и др.), амизон, циклоферон, неовир, панавир, интерферон альфа (-2а, -2в), интерферон гамма, производные Эхинацеи (иммунал, иммунонорм и др.), имунорикс, лизаты бактерий или их органелл (ИРС-19, рибомунил и др.), гомеопатические «противогриппозные» и «противопростудные» препараты (оциллококцидум, афлубин, инфлюцид и др.), цитовир-3, полиоксидоний, ликопид и др.

препараты, средства с противокашлевым и/или муколитическим действием, комбинированные препараты с местным противовоспалительным и антисептическим действием и др. В случае возникновения показаний допускалось проведение местной или системной антибактериальной терапии. При этом участие в исследовании не прекращалось, а факт назначения и длительности приёма данных препаратов фиксировался в индивидуальной регистрационной карте (ИРК).

В качестве этиотропной терапии сразу после включения в исследование в первой группе начинался приём Эргоферона, во второй группе — Кагоцела. Эргоферон назначался по стандартной терапевтической схеме: в первые 2 часа лечения — 5 раз по 1 таблетке каждые 30 мин, в оставшееся до ночного сна время — ещё 3 приёма по 1 таблетке через примерно равные промежутки времени, в период со 2-го по 5-й день включительно — по 1 таблетке 3 раза в день. Всего для лечения эпизода ОРИ применялось 20 таблеток Эргоферона, общая продолжительность курса — 5 дней. Кагоцел применялся по стандартной лечебной схеме: детям старше 6 лет в 1-й и 2-й дни лечения — по 1 таблетке 3 раза в день, в 3-й и 4-й дни лечения по 1 таблетке 2 раза в день (детям от 3 до 6 лет: в 1-й и 2-й дни лечения — по 1 таблетке 2 раза в день, в 3-й и 4-й дни лечения — по 1 таблетке 1 раз в день). Всего для лечения ОРИ применялось 10 таблеток Кагоцела (детям от 3 до 6 лет — 6 таблеток). Продолжительность курса терапии ОРИ Кагоцелом — 4 дня.

Протокол исследования предусматривал наблюдение пациентов в амбулаторных условиях. Каждого ребенка врач-исследователь осматривал минимум трижды: после 1-го визита осуществлялось ещё два осмотра в домашних условиях или в поликлинике: Визит 2 — на 3–4 и Визит 3 — на 6–8 дни наблюдения. На всех визитах осуществлялся забор мазков со слизистой носовых ходов ребёнка для проведения ПЦР-диагностики.

Все данные пациента, а также подробная информация о нежелательных явлениях фиксировались в ИРК. Выраженность симптомов оценивалась в баллах: 0 — «отсутствует», 1 — «слабо выражен», 2 — «умеренно выражен», 3 — «сильно выражен». Для комплексной оценки состояния использовались 3 интегральных показателя: СБИ — суммарный балл интоксикации (максимальное значение — 33 балла)<sup>2</sup>, СБКС — суммарный балл катаральных симптомов (максимальное значение — 36 баллов)<sup>3</sup> и СКИ — суммарный клинический индекс (сумма СБИ и СБКС).

Кроме интегральных клинических индексов использовалась оценка эффективности и безопасности терапии по шкале CGI (шкала общего клинического впечатления — Clinical global impression scale): диапазон значений от «4» (максимальная эффективность при полном отсутствии побочных эффектов), до минимального «0,25» (полное отсутствие улучшения при наличии побочных эффектов, превышающих терапевтический эффект). Оценка эффективности и переносимости терапии родителями/представителями ребёнка также учитывалась в баллах — от максимальных 5 до минимальных 2 баллов.

В качестве первичного критерия эффективности исследуемых схем терапии ОРИ оценивалась доля пациентов с нормализацией температуры тела ( $37,0^{\circ}\text{C}$  и ниже) на 2-м и 3-м визитах; вторичными критериями служили: доли пациентов, у которых выраженность СБИ, СБКС и СКИ уменьшились до нуля или до незначительных уровней (1 балл для отдельных симптомов, 1–3 балла для СБИ и СБКС<sup>4</sup>, 6 баллов — для СКИ) на 2-м и 3-м визитах. Дополнительно оценивалась выраженность отдельных симптомов ОРИ.

По результатам проведения ПЦР-диагностики в группах оценивалась доля детей с элиминацией возбудителя.

Отдельно анализировалась проводимая фармакотерапия: количество назначенных медикаментов, продолжительность применения препаратов отдельных фармакологических групп, средняя стоимость лечения одного случая ОРИ в группе<sup>5</sup>.

Анализ и оценка полученных данных проводилась с помощью стандартных методов описательной статистики, параметрической с представлением средней арифметической —  $M$ , среднеквадратического отклонения —  $SD$  и доверительных интервалов —  $95\%CI$  и непараметрической статистики с представлением медианы и 1-го и 3-го квартилей —  $Me$  ( $Q1$ ;  $Q3$ ). Сравнение количественных данных двух независимых выборок проводилось с использованием  $U$ -теста Манна–Уитни. Для оценки распределения качественных признаков в группах применялся частотный анализ. Сравнение частот для межгрупповых различий осуществлялось с использованием критериев  $\chi^2$  Пирсона и 2-стороннего критерия Фишера (в зависимости от величины сравниваемых частот), для внутригруппового анализа — с использованием критерия  $\chi^2$ -Макнемара. Величина ошибки первого рода ( $\alpha$ ) была установлена на уровне  $p=0,05$ .

## Результаты исследования

Все пациенты завершили участие в исследовании полностью. Из-за выявленных серьёзных отклонений от требований Протокола<sup>6</sup> при оценке эффективности терапии не были использованы данные от 9 участников<sup>7</sup>. Таким образом, оценка лечебных эффектов проводилась по данным наблюдения за 81 пациентом, учёт нежелательных явлений и оценка безопасности применения исследуемых схем терапии проводилась у всех участников исследования.

Сравниваемые группы не отличались между собой по половозрастным характеристикам, а также по срокам начала терапии (табл. 1) и частоте сопутствующих заболеваний. В основном, дети начинали лечение в 1-е сутки от появления симп-

<sup>2</sup> Сумма показателей утренней и вечерней температуры тела (баллы), озноба, слабости, снижения аппетита, потливости, головной боли, боли в животе, в мышцах, в суставах и в глазных яблоках.

<sup>3</sup> Сумма показателей катаральных симптомов: заложенность носа, слизисто-серозный насморк, слизисто-гнойный насморк, осиплость голоса, боль в горле, гиперемия зева, кашель сухой, кашель влажный, конъюнктивит, жесткое дыхание, сухие хрипы, влажные хрипы.

<sup>4</sup> Единичные симптомы выраженностью в 1 балл — состояние, не требующее медикаментозного лечения

<sup>5</sup> Для оценки стоимости терапии использовались данные справочной системы «Медлюкс» (<http://www.medlux.ru/>) — вычислялись средние значения розничных цен на медикаменты, отмеченные в ИРК. Количество упаковок препарата вычислялось, исходя из курсовой дозы и количества доз в одной упаковке. Стоимость препарата являлась произведением средней цены на количество упаковок, необходимых на курс терапии. Общая стоимость медикаментов для лечения ОРИ у каждого ребёнка являлась результатом суммы стоимости всех назначенных ему препаратов.

<sup>6</sup> Несоответствие температуры тела на 1-м визите; превышение сроков от начала заболевания; несоблюдение сроков 2-го и 3-го визита.

<sup>7</sup> 4 человека из 1-й группы и 5 — из 2-й группы.

**Таблица 1. Половозрастные характеристики и сроки начала лечения в сравниваемых группах**

Показатели	Первая группа	Вторая группа
Число пациентов, <i>n</i>	41	40
Половой состав: м., %	49	48
Возраст, лет, Ме (Q1; Q3)	4,8 (3,5; 6,3)	4,8 (3,8; 5,9)
Сроки начала терапии, дни	1 (1; 2)	1 (1; 2)
Частота распределения сроков начала лечения, %	1-е сутки — 66 2-е сутки — 34 3-е сутки — 0	1-е сутки — 75 2-е сутки — 25 3-е сутки — 2

**Таблица 2. Показатели температуры тела, тяжести состояния и значения интегральных показателей (данные 1-го визита)**

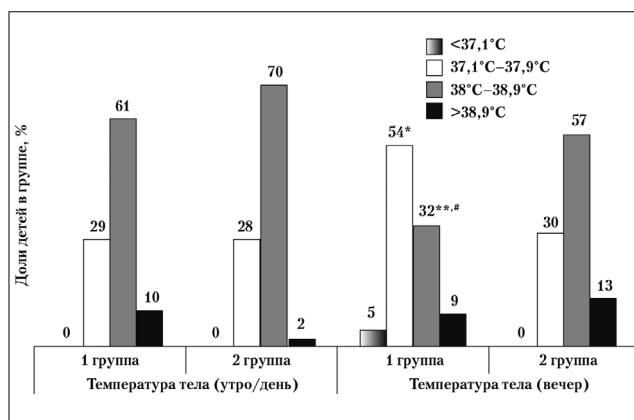
Критерий	Первая группа			Вторая группа		
	Медиана	Кварт 25%	Кварт 75%	Медиана	Кварт 25%	Кварт 75%
Температура тела, °С (утро)	38,0	37,9	38,4	38,1	37,9	38,4
Температура тела, °С (вечер)	37,9*	37,6	38,2	38,2	37,9	38,5
Тяжесть состояния, балл	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
СБИ, балл	9,0	7,0	13,0	12,0	8,0	15,0
СБКС, балл	10,0	9,0	12,0	10,5	8,5	12,0
СКИ, балл	19,0	16,0	24,0	21,5	17,5	26,5

**Примечание.** \* — различия между группами статистически значимы, *U*-критерий,  $p=0,03$ .

томонов инфекции. В каждой из групп у 5–7% детей имела место сопутствующая патология (хронический тонзиллит, хронический аденоидит, бронхиальная астма и др.).

Характеристики исходных клинических данных (1-й визит) представлены в табл. 2 и на рис. 1. Состояние детей в обеих группах оценивалось в 2 балла, что соответствовало средней степени тяжести. Медианы показателей утренних/дневных<sup>8</sup> измерений температуры тела регистрировались на фебрильном уровне 38,0–38,1°C и не имели межгрупповых различий (*U*-критерий,  $p=0,8$ ). У подавляющего большинства больных температура тела была выше 38°C. Примерно 30% пациентов в группах имели температуру тела 37,8–37,9°C, а у 10% детей из 1-й группы и у 2% из 2-й группы — этот показатель превышал 39°C (рис. 1). Выраженность интоксикации и катарального синдрома была умеренной и также значимо не различалась в группах. Таким образом, группы были сопоставимы по полу, возрасту, срокам начала терапии, спектру сопутствующих (фоновых) заболеваний и исходным клиническим данным, за исключением показателей вечерней температуры.

С учётом того, что лечение начиналось в первую половину дня, показатель вечерней температуры характеризовал не исходное состояние, а результат применения лекарственных препаратов. Как видно из данных табл. 2, к завершению первого дня терапии температура в 1-й группе понизилась. Во 2-й группе вечерняя температура несколько повысилась по отношению к исходному значению и межгрупповая разница приобрела статистическую значимость (*U*-критерий  $p=0,02$ ). Также произошло перераспределение долей де-

**Рис. 1. Данные частотного анализа результатов утренних/дневных и вечерних измерений температуры тела на 1-м визите**

**Примечание.** \* — внутригрупповые различия (54% против 29%) для 1-й группы статистически значимы, критерий  $\chi^2$ ,  $p=0,03$ ; \*\* — внутригрупповые различия (32% против 61%) для 1-й группы статистически значимы, критерий  $\chi^2$ ,  $p=0,008$ ; # — межгрупповые различия (32% против 57%) статистически значимы, критерий  $\chi^2$ ,  $p=0,02$ .

тей, имеющих различный уровень повышения температурного показателя (см. рис. 1). В 1-й группе в два раза снизилась доля детей, имеющих температуру тела от 38,0 до 38,9°C (внутригрупповые различия статистически значимы,  $p<0,001$ ) и в 1,8 раза увеличилась доля детей с температурой 37,1–38,0°C. У 5% участников из 1-й группы произошла её нормализация. Во 2-й группе подобной динамики не наблюдалось.

Суммарно, в 1-й группе к вечеру доля пациентов с температурой тела не выше 38°C стала прак-

<sup>8</sup> Пациенты привлекались в исследование в первой половине дня для того, чтобы обеспечить раннее начало терапии.

**Таблица 3.** Показатели температуры тела, тяжести состояния и значения интегральных показателей (данные 2-го визита)

Критерий	Первая группа			Вторая группа		
	Медиана	Кварт 25%	Кварт 75%	Медиана	Кварт 25%	Кварт 75%
Температура тела, °С (утро)	36,6	36,5	37,0	36,6	36,5	37,1
Температура тела, °С (вечер)	36,6	36,4	37,0	36,6	36,4	36,9
Тяжесть состояния, балл	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
СБИ, балл	2,0	1,0	4,0	2,0	1,0	3,0
СБКС, балл	7,0	5,0	8,0	8,0	5,0	9,0
СКИ, балл	8,0	6,0	11,0	9,0	5,5	13,0

**Таблица 4.** Данные частотного анализа результатов измерений температуры тела, тяжести состояния и интегральных показателей в группах на 2-м визите

Критерий	Первая группа, %				Вторая группа, %			
	<37,1	37,1–37,9	38–38,9	>38,9	<37,1	37,1–37,9	38–38,9	>38,9
Температура тела (утро)	78	17	5	0	75	22,5	2,5	0
Температура тела (вечер)	78	19,5	2,5	0	85	10	5	0
<b>Критерий</b>	<b>&lt;37,1</b>			<b>&gt;37,0</b>	<b>&lt;37,1</b>			<b>&gt;37,0</b>
Температура (утро и вечер)	71			14,6	73			13
<b>Критерий</b>	<b>06</b>	<b>16</b>	<b>26</b>	<b>36</b>	<b>06</b>	<b>16</b>	<b>26</b>	<b>36</b>
Тяжесть состояния	80	15	5	0	80	12	8	0
<b>Критерий</b>	<b>06</b>	<b>1–36</b>	<b>4–96</b>	<b>&gt;96</b>	<b>06</b>	<b>1–36</b>	<b>4–96</b>	<b>&gt;96</b>
СБИ	17	56	27	0	22,5	55	22,5	0
СБКС	0	12	78	10	0	10	70	20
СКИ	0	2	61	37	0	5	48	48

**Таблица 5.** Показатели температуры тела, тяжести состояния и значения интегральных показателей (данные 3-го визита)

Критерий	Первая группа			Вторая группа		
	Медиана	Кварт 25%	Кварт 75%	Медиана	Кварт 25%	Кварт 75%
Температура тела, °С (утро)	36,5	36,3	36,5	36,5	36,3	36,6
Температура тела, °С (вечер)	36,4	36,3	36,6	36,5	36,4	36,5
Тяжесть состояния, балл	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
СБИ, балл	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0	1,0
СБКС, балл	2,0	0,0	4,0	3,0	1,0	5,0
СКИ, балл	2,0	0,0	5,0	3,0	1,0	6,0

тически в 2 раза больше, чем во 2-й группе (59% против 30% соответственно,  $p=0,02$ ) (см. рис. 1).

Второй визит позволил оценить клиническую картину спустя 3–4 дня от начала лечения, к моменту, когда пациенты обеих групп завершали терапию этиотропными препаратами. Как видно из данных табл. 3, на фоне терапии в обеих группах отмечалась выраженная положительная динамика.

Оценка тяжести состояния в группах достигла 0 баллов, что соответствовало удовлетворительному состоянию, а медиана утренней и вечерней температуры тела снизилась до нормальных значений. Значение СБИ уменьшилось на 7–10 балла, СБКС — на 2,5–3 балла, а СКИ — на 11–12,5 баллов. В обеих группах более 70% детей имели нормальную температуру тела в течение всего дня, в то время как у 13–15% пациентов повышенная температура отмечалась и утром, и вечером (табл. 4).

Состояние детей оценивалось, как удовлетворительное в 80% случаев, выраженность синдрома интоксикации не достигала уровня выше 3 баллов более чем у 70% пациентов, а катарально-го синдрома — не превышала уровень в 9 баллов у

80–90% участников в обеих группах. Таким образом, большинство детей достигли положительного значения критериев оценки эффективности уже ко второму визиту.

На третьем визите продолжала отмечаться положительная динамика (табл. 5, 6). Медианы суточной температуры по-прежнему не выходили за границы нормальных значений. Состояние 95% детей в группах оценивалось как удовлетворительное, и только у 1 ребенка из 2-й группы сохранялось состояние средней тяжести, что объяснялось особенностями течения инфекции на фоне гипертрофии небных миндалин — средней степенью выраженности катарального синдрома с заложенностью носа, гнойным ринитом, болью в горле и выраженным влажным кашлем. 73% 1-й и 65% детей 2-й групп не имели никаких проявлений интоксикации, у оставшихся детей выраженность СБИ не превышала 3 баллов, что свидетельствовало об отсутствии общих признаков развития бактериальных осложнений или суперинфекции в обеих группах.

Медиана СБКС уменьшилась на 5 баллов в обеих группах и находилась на уровне, соответ-

**Таблица 6. Данные частотного анализа результатов измерений температуры тела и значений интегральных показателей в группах (3-й визит)**

Критерий	Первая группа, %				Вторая группа, %			
	0б	1–3б	4–9б	>9б	0б	1–3б	4–9б	>9б
СБИ	73,2	26,8	0	0	65	35	0	0
СБКС	37*	29	34	0	15	45	40	0
СКИ	37**	29	34	0	12,5	42,5	42,5	2,5

**Примечание.** \* – межгрупповые различия статистически значимы, критерий  $\chi^2$ ,  $p=0,03$ ; \*\* – межгрупповые различия статистически значимы, критерий  $\chi^2$ ,  $p=0,01$ .

**Таблица 7. Динамика выраженности затруднения носового дыхания**

Симптом	Визит	Первая группа			Вторая группа		
		Медиана	Кварт 25%	Кварт 75%	Медиана	Кварт 25%	Кварт 75%
Заложенность носа	1	2,0	2,0	3,0	2,0	1,0	3,0
	2	1,0*	0,0	1,0	2,0	1,0	2,0
	3	0,0**	0,0	0,0	1,0	0,0	1,0

**Примечание.** \* – межгрупповые различия статистически значимы,  $U$ -критерий,  $p<0,001$ ; \*\* – межгрупповые различия статистически значимы,  $U$ -критерий,  $p=0,04$ .

**Таблица 8. Частотный анализ симптомов ринита в группах (1–3-й визиты)**

Критерий	Визит	1 группа, %				2 группа, %			
		0б	1б	2б	3б	0б	1б	2б	3б
Заложенность носа	1	4,9	14,6	48,8	31,7	0	27,5	30	42,5
	2	26,8*	65,9	4,9	2,4	5	35	47,5	12,5
	3	88**	12	0	0	37,5	47,5	15	0
Слизисто-серозный насморк	1	12	17	54	17	12,5	15	45	27,5
	2	31,7#	36,6	31,7	0	17,5	42,5	40	0
	3	75,6	19,5	4,9	0	77,5	17,5	5	0

**Примечание.** \* – межгрупповые различия статистически значимы, критерий Фишера,  $p=0,04$ ; \*\* – межгрупповые различия статистически значимы, критерий  $\chi^2$ ,  $p=0,008$ ; # – внутрigrupповые различия (12 против 32%) для 1-й группы статистически значимы, критерий  $\chi^2$ ,  $p=0,01$ .

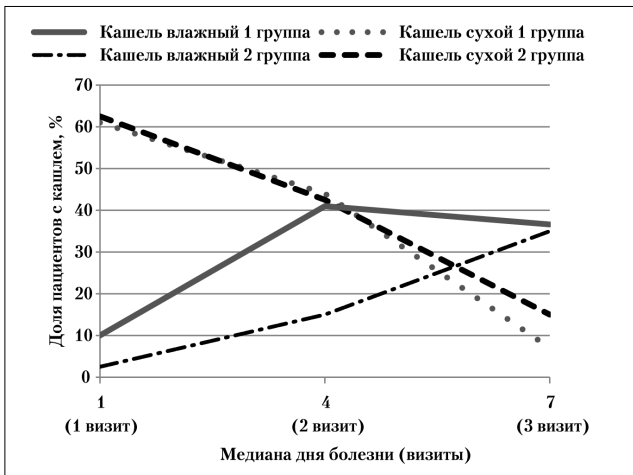
вующем купированию катаральных проявлений ОРИ, не имея межгрупповых различий. В первой группе наблюдалась более выраженная положительная динамика в отношении катарального синдрома: 37% детей не имели катаральных проявлений: значение СБКС — 0 баллов. Тогда как во 2-й группе только 15% детей к 3 визиту полностью избавились от признаков воспаления верхних дыхательных путей ( $p=0,03$ ).

У каждого четвертого участника исследования на 3-м визите СКИ был равен 0. Доля детей без каких-либо симптомов ОРИ в 1-й группе была в 3 раза большей: 37% против 12,5% детей из 2-й группы ( $p=0,01$ ). В общей сложности, 66% пациентов из 1-й группы и 55% из 2-й группы ( $p=0,75$ ) полностью выздоровели или имели единичные незначительные проявления ОРИ, не требовавшие дальнейшей фармакотерапии (табл. 6).

Частота и выраженность отдельных интоксикационных симптомов в группах на 2-м и 3-м визитах не имели статистически значимых различий. При сравнении катаральных симптомов был выявлен ряд особенностей. Так, исходно не имевшая межгрупповых различий выраженность затруднения носового дыхания уже ко второму визиту получила статистически значимую разницу, сохраняющуюся также на 3-м визите (табл. 7).

На первом визите у 80,5% детей в 1-й группе и у 72,5% во 2-й затруднение носового дыхания оценивалось в 2-3 балла (табл. 8). Ко 2-му визиту каждый четвертый ребенок из группы Эргоферона полностью избавился от данного симптома. В общей сложности 92% детей из 1-й группы либо не имели затрудненного дыхания ( $p=0,04$ ), либо эти проявления были слабо выражены и не требовали в медикаментозной терапии (выраженность симптома 0–1 балл). Во 2-й группе у 60% детей по-прежнему сохранялась выраженная заложенность носа ( $p<0,001$ ). На 3-м визите доля детей, полностью восстановивших носовое дыхание, в 1-й группе составила 88% против 38% во 2-й группе ( $p=0,008$ ).

При анализе выраженности слизисто-серозного насморка межгрупповые различия были отмечены на 2-м визите: в 1-й группе доля пациентов, полностью избавившихся от насморка на 4-й день лечения, выросла более чем в 2,5 раза, достигнув 32% ( $p=0,01$ ). Положительная динамика наблюдалась и во 2-й группе: у 17,5% детей также прекратились выделения из носа, однако данные изменения по отношению к 1-му визиту не имели статистической значимости ( $p=0,4$ ). На 3-м визите в обеих группах более 90% детей не предъявляли жалоб на выделения из носа.



**Рис. 2.** Динамика непродуктивного и продуктивного кашля.

Результаты анализа динамики кашля (рис. 2) показали, что в группе Эргоферона доля детей, у которых кашель перешёл в продуктивный уже ко 2-му визиту, была заметно больше и достигла своего максимума. Во 2-й группе доля детей с продуктивным кашлем стала максимальной только к 3-му визиту, в то время как в 1-й группе уже наблюдалось уменьшение числа детей с любыми проявлениями кашля. Таким образом, можно отметить, что в 1-й группе процесс купирования кашля происходил более быстрыми темпами.

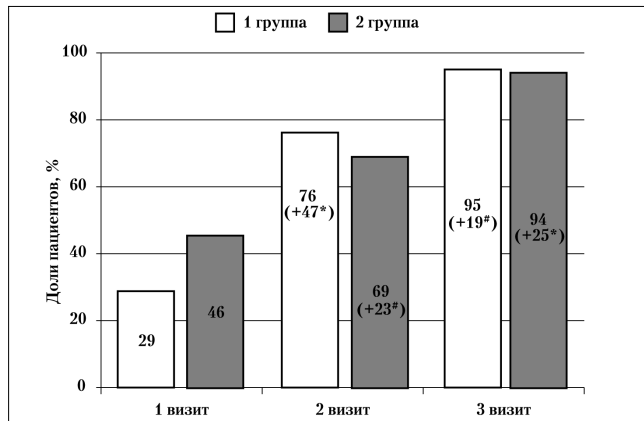
Для уточнения особенностей динамики кашля было проведено детальное изучение данного симптома у каждого пациента. Анализировались данные 25 детей из каждой группы, у которых исходно отмечался непродуктивный кашель. К второму визиту кашель приобрёл продуктивный характер у 44% детей 1-й группы и 20% — 2-й группы,  $p=0,06$ . На 3-м визите в обеих группах у 44% пациентов отмечался продуктивный кашель. Вместе с тем доля детей, полностью избавившихся от кашля к этому времени, в 1-й группе была больше в 2 раза, чем во 2-й — 24% против 12% ( $p>0,05$ ). По другим катаральным симптомам в обеих группах наблюдалась сходная положительная динамика.

Оценка клинической эффективности была дополнена анализом спектра возбудителей и скорости их элиминации на основе дан-

ных ПЦР мазков со слизистой носовых путей. ПЦР-диагностика была проведена у 76 пациентов (41 ребенок из 1-й группы и 35 детей — из 2-й группы). По результатам первого забора мазков положительные результаты ПЦР получены у 71% обследуемых из 1-й группы и у 54% — из 2-й группы. При этом у 3 и 4 детей в группах соответственно было выявлено по несколько возбудителей (рис. 3)<sup>9</sup>.

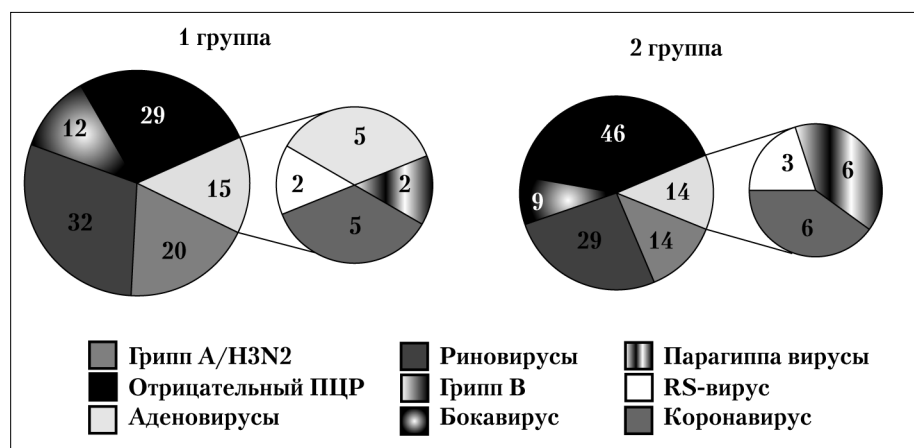
Чаще всего по данным ПЦР определялись риновирусы, вирусы гриппа А/Н3N2, вирусы парагриппа (2 и 3 типов). Среди «редких» возбудителей выявлялись аденовирусы, вирусы гриппа В, бокавирусы и респираторно-синцитиальные (RS) вирусы — суммарно не более 15%.

При оценке элиминации (рис. 4), было отмечено, что на 2-м визите в обеих группах произош-



**Рис. 4.** Динамика элиминации возбудителей ОРВИ в процессе лечения (доли «вируснегативных» детей от всех в группе).

**Примечание.** \* — изменение пропорций внутри 1-й группы статистически значимо, критерий  $\chi^2$ ,  $p<0,001$ ; # — изменение пропорций внутри 2-й группы статистически значимо, критерий  $\chi^2$ ,  $p=0,01$ .



**Рис. 3.** Спектр возбудителей, выявленных с помощью ПЦР-диагностики на 1-м визите.

<sup>9</sup> Из 7 случаев микстов были зарегистрированы следующие сочетания: А/Н3N2+аденовирус — 2 случая, и по одному: риновирус в комбинациях с вирусом гриппа В, RS-вирусом, вируса-парагриппа 3 типа, а также бокавирус в комбинациях с вирусом гриппа А/Н3N2 и с вирусом-парагриппа 3 типа.



**Таблица 9. Оценка эффективности и безопасности проводимой терапии ОРИ**

Критерий	Первая группа (M±SD, 95%CI)	Вторая группа (M±SD, 95%CI)
Индекс эффективности	3,5±0,6 (3,0—4,3)	3,3±0,6 (2,7—4,1)
Эффективность	3,9±0,6 (3,4—4,7)*	3,6±0,6 (3,0—4,4)
Переносимость	4,3±0,7 (3,7—5,2)**	3,8±0,5 (3,4—4,5)

**Примечание.** \* — межгрупповые различия статистически значимы, *U*-критерий,  $p=0,04$ ; \*\* — межгрупповые различия статистически значимы, *U*-критерий,  $p=0,002$ .

**Таблица 10. Характеристики общего числа назначений и частоты назначений отдельных групп препаратов, входивших в схемы лечения ОРИ**

Критерий	Первая группа, %			Вторая группа, %		
	Медиана	Кварт 25%	Кварт 75%	Медиана	Кварт 25%	Кварт 75%
Количество препаратов на 1 ребёнка, абс.	5,0*	4,0	6,0	6,0	5,0	7,0
Количество препаратов, назначенных для терапии эпизода ОРИ	Первая группа, %			Вторая группа, %		
3	14,6			5		
4	31,7**			5		
5	26,8			20		
6	26,8			40		
7	0			15		
8	0			15		
<5	46,3**			10		
>5	26,8**			70		

**Примечание.** \* — различия в показателях между группами значимы, *U*-критерий,  $p\leq 0,001$ ; \*\* — различия в показателях между группами значимы, критерий  $\chi^2$ ,  $p\leq 0,001$ .

ли статистически значимые изменения — доля детей, освободившихся от возбудителей, составила 46% в 1-й группе ( $p<0,001$ ) и 23% во 2-й группе ( $p=0,01$ ). К моменту завершения исследования доли детей, у которых не определялись вирусные нуклеиновые кислоты на слизистых верхних дыхательных путей, продолжали значимо увеличиваться, достигнув 95 и 94% в 1-й и 2-й группах. Только у 4 из 76 детей (по 2 в каждой группе) сохранялись РНК риновирусов на 3-м визите. Таким образом, элиминация возбудителей произошла в целом в 1-й группе у 66% пациентов (93% от исходного числа подтверждённых случаев) и в 49% — во 2-й группе (89% от исходного числа вирус-позитивных пациентов).

В ходе мониторинга нежелательных явлений не было зарегистрировано каких-либо побочных эффектов, связанных с приёмом тех или иных компонентов исследуемых схем терапии. Результаты оценки эффективности и безопасности/переносимости лечения приведены в табл. 9.

Значение объединённой оценки эффективности и безопасности CGI в 1-й группе составило 3,5 против 3,3 во 2-й группе (*U*-критерий,  $p=0,25$ ) (табл. 9). Частота максимальной оценки (4 балла) достигла 51 и 38%, а частота минимальной (2 балла) — 7 и 10% для 1-й и 2-й групп соответственно. Средние значения оценок эффективности в группах отмечены на уровне 3,9 в 1-й группе и 3,6 во 2-й группе (*U*-критерий,  $p=0,04$ ). Положительные оценки эффективности лечения (4 и 5 баллов), данные родителями, встречались в 76% случаев в 1-й группе и 53% — во 2-й группе ( $p=0,03$ ),

максимальную оценку эффективности лечения в 1-й группе получило в 15% против 5% случаев во 2-й группе. Переносимость используемых схем лечения оценивалась в подавляющем большинстве случаев как отличная и хорошая — суммарно в 88% случаев в 1-й группе и 78% — во 2-й. При этом максимальную оценку в 1-й группе регистрировали в 46% случаев против 8% во 2-й группе ( $p<0,001$ ). Средние значения оценки переносимости составили 4,3 и 3,8 для 1-й и 2-й групп соответственно (*U*-критерий,  $p=0,002$ ).

При анализе дополнительной терапии, рекомендованной лечащим врачом, оценивали количество лекарственных средств, продолжительность их приёма и курсовую стоимость (табл. 10—11, рис. 3). Исходя из состояния ребенка, на 1-м визите назначался комплекс препаратов, на 2-м визите он корректировался. Общее количество применённых лекарств в группах (табл. 10) достоверно различалось — медиана данного показателя в 1-й группе равна 5,0 против 6,0 в во 2-й группе ( $p<0,001$ ). Доля детей, получавших не более 4 препаратов, была значимо большей в 1-й группе — 46% против 10% во 2-й группе ( $p<0,001$ ). При этом тех, кто получал 6 и более препаратов, в 1-й группе было в 2,6 раза меньше — 27% против 70%, по сравнению со 2-й группой ( $p<0,001$ ).

Потребность в продолжении приёма антигистаминных препаратов, средств с местным противовоспалительным действием, а также ряда других препаратов была достоверно меньшей у детей из 1-й группы (табл. 11). Длительность применения деконгестантов также различалась в

Таблица 11. Продолжительность применения отдельных групп препаратов, дни

Критерий	Первая группа, %			Вторая группа, %		
	Медиана	Кварт 25%	Кварт 75%	Медиана	Кварт 25%	Кварт 75%
Жаропонижающие	2,0	2,0	2,0	3,0	2,0	3,0
Деконгестанты	6,0	4,0	8,0	7,0	5,5	8,0
Антибактериальные препараты системные	5,0*	4,0	6,0	7,0	7,0	7,0
Антибактериальные препараты местные	7,5	6,5	9,5	7,0	7,0	8,0
Средства элиминационной терапии	8,0	7,0	11,0	8,0	7,0	11,0
Противокашлевые	5,0	5,0	6,0	5,0	5,0	7,0
Антигистаминные	5,5#	5,0	7,0	9	8,0	9
Муколитики	6,0	6,0	7,0	7,0	6,0	9,0
Местные анестетики/антисептики	7,0#	6,0	8,0	8,0	7,0	9,0
Другие препараты <sup>10</sup>	6,0#	5,0	8,0	8,0	6,0	10,0

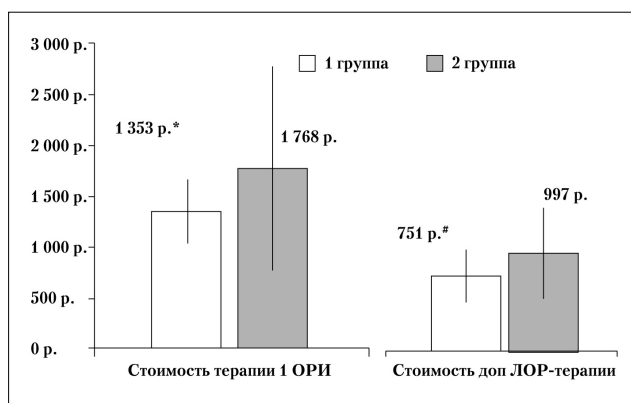
**Примечание.** \* – различия в показателях между группами значимы, *U*-критерий,  $p \leq 0,001$ ; # – различия в показателях между группами значимы, *U*-критерий,  $p \leq 0,05$ .

группах — 6 дней в 1-й группе против 7 дней во 2-й группе.

Как видно из рис. 5, средняя стоимость медикаментозного лечения одного случая ОРИ, а также стоимость комплекса препаратов «ЛОР-направления»<sup>11</sup>, назначаемых дополнительно к этиотропной терапии, была статистически значимо ниже в 1-й группе, чем во 2-й (на 23—25%).

### Обсуждение результатов

При формировании подходов к медикаментозному лечению ОРИ врачи часто сталкиваются с определёнными сложностями. Одна из них заключается в наличии противоречий между подходами западной медицины, максимально ориентированной на жёсткую стандартизацию, и российским клиническим опытом. Во вступлении мы коснулись того, что в западных руководствах по терапии ОРИ нет указаний на применение противовирусных препаратов за исключением противогриппозных, а также рибавирина при RS-вирусной инфекции. Стоит отметить, что отсутствие в Европейских и Североамериканских странах клинических рекомендаций с указанием на возможность применения противовирусных препаратов для лечения ОРИ негриппозной этиологии — существенное препятствие для поиска и разработки новых лекарств. В связи с чем в данном направлении практически не проводятся клинические исследования, результаты которых — важный источник информации, накапливаемой и анализируемой экспертными организациями, например Кокрейновским сообществом. Это, в свою очередь, приводит к соответствующей позиции авторов клинических руководств и рекомендаций.



**Рис. 5.** Стоимость лечения одного случая ОРИ и стоимость комплекса препаратов «ЛОР-направления», руб.

**Примечание.** \* — показатели в группах различаются статистически значимо: *T*-критерий,  $p=0,008$ ; # — показатели в группах различаются статистически значимо: *T*-критерий,  $p=0,002$ .

Таким образом, формируется своеобразный замкнутый круг. В России, напротив, не только накоплен большой опыт практического применения подобных препаратов, но и проведён значительный объём клинических исследований, в последние годы организуемых в соответствии с GCP (Надлежащая Клиническая Практика) и современными стандартами доказательной медицины. Именно с учётом данных аспектов авторы статьи предлагают не отказываться полностью от накопленного российской медициной опыта, но регулярно оценивать существующие результаты исследований и способствовать накоплению ещё более качественных данных с целью внедрения их в клинические рекомендации и руководства.

<sup>10</sup> Можно выделить следующие направления фармакотерапии: ЛОР-патология (Отипакс, Протаргол, Ринофлуимуцил, Ромашки отвар, Синупрет, Тонзилгон, Умкалор, Фурациллин); гастропатология: (Линекс, Мезим форте, Мотилиум, Но-шпа, Смекта, Энтерофурил); витамины (Аскорутин, Веторон, Пиковит).

<sup>11</sup> Дегонгестанты, антибактериальные препараты местного действия, средства элиминационной терапии, комбинированные препараты с антисептическим и противовоспалительным действием, соответствующие препараты из группы «другие препараты» — см. сноску 10.

Другая сложность заключается в наличии различий между результатами, полученными в относительно изолированных условиях научных исследований (III и IV фазы клинических исследований отдельных препаратов), и опытом их широкого применения в рутинной медицинской практике. Представленное в статье исследование носило сравнительный характер и проведено в двух независимых центрах с применением рандомизации и использованием большого комплекса методов оценки. В то же время оно проводилось в максимально приближенных к реальной педиатрической практике условиях — использовались нежесткие критерии включения, отсутствовали ограничения по применению лекарственных препаратов (исключая противовирусные и иммуностропные средства). В силу этого полученные результаты могут быть с успехом использованы для проведения многоплановой экспертной оценки эффективности и переносимости часто включаемых в схемы терапии ОРВИ у детей практикующими педиатрами этиотропных препаратов.

Как видно из представленных результатов, обе схемы лечения ОРВИ обеспечивали достаточно высокую эффективность. Уже на втором визите у большей части детей была нормальная температура тела в течение всего дня, удовлетворительное состояние при незначительной выраженности синдрома интоксикации. К третьему визиту положительная динамика сохранялась, все дети не имели каких-либо проявлений интоксикации, не лихорадили, ни у кого не развились бактериальные осложнения или суперинфекция.

Вместе с тем при подробном анализе был выявлен ряд особенностей, демонстрировавших различия в эффектах оцениваемых схем терапии. Так, к завершению первого дня лечения в группе пациентов, получавших Эргоферон, в два раза снизилась доля детей с температурой 38°C и выше (подобных изменений не наблюдалось во 2-й группе). Более выраженную динамику температурной реакции в 1-й группе можно объяснить механизмом действия Эргоферона. Согласно последним данным, активные компоненты препарата оказывают прямое модифицирующее влияние на функции молекул-мишеней. С учётом того, что мишени для воздействия Эргоферона (интерферон-гамма и его рецептор, CD4 рецептор и рецепторы гистамина) в рамках острого периода инфекции активно синтезируются *de-novo*, то становится понятным, что частый приём Эргоферона в первые часы заболевания обеспечивает регуляцию функций вновь образующихся молекул, что лежит в основе высокой клинической эффективности препарата.

Комплексное противовирусное, противовоспалительное и антигистаминное действие Эргоферона проявлялось и в более быстром уменьше-

нии выраженности ряда катаральных симптомов. Воспалительный процесс быстрее купировался у детей 1-й группы, что отразилось в большем количестве пациентов, избавившихся от отдельных катаральных симптомов уже ко 2-му визиту (затруднение носового дыхания, насморк с серозными выделениями, непродуктивный и продуктивный кашель) и в лучших показателях к завершению исследования. Например, доля детей без клинических признаков ОРВИ на 3-м визите на фоне терапии Эргофероном была в 3 раза больше. Таким образом, по ряду клинических показателей применение препарата с комбинированным действием оказывается предпочтительнее по сравнению с препаратами, обладающими только противовирусной активностью.

Эффективность применяемых схем терапии в подавляющем большинстве была оценена положительно и врачами, и родителями, что клинически подтверждено быстрым купированием симптомов при отсутствии бактериальных осложнений ОРВИ. Преобладание в 1-й группе максимальных положительных оценок эффективности, совпадающее как у врачей, так и родителей участников исследования, возможно, связано с тем, что достижение положительных результатов отмечалось в данной группе в более ранние сроки лечения.

В оценке эффективности терапии, кроме субъективных критериев, необходимо использовать объективные показатели. Очевидно, что элиминация возбудителей инфекций невозможна без адекватного функционирования иммунной системы и является неотъемлемой частью процесса выздоровления. Поскольку в обеих группах в качестве этиотропных препаратов применялись средства, действующие на систему интерферонов, проведено обоснованное сравнение степени элиминации патогенов. В представленном исследовании оценивалось наличие вирусов на слизистых верхних дыхательных путях методом ПЦР. Согласно полученным данным, к окончанию исследования около 90% детей в обеих группах перестали выделять возбудителей респираторных вирусных инфекций, однако более быстро этот процесс происходил у детей 1-й группы. Таким образом, при оценке элиминации наблюдалась та же особенность, что и в отношении ряда других клинических критериев — к окончанию терапии оба препарата позволяли добиться примерно сравнимых результатов, но под влиянием Эргоферона положительная динамика развивалась, как правило, быстрее и регистрировалась уже на 2-м визите. Стоит отметить, что ранняя элиминация не только предотвращает возможность локальных эпидемических процессов в классе или группе детского сада, но и снижает риск инфицирования членов семьи больного ребёнка, в особенности детей раннего возраста и пожилых родственников.

С высокой долей вероятности можно предположить, что в основе полученных различий лежат особенности механизмов действия сравниваемых препаратов. Согласно имеющимся данным, входящие в состав Эргоферона релиз-активные антитела к интерферону-гамма и к CD4-рецептору действуют на тесно взаимосвязанные звенья противовирусного ответа — интерферон-гамма, -альфа и -бета, а также на систему CD4+ клеток и обладают взаимоусиливающим действием (синергией) в отношении противовирусной активности. А антитела к гистамину оказывают противовоспалительное и антигистаминное действие, что в комплексе обеспечивает быстрое развитие терапевтических эффектов [4—8]. Современный индуктор интерферонов Кагоцел в основном запускает продукцию позднего интерферона, являющегося смесью альфа- и бета-интерферонов [9—13], то есть, вероятно, под его влиянием интерфероновый ответ (каскад реакций: индукция, синтез, действие, эффекты) развивается в более поздние сроки.

Безопасность проводимого лечения всегда является таким же необходимым результатом, как и эффективность, в особенности в педиатрии. В данном исследовании отсутствие зарегистрированных нежелательных явлений (высокая безопасность) при наличии высокой эффективности отразилось в виде преобладания положительных оценок по шкале CGI. Врачи ни разу не применили понижающие коэффициенты шкалы CGI, используемые в случае развития каких-либо побочных эффектов от терапии.

Переносимость схем лечения была оценена родителями детей-участников в целом как положительная в обеих группах. Большое число положительных оценок переносимости терапии в 1-й группе можно связать с более короткими курсами принимаемых препаратов, и, в целом, с меньшим объёмом назначенных медикаментов. Кроме того, косвенно на оценки эффективности и переносимости лечения родителями (как некий аналог общей удовлетворённости) могла повлиять и значительная разница в стоимости лечения, поскольку лечение одного ребенка в группе Эргоферона обходилось примерно на 400 рублей дешевле.

Наличие у препаратов сочетания терапевтических эффектов позволяет в ряде случаев снижать общий объём назначаемой терапии за счёт исключения из схемы или более раннего прекращения приёма дополнительных лекарств. В данном исследовании в группе детей, получавших препарат с комплексным противовирусным, противовоспалительным и антигистаминным действием, отмечалось назначение меньшего количества используемых лекарств и менее продолжительное их применение. Очевидно, что добавление в схему лечения еще одного препарата затрудняет учёт результатов взаимодействия одновременно исполь-

зуемых лекарств и существенно повышает риск развития прямых и опосредованных нежелательных явлений. Важно отметить, что включение Эргоферона в комплекс терапии ОРИ может помочь избежать явлений полипрагмазии.

Таким образом, применение в составе комплексной схемы терапии ОРИ препаратов с противовирусной активностью обеспечивает быстрое выздоровление, значимое уменьшение выраженности клинической симптоматики, предотвращает развитие бактериальных осложнений и эпизодов суперинфекции. Оба лекарственных препарата показали себя эффективными в отношении элиминации возбудителей, что имеет большое клиническое и эпидемиологическое значение. При включении в схему терапии препарата с комбинированным действием эффекты начинали проявляться в более ранние сроки. Кроме того, именно противовоспалительные эффекты и антигистаминное действие компонентов Эргоферона позволяют снизить потребность и сократить продолжительность применения ряда медикаментозных средств, что в конечном итоге делает терапию более безопасной, повышает приверженность лечению со стороны родителей и детей более старшего возраста, а также снижает экономическое бремя ОРИ.

## Выводы

1. Для накопления базы знаний, помогающей в рациональном выборе терапии ОРИ, необходимо проводить хорошо организованные сравнительные исследования с многоплановой оценкой эффективности и безопасности терапии в максимально приближенных к реальной медицинской практике условиях.

2. Результаты подобных исследований необходимо оценивать с позиций доказательной медицины, систематизировать и использовать для разработки рекомендаций и руководств по терапии ОРИ, которые могут и должны учитывать не только зарубежные подходы, но и богатый отечественный опыт.

3. Применение в схемах терапии ОРИ у детей в возрасте от 3 до 9 лет этиотропных препаратов, влияющих на систему интерферонов, обеспечивает быстрый клинический эффект, хорошо переносится пациентами и способствует элиминации возбудителя.

4. Включение в схему терапии ОРИ у детей Эргоферона — препарата с комбинированным действием (противовирусное, противовоспалительное и антигистаминное) позволяет добиваться улучшения клинического состояния и элиминации возбудителя в более короткие сроки, существенно снижает медикаментозную нагрузку на ребёнка и сокращает стоимость лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Стандарт специализированной медицинской помощи детям при острых респираторных заболеваниях средней степени тяжести [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/6136-standart-ot-30-yanvarya-2013-g,svobodnyj> (Дата обращения: 30.06.2016). / Standart specializirovannoj medicinskoj pomoshhi detjam pri ostrym respiratornym zabolevanijah srednej stepeni tjazhesti [Elektronnyj resurs] Rezhim dostupa: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/6136-standart-ot-30-yanvarya-2013-g,svobodnyj> (Data obrashhenija: 30.06.2016). [in Russian]
2. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией (острый назофарингит) [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/5/1/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii-po-okazaniyu-meditsinskoj-pomoschi-detyam-s-orvi,svobodnyj> (Дата обращения: 30.06.2016). / Federal'nye klinicheskie rekomendacii po okazaniyu medicinskoj pomoshhi detjam s ostroj respiratornoj virusnoj infekciej (ostryj nazofaringit) [Elektronnyj resurs] Rezhim dostupa: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/5/1/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii-po-okazaniyu-meditsinskoj-pomoschi-detyam-s-orvi,svobodnyj> (Data obrashhenija: 30.06.2016). [in Russian]
3. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным парагриппом. [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://niidi.ru/dotAsset/755fad9f-cf0a-424d-9235-4c6fdb461367.pdf>, свободный (Дата обращения: 30.06.2016). / Klinicheskie rekomendacii (protokol lechenija) okazaniya medicinskoj pomoshhi detjam bol'nym paragrippom. [Elektronnyj resurs] Rezhim dostupa: <http://niidi.ru/dotAsset/755fad9f-cf0a-424d-9235-4c6fdb461367.pdf>, svobodnyj (Data obrashhenija: 30.06.2016). [in Russian]
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Эргоферон. [Электронный ресурс] Режим доступа: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?idReg=135031&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=135031&t=), свободный (Дата обращения: 30.06.2016). / Instrukcija po medicinskomu primeneniju preparata Jergoferon. [Elektronnyj resurs] Rezhim dostupa: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?idReg=135031&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=135031&t=), svobodnyj (Data obrashhenija: 30.06.2016). [in Russian]
5. *Геппе Н.А., Кондюрина Е.Г., Галустян А.Н. и др.* 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: 6—14. / *Gepp N.A., Kondjurina E.G., Galustjan A.N. i dr.* Zhidkaja lekarstvennaja forma Jergoferona — jeffektivnoe i bezopasnoe sredstvo lechenija ostrym respiratornym infekcij u detej. Promezhutochnye itogi mnogocentrovogo dvojnogo slepogo placebo-kontroliruemogo randomizirovannogo klinicheskogo issledovanija. Antibiotiki i himioter 2014; 59: 5—6: 6—14. [in Russian]
6. *Усенко Д.В.* Эргоферон: результаты клинических исследований при ОРВИ у детей. Практика педиатра. 2015; 4: 66—70. / *Usenko D.V.* Jergoferon: rezul'taty klinicheskix issledovanij pri ORVI u detej. Praktika pediatri. 2015; 4: 66—70. [in Russian]
7. *Заплатников А.Л., Кондюрина Е.Г., Елкина Т.Н. и др.* Применение различных схем противовирусной терапии ОРВИ у детей. Детские инфекции. 2015; 14: 3: 34—42. / *Zaplatnikov A.L., Kondjurina E.G., Elkina T.N. i dr.* Primenenie razlichnyh shem protivovirusnoj terapij ORVI u detej. Detskie infekcii. 2015; 14: 3: 34—42. [in Russian]
8. *Журавлёва М.В., Каменева Т. Р., Черных Т. М. и др.* Сравнительная характеристика ряда препаратов для лечения острой респираторной вирусной инфекции и гриппа. Доктор.Ру. 2015; 13: 114: 12—19. / *Zhuravljova M.V., Kameneva T. R., Chernyh T. M. i dr.* Sravnitel'naja harakteristika rjada preparatov dlja lechenija ostroj respiratornoj virusnoj infekcii i grippa. Doktor.Ru. 2015; 13: 114: 12—19. [in Russian]
9. Инструкция по медицинскому применению препарата Кагоцел. [Электронный ресурс] Режим доступа: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?idReg=1397627&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=1397627&t=), свободный (Дата обращения: 30.06.2016). / Instrukcija po medicinskomu primeneniju preparata Kagocel. [Elektronnyj resurs] Rezhim dostupa: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?idReg=1397627&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=1397627&t=), svobodnyj (Data obrashhenija: 30.06.2016). [in Russian]
10. *Вартанян Р.В., Чешик С.Г., Колобухина Л.В. и др.* Лечение острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у детей дошкольного возраста препаратом Кагоцел. Медицинские новости. 2015; 12: 255: 29—31. / *Vartanjan R.V., Cheshik S.G., Kolobuhina L.V. i dr.* Lechenie ostrym respiratornym virusnym infekcij i grippa u detej doshkol'nogo vozrasta preparatom Kagocel. Medicinskie novosti. 2015; 12: 255: 29—31. [in Russian]
11. *Харламова Ф.С., Кладова О.В., Учайкин В.Ф.* Возможности применения противовирусного препарата Кагоцел для профилактики и лечения гриппа и других острых респираторных инфекций у часто болеющих детей младшего возраста. Педиатрия. Восточная Европа. 2014; 3: 7: 97—110. / *Harlamova F.S., Kladova O.V., Uchajkin V.F.* Vozmozhnosti primenenija protivovirusnogo preparata Kagocel dlja profilaktiki i lechenija grippa i drugih ostrym respiratornym infekcij u chasto bolejušihh detej mladšego vozrasta. Pediatrija. Vostochnaja Evropa. 2014; 3: 7: 97—110. [in Russian]
12. *Вартанян Р.В., Сергеева Э.М., Чешик С.Г.* Оценка терапевтической эффективности препарата Кагоцел у детей младшего и дошкольного возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями. Детские инфекции. 2011; 10: 1: 36—41. / *Vartanjan R.V., Sergeeva Je.M., Cheshik S.G.* Ocenka terapevtičeskoj jeffektivnosti preparata Kagocel u detej mladšego i doshkol'nogo vozrasta s ostrym respiratornym virusnym infekcijami. Detskie infekcii. 2011; 10: 1: 36—41. [in Russian]
13. *Елкина Т.Н., Пирожкова Н.И., Грибанова О.А. и др.* Комплексная терапия острых респираторных заболеваний у детей дошкольного возраста на педиатрическом участке. Лечащий врач. 2014; 2: 86. / *Elkina T.N., Pirozhkova N.I., Gribanova O.A. i dr.* Kompleksnaja terapija ostrym respiratornym zabolevanij u detej doshkol'nogo vozrasta na pediatričeskom uchastke. Lechashhij vrach. 2014; 2: 86. [in Russian]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

*Кондюрина Елена Геннадиевна* — д.м.н., профессор; заведующий кафедрой педиатрии НГМУ, Новосибирск

*Заплатников Андрей Леонидович* — д.м.н., профессор; профессор кафедры педиатрии РМАПО, Москва

*Елкина Татьяна Николаевна* — д.м.н., профессор; заведующий кафедрой поликлинической педиатрии НГМУ, Новосибирск

*Бурцева Елена Ивановна* — д.м.н., заведующая лабораторией этиологии и эпидемиологии гриппа институт Вирусологии ФГБУ Федерального научно исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи МЗ РФ, Москва

*Грибанова Ольга Александровна* — к.м.н., доцент; доцент кафедры поликлинической педиатрии НГМУ, Новосибирск

*Пирожкова Наталья Игоревна* — к.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии НГМУ, Новосибирск

*Мингалимова Гульфия Акрямовна* — участковый врач-педиатр, врач высшей квалификационной категории поликлиники №3 Центральной МСЧ №94 ФМБА РФ, Московская область, Сергиево-Посадский район, село Шеметово

*Тюленева Ирина Олеговна* — БУЗ НСО Коченевская ЦРБ, заведующая детским отделением, Новосибирская обл., рабочий поселок Коченево

*Трушакова Светлана Викторовна* — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа институт Вирусологии ФГБУ Федерального научно исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи МЗ РФ, Москва

*Мукашева Евгения Андреевна* — научный сотрудник лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа институт Вирусологии ФГБУ Федерального научно исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи МЗ РФ, Москва