

Эргоферон и Осельтамивир в лечении гриппа — результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования

А. В. АВЕРЬЯНОВ¹, А. П. БАБКИН², Б. Я. БАРТ³, А. Л. ВОЛЧЕЦКИЙ⁸, Е. С. МИНИНА⁴, О. А. КОЗЫРЕВ⁵, М. П. КОСТИНОВ⁶, Д. В. ПЕТРОВ⁷, Е. П. СЕЛКОВА⁸, М. А. ПУТИЛОВСКИЙ⁹, В. Б. НЕЧАЕВ⁹, О. И. ЭПШТЕЙН⁹, Е. Н. АНДРИАНОВА⁹

¹ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва

² ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики, Воронеж

³ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра поликлинической терапии лечебного факультета с курсом повышения квалификации врачей первичного звена здравоохранения ФУВа, Москва

⁴ ФГБУ «Поликлиника № 3» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

⁵ ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск

⁶ ФГБУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова» РАМН, Москва

⁷ ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль

⁸ ФГБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва

⁹ ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг», Москва

Ergoferon and Oseltamivir in Treatment of Influenza: Results of Multicentre Randomized Comparative Clinical Trial

A. V. AVERYANOV, A. P. BABKIN, B. YA. BART, A. L. VOLCHETSKY, E. S. MININA, O. A. KOZYREV, M. P. KOSTINOV, D. V. PETROV, E. P. SELKOVA, M. A. PUTILOVSKY, V. B. NECHAEV, O. I. EPSTEIN, E. N. ANDRIANOVA

Federal Scientific and Clinical Centre of Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency, Moscow

N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Voronezh

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Polyclinic No. 3, Moscow

Smolensk State Medical Academy, Smolensk

I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl

G.N.Gabrichesky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow

Materia Medica Holding, Moscow

Ограниченный выбор и резистентность вирусов к наиболее распространённым лекарственным средствам стимулируют поиск и внедрение в клиническую практику новых препаратов для лечения гриппа с доказанной эффективностью и безопасностью. Эргоферон — новый комбинированный препарат, созданный на основе релиз-активных антител к интерферону- γ (анти-IFN γ), CD4-корцептору и гистамину, обеспечивающий воздействие на различные звенья противовирусной защиты и противовоспалительный эффект. Эффективность препарата связана с технологией его производства, в процессе которого многократное уменьшение исходной концентрации каждого компонента приводит к высвобождению особой релиз-активности. В ходе ранее проведённых экспериментальных исследований была показана противовирусная эффективность анти-IFN γ в отношении пандемического вируса гриппа A(H1N1)2009, сопоставимая с осельтамивиром (подавление репликации вируса в лёгочной ткани, увеличение продолжительности жизни и снижение летальности лабораторных животных). Целью многоцентрового рандомизированного клинического исследования была сравнительная (с осельтамивиром) оценка эффективности и безопасности эргоферона в лечении гриппа у взрослых пациентов. В течение двух эпидемиологических сезонов (2010—11 и 2011—12) обследовано 213 больных из 8 медицинских центров РФ, обратившихся к врачам в первые 48 часов от начала заболевания с гриппоподобными симптомами (лихорадкой $\geq 37,8^\circ\text{C}$, как минимум одним общим и одним респираторным симптомом). У 52 пациентов методом экспресс-диагностики QuickVue был подтвержден грипп. В

течение 5 дней 23 пациента получали эргоферон по лечебной схеме, 29 — осельтамивир (суточная доза 150 мг). Длительность наблюдения составила 7 дней. Первичным критерием эффективности был удельный вес больных с нормализацией температуры тела на 2—5 сутки лечения. Максимальная эффективность эргоферона проявлялась

© Коллектив авторов, 2012

Адрес для корреспонденции: 127473, Москва, 3-й Самотёчный пер., 9. ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг»

на вторые сутки лечения, когда почти половина (48%) исходно лихорадящих больных имела нормальную температуру тела (против 28% пациентов, получавших осельтамивир). Сравнение долей пациентов двух групп по утренним и вечерним измерениям температуры в каждый из пяти дней лечения по критерию Cochran-Mantel-Haenszel выявило значимое различие между группами эргоферона и осельтамивира ($\chi^2=7,1$; $p=0,008$). Средняя длительность лихорадки в группе эргоферона составила $2,3\pm 1,2$ суток, в группе осельтамивира — $2,6\pm 1,3$ суток (эффективность лечения осельтамивиром, полученная в ходе исследования, была не ниже опубликованных ранее результатов). Удельный вес больных, которым назначали жаропонижающие средства вследствие гипертермии, на второй день лечения эргофероном уменьшился в 3 раза и составил 17% (против 41% в группе осельтамивира). Тяжесть общесоматических и респираторных симптомов (со стороны носа/горла/грудной клетки) существенно снизилась на третьи сутки лечения в обеих группах, подавляющее число участников исследования либо имели минимальную степень выраженности симптомов гриппа, либо их не имели, что сочеталось с положительной динамикой качества жизни пациентов. В ходе исследования не было зарегистрировано ни одного случая ухудшения течения заболевания, не отмечено развития осложнений, требующих назначения антибиотиков или госпитализации; не было выявлено ни одного нежелательного явления, имеющего достоверную связь с приёмом исследуемого препарата, не зафиксировано отклонений лабораторных показателей. Эргоферон — новый безопасный препарат для лечения гриппа, по клинической эффективности сопоставимый с осельтамивиром. Эффект лечения заключается в снижении продолжительности лихорадочного периода, который у большинства пациентов ограничивается двумя сутками, а также степени тяжести и длительности течения общих и респираторных симптомов гриппа.

Ключевые слова: грипп, противовирусный препарат, лихорадка, эргоферон, релиз-активные антитела.

The narrow range of choice and virus resistance to the most common drugs require search and introduction of new drugs with proven efficacy and safety for the treatment of influenza. Ergoferon is a new combined medicine containing release active antibodies to interferon- γ (anti-IFN γ), CD4-coreceptor and histamine. The formulation influences various links of antiviral defense and provides antiinflammatory effect. The efficacy of the drug is related to its production process during which multiple reduction of the initial concentration of every component leads to release of special release activity. Previous experimental studies showed that anti-IFN γ had antiviral activity against pandemic influenza virus A (H1N1) 2009 comparable to that of oseltamivir (suppression of virus replication in the lung tissue, increase of the lifespan and reduction of the laboratory animals mortality). The aim of the multicentre randomized clinical trial was to compare (versus oseltamivir) the efficacy and safety of ergoferon in the treatment of influenza in adults. 213 patients with flu-like symptoms were examined in 8 medical centres of Russia during two epidemiological seasons (2010—11 and 2011—12). The inclusion criteria were: the first 48 hours after the onset; fever $\geq 37.8^\circ\text{C}$, at least one common symptom and at least one respiratory symptom. Influenza was confirmed in 52 patients by QuickVue rapid diagnosis. 23 patients received ergoferon according to the treatment scheme and 29 received oseltamivir (daily dose 150 mg). Duration of the treatment was 5 days. The patients were followed up for 7 days. The primary endpoint was the percentage of the patients with the body temperature normalization for 2—5 days of the treatment. The maximum efficacy of ergoferon was observed on the second day of the treatment: almost half (48%) of the initially febrile patients had normal body temperature (versus 28% in the patients treated with oseltamivir). The comparison of the two groups of the patients by the morning and evening measurements of the body temperature every five days of the treatment by Cochran-Mantel-Haenszel revealed a significant difference between the two groups ($\chi^2=7.1$; $p=0.008$). The average duration of the fever in the group of ergoferon was 2.3 ± 1.2 days, in the group of oseltamivir — 2.6 ± 1.3 days (the efficacy of oseltamivir in the present study was comparable with the previously published data). The percentage of the patients treated with antipyretics because of hyperthermia on the second day of the treatment lowered 3 times and amounted to 17% (versus 41% in the oseltamivir group). The severity of common and respiratory symptoms (nose/throat/chest) significantly decreased on the third day of the treatment in both groups, the majority of the patients had either minimum severity or no signs of influenza. The clinical improvement was associated with positive changes in the life quality. No cases of the disease aggravation were recorded. Complications requiring antibiotic treatment or hospitalization were not observed during the follow-up. There were no adverse events recorded due to the drug use. No deviations in the laboratory indices were stated. Ergoferon is a new safe drug for the treatment of influenza. Its clinical efficacy was comparable to that of oseltamivir. The therapeutic effects of the drug were evident from: significant reduction of the disease severity, duration of febricity and general toxicity and respiratory flu symptoms, lower percentage of the patients with fever for 2 days. The febrile period in most of the patients did not exceed 2 days.

Key words: influenza, antiviral drugs, fever, ergoferon, release active antibodies.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодные эпидемии гриппа приводят примерно к 3—5 миллионам случаев тяжёлой болезни и к 250 000—500 000 случаев смерти во всём мире [1]. Оказывая серьёзное воздействие на все возрастные группы населения, грипп негативно влияет на экономику и представляет чрезмерную нагрузку на службы здравоохранения. После сезонных эпидемий гриппа, как правило, отмечается подъём заболеваемости инсультами, инфарктами, сахарным диабетом и др. Большинство летальных исходов от гриппа и его

«последствий» в промышленно развитых странах происходит среди людей 65 лет и старше.

В настоящее время внедряются в практику Глобальная и региональные программы по гриппу, в рамках которых осуществляется мониторинг и диагностирование гриппа, принимаются ответные меры на вспышки болезни, проводятся профилактические мероприятия, в том числе, вакцинация, мониторинг чувствительности циркулирующих вирусов гриппа к противовирусным препаратам. В отличие от ВИЧ-инфекции, для лечения которой созданы более двух десятков лекарственных

средств различных классов, в терапии гриппа используются всего несколько препаратов двух классов — это адамантаны (амантадин и ремантадин, которые по опубликованным в 2012 г. данным ВОЗ неэффективны против всех циркулирующих в настоящее время вирусов), и ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир и занамивир) [2, 3]. Проблема заключается, прежде всего, в необходимом уровне безопасности, которым должны соответствовать противогриппозные средства. По словам вирусолога академика Н. В. Каверина, «чем тяжелее инфекция, тем большую токсичность можно допустить для препарата» [4]. При гриппе, напротив, должны применяться не токсичные и безопасные лекарственные средства. Другая сторона этой проблемы — лекарственная резистентность вирусов, которая ограничивает эффективность лечения гриппа. Данные факты стимулируют поиск, разработку и внедрение в клиническую практику новых эффективных и безопасных противовирусных лекарственных средств.

Безусловный интерес для многих специалистов представляют первые результаты многоцентрового исследования клинической эффективности и безопасности нового противовирусного препарата «Эргоферон», созданного компанией «НПФ «Материя Медика Холдинг» на основе релиз-активных антител к интерферону гамма (анти-IFN γ), CD4 (анти-CD4) и гистамину (анти-H). Эффективность препарата связана с технологией его производства, в процессе которого происходит многократное уменьшение исходной концентрации каждого из компонентов, что приводит к высвобождению особой релиз-активности [5]. Комбинация активных компонентов эргоферона обеспечивает воздействие на различные звенья противовирусной защиты за счёт индукции эндогенного интерферона и влияния на его рецепторы, регуляции активности CD4+ клеток, в том числе антигенпрезентирующих (макрофагов и дендритных клеток) и Т-хелперов (Th1 и Th2), играющих ключевую роль в противовирусном иммунном ответе [6–10]. Неспецифическая противовирусная активность первых двух компонентов эргоферона дополнена эффектами анти-H, влияющими на выраженность воспаления в респираторном тракте. Ниже представлены промежуточные результаты исследования, целью которого была сравнительная (с осельтамивиром) оценка эффективности и безопасности эргоферона в лечении гриппа.

Материал и методы

В течение двух эпидемиологических сезонов (2010–11 и 2011–12 гг.) в клиническое исследование (КИ), которое проводили в 8 медицинских центрах РФ, включались пациенты в возрасте от 18 до 60 лет с гриппом и гриппоподобными симптомами: температурой тела $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$, как минимум одним общим симптомом (озноб, слабость, головная боль, мышечная

боль, др.) и одним респираторным симптомом (назальная обструкция, боль в горле, кашель), обратившиеся к врачу в течение 48 часов от начала заболевания. После подписания информированного согласия на этапе скрининга пациентам проводилось начальное обследование (сбор анамнеза, оценка витальных функций, объективный осмотр, лабораторные исследования, экспресс-диагностика гриппа методом QuickVue), регистрировалась сопутствующая терапия). После известной пандемии 2009–10 заболеваемость гриппом в эти эпидсезоны была относительно невысокой. Из 213 больных с гриппоподобными симптомами только у 52 пациентов (средний возраст $32,0 \pm 14,5$ лет; 72% женщины) был подтверждён грипп.

Известно, что маркёром вирусемии в остром периоде гриппа, сопровождающемся общеинтоксикационным синдромом и симптомами поражения дыхательных путей, является повышенная температура тела, а критерием противовирусной эффективности лекарственного средства — её снижение/нормализация. В связи с этим в качестве первичного критерия клинической эффективности оценивалась доля пациентов с нормализацией температуры тела ($\leq 37,0^{\circ}\text{C}$) на 2-е–5-е сутки лечения эргофероном либо осельтамивиром. Вторичными критериями эффективности были выраженность и динамика клинических проявлений гриппа (лихорадка, общих симптомов и симптомов со стороны носа/горла/грудной клетки), динамика частоты назначения жаропонижающих препаратов на 1–5 дни лечения, изменение качества жизни пациента, а также удельный вес больных, у которых отмечено ухудшение течения заболевания (развитие осложнений, требующих назначения антибиотиков или госпитализации).

Пациент не включался в КИ при подозрении/наличии инвазивной бактериальной инфекции или тяжёлого заболевания, требующего назначения антибактериальных препаратов, обострении или декомпенсации хронических заболеваний, поливалентной аллергии в анамнезе, беременности, кормлении грудью. Разрешался приём симптоматических препаратов, исходя из принятых стандартов лечения гриппа, включая жаропонижающие (по показаниям, при повышении температуры тела выше $38,5^{\circ}\text{C}$), отхаркивающие средства, муколитики, витамины, сосудосуживающие капли в нос, при необходимости проводилась дезинтоксикационная терапия.

После включения в КИ пациент рандомизировался в группу эргоферона ($n=23$) либо осельтамивира ($n=29$). Использовался метод блоковой рандомизации с размером блока 10. Эргоферон назначали по схеме: в первые сутки лечения — 8 таблеток (в первые 2 часа по 1 таблетке каждые 30 минут, затем, в оставшееся время, ещё 3 раза через равные промежутки), со 2-х по 5-е сутки препарат принимали 3 раза в день. Суточная доза осельтамивира составила 150 мг (по 75 мг 2 раза в день), длительность терапии — 5 дней.

В процессе лечения пациенты наносили врачу (либо врач — пациенту) 3 визита (на 1-й, 3-й и 7-й день), в ходе которых измерялась аксиллярная температура, регистрировались симптомы гриппа и сопутствующая терапия, оценивалась безопасность лечения. Для оценки эффективности терапии по первичному критерию учитывали значения утренней и вечерней температуры тела пациента, которую он регистрировал в течение всех дней наблюдения. Если пациенту назначали разрешённые к применению в ходе исследования жаропонижающие препараты вследствие сохранения у него гипертермии, принимали во внимание значения аксиллярной температуры до приёма антипиретика. Название и число приёмов лекарственных средств, которые пациенты принимали в качестве сопутствующей терапии, участники исследования фиксировали в дневнике. Степень выраженности симптомов интоксикации и катаральных симптомов оценивалась врачом в ходе визитов в баллах (симптом отсутствует — 0 баллов; слабо выражен — 1 балл; средневыражен — 2 балла; ярко выражен — 3 балла). В общей сложности пациент наблюдался в течение 7 суток (5 суток — лечение и 2 суток — наблюдение).

В настоящем клиническом исследовании, которое будет продолжено в следующем эпидсезоне 2012–2013, использует-

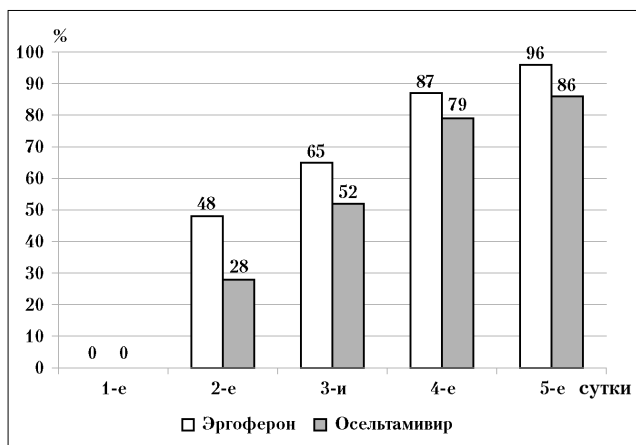


Рис. 1. Доли пациентов с нормализацией утренней температуры тела на 1-е, 2-е, 3-и, 4-е, 5-е сутки лечения.

Примечание. Здесь и на рис. 2. Частотный анализ с помощью критерия Cochran-Mantel-Haenszel показал достоверное превосходство результатов в группе Эргоферона ($\chi^2=7,1$; $p=0,008$).

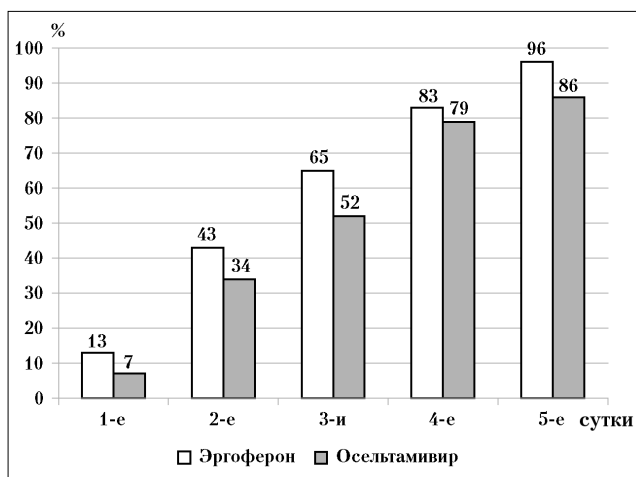


Рис. 2. Доли пациентов с нормализацией вечерней температуры тела на 1-е, 2-е, 3-и, 4-е, 5-е сутки лечения.

ся дизайн «Non Inferiority»(сопоставимости). В настоящей публикации, представляющей результаты предварительного анализа, использовался стандартный сравнительный статистический анализ. Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистического пакета SAS-9.3¹. Для оценки различий непрерывных переменных, полученных в двух разных группах, использовался *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок с поправкой Бонферони для множественных сравнений; для оценки временной динамики сравниваемых показателей — дисперсионный анализ (ANOVA) в модификации с повторными измерениями (Repeated Measures). Частотный анализ долей пациентов из разных групп проводился с помощью точного критерия Фишера и критерия χ^2 (при множественных сравнениях использовалась модификация критерия χ^2 — критерий Cochran-Mantel-Haenszel).

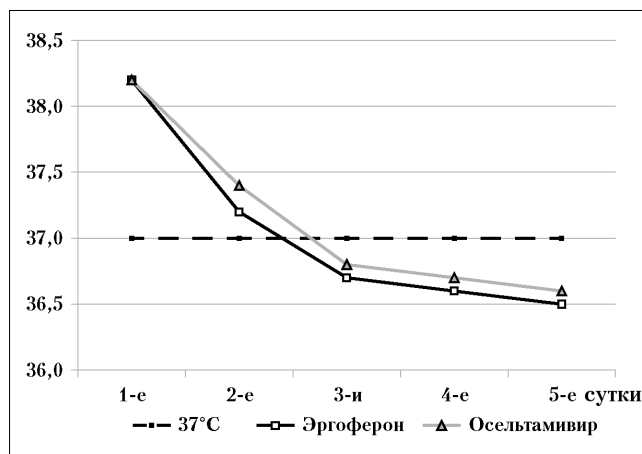


Рис. 3. Динамика утренней температуры тела на 1-е, 2-е, 3-и, 4-е, 5-е сутки лечения.

Примечание. Здесь и на рис. 4. Двухфакторный дисперсионный анализ (ANOVA) не выявил достоверных различий между двумя группами.

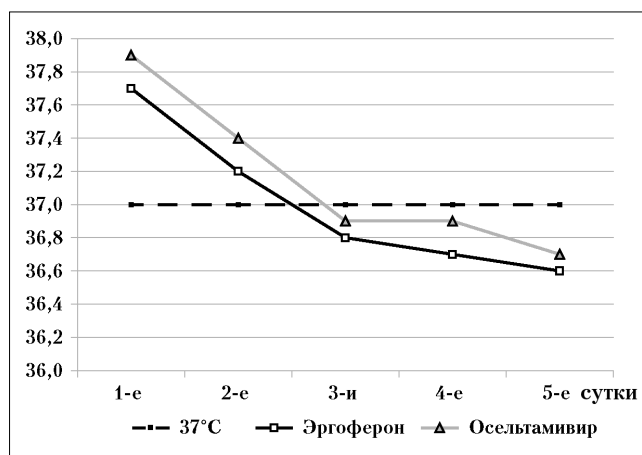


Рис. 4. Динамика вечерней температуры тела на 1-е, 2-е, 3-и, 4-е, 5-е сутки лечения.

Результаты исследования

Анализ температурной реакции показал, что эффективность эргоферона проявлялась, начиная с первых суток лечения, что подтверждалось превалированием пациентов с нормализацией температуры тела в группе активного препарата к вечеру первого дня наблюдения (13 против 7% в группе осельтамивира). Максимальная активность эргоферона регистрировалась, начиная со вторых суток (рис. 1, 2). Уже на утро второго дня почти половина (48%) исходно лихорадящих больных имели нормальную температуру тела (против 28% пациентов, получавших осельтами-

¹ Лицензиат: ООО «НПФ» Материя Медика Холдинг», №70100045.

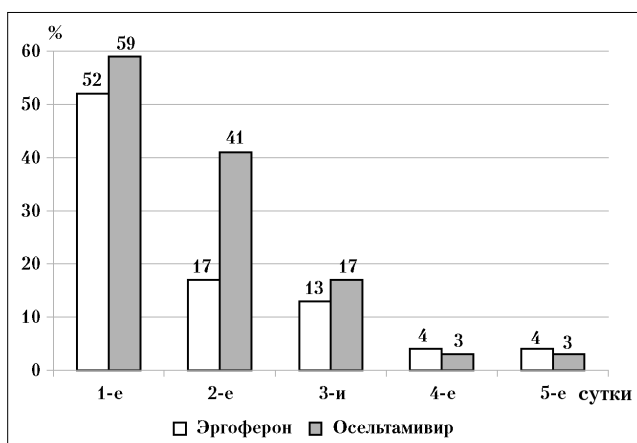


Рис. 5. Доли пациентов, принимавших жаропонижающие на 1-е, 2-е, 3-и, 4-е, 5-е сутки лечения.

Примечание. Сравнение долей пациентов в динамике 5 дней наблюдений не выявило достоверных различий между двумя группами (СМН: $\chi^2=2,0$; $p=0,153$). Различие на вторые сутки было близко к значимому: $\chi^2=3,5$; $p=0,063$.

вир). К вечеру второго дня это соотношение составило 43 и 34%, а на третьи сутки — 65 и 52% соответственно. Сравнение долей пациентов двух групп по утренним и вечерним измерениям температуры в каждый из пяти дней лечения по критерию Cochran-Mantel-Haenszel выявило значимое различие между группами эргоферона и осельтамивира на всём временном отрезке, включающем пять пар измерений ($\chi^2=7,1$; $p=0,008$).

Анализ средних значений утренней и вечерней термометрии и их динамики показал, что, начиная со вторых суток, температура тела от исходных $38,2 \pm 0,5^\circ\text{C}$ в обеих группах существенно снижалась и, начиная с третьего дня, стабильно оставалась ниже $37,0^\circ\text{C}$ (рис. 3, 4). Средняя длительность лихорадки в группе эргоферона составила $2,3 \pm 1,2$ суток, в группе осельтамивира — $2,6 \pm 1,3$ суток.

Анализ результатов исследования по вторичным критериям подтвердил эффективность эргоферона, что выражалось в более низкой частоте приёма жаропонижающих средств в ходе лечения. В первый день терапии более половины пациентов обеих групп (52% в группе эргоферона и 59% в группе осельтамивира) получали антипиретики по поводу лихорадки, нарушавшей их самочувствие (рис. 5). На второй день лечения эргофероном удельный вес больных, принимавших жаропонижающие средства, снизился в 3 раза и составил 17% (против 41% в группе осельтамивира). По числу приёмов антипиретиков группы эргоферона и осельтамивира значительно различались в процессе лечения (рис. 6). Начиная с третьих суток, процент пациентов, которым требовалось назначение антипиретиков, был низким в обеих группах. Таким обра-

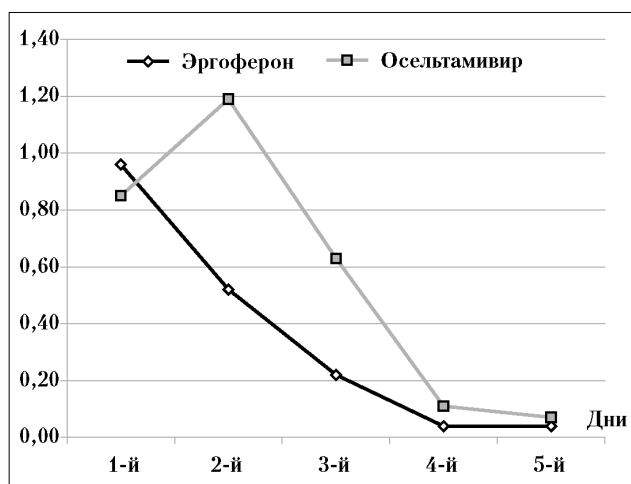


Рис. 6. Динамика числа приёмов жаропонижающих препаратов в процессе лечения.

Примечание. Дисперсионный анализ (ANOVA) показал, что в группе эргоферона число приёмов жаропонижающих препаратов было значимо ниже (фактор ПРЕПАРАТ: $F_{1/48}=2,8$; $p=0,099$; фактор ДЕНЬ ЛЕЧЕНИЯ: $F_{4/192}=23,7$; $p<0,0001$; взаимодействие факторов ПРЕПАРАТ*ДЕНЬ ЛЕЧЕНИЯ: $F_{4/192}=3,6$; $p=0,018$).

зом, лечение эргофероном было наиболее полезно больным гриппом в первые двое суток, когда все симптомы заболевания максимально выражены. Эффект препарата заключался в значимом влиянии на основное проявление вирусной инфекции — лихорадку, которая вследствие эффективности лечения существенно и быстро снижалась, облегчая самочувствие больных.

Анализ вторичных критериев эффективности позволил продемонстрировать влияние эргоферона на клинические симптомы гриппа. Исходно проявления интоксикации, включая головную боль, озноб, слабость, мышечную и суставную боль, были выражены практически у 100% больных обеих групп, назальные симптомы (заложенность носа, чихание) — у 93% пациентов группы эргоферона и у 90% больных группы осельтамивира, боль в горле — у 83 и 79%, кашель — у 90 и 85% соответственно. Начальная тяжесть симптомов гриппа по данным объективного осмотра врача представлена в табл. 1. Наиболее выраженными (от умеренной степени до тяжёлой у большинства больных обеих групп) были типичные для гриппа симптомы головной боли, астении, а также боль в горле и мышечная боль. Обе группы в дебюте исследования не различались по частоте (табл. 2) и тяжести симптоматики.

Уже на третьи сутки лечения тяжесть общеинтоксикационного синдрома и респираторных симптомов существенно снизилась в обеих группах, подавляющее число пациентов имели либо минимальную степень выраженности, либо вообще не имели основных проявлений гриппа. Таким образом, в течение трёхдневного лечения у большинства больных с помощью эргоферона, так же

Таблица 1. Динамика выраженности общесоматических и респираторных симптомов гриппа в баллах на 1-е, 3-и и 7-е сутки наблюдения у пациентов обеих групп

Симптом	1-е сутки		3-и сутки		7-и сутки	
	эргоферон (n=23)	осельтамивир (n=29)	эргоферон (n=23)	осельтамивир (n=29)	эргоферон (n=23)	осельтамивир (n=29)
Головная боль	2,1±0,8	2,7±0,7	1,0±0,9	1,0±0,8	0,0±0,2	0,2±0,6
Озноб	1,9±1,1	2,2±1,0	0,3±0,5	0,3±0,7	0,0±0,0	0,0±0,0
Слабость	2,5±0,6	2,7±0,7	1,7±1,0	1,5±1,0	0,5±0,7	0,5±0,7
Боль в мышцах	1,8±1,1	2,1±1,0	0,5±0,7	0,3±0,6	0,0±0,2	0,0±0,0
Боль в суставах	1,5±1,2	1,7±1,2	0,5±0,7	0,3±0,5	0,0±0,2	0,0±0,2
Боль в глазных яблоках	1,4±1,1	1,5±1,2	0,3±0,8	0,2±0,5	0,0±0,2	0,0±0,0
Сонливость	1,6±1,0	1,7±1,2	1,0±0,8	0,9±1,0	0,4±0,6	0,2±0,5
Назальные симптомы	1,5±1,1	1,4±1,3	1,2±0,9	1,0±1,0	0,5±0,8	0,4±0,7
Чихание	1,2±1,0	1,3±1,1	0,6±0,8	0,6±0,8	0,2±0,5	0,1±0,4
Боль в горле	1,8±1,0	1,7±1,0	0,8±0,7	0,8±0,9	0,0±0,2	0,0±0,3
Кашель	1,7±1,1	1,2±1,0	1,4±1,0	1,1±1,2	0,5±0,7	0,5±0,8

Таблица 2. Доли пациентов (в %), у которых клинические проявления гриппа купировались на 3-и и 7-е сутки наблюдения

Симптом	3-и сутки		7-е сутки		СМН
	эргоферон (n=23)	осельтамивир (n=29)	эргоферон (n=23)	осельтамивир (n=29)	
Головная боль	58	71	100	93	$\chi^2=3,8; p=0,052$
Озноб	96	93	100	100	$\chi^2=0,9; p=0,352$
Слабость	42	46	96	89	$\chi^2=0,0; p=0,839$
Боль в мышцах	88	96	100	100	$\chi^2=0,0; p=0,839$
Боль в суставах	88	96	100	100	$\chi^2=0,1; p=0,809$
Боль в глазных яблоках	92	96	100	100	$\chi^2=0,0; p=0,939$
Сонливость	63	75	96	96	$\chi^2=0,2; p=0,698$
Назальные симптомы	71	71	100	96	$\chi^2=0,1; p=0,77$
Чихание	88	79	96	100	$\chi^2=0,1; p=0,741$
Боль в горле	83	82	100	100	$\chi^2=0,2; p=0,657$
Кашель	46	38	96	86	$\chi^2=0,1; p=0,787$

Таблица 3. Изменение суммарного балла опросника качества жизни в процессе лечения

Группа	День 1	День 7	Δ День 7 – День 1
Эргоферон (n=23)	9,3±2,2	5,4±1,2	-3,9±1,9
Осельтамивир (n=29)	9,1±2,8	5,4±0,9	-3,8±2,6

Примечание. Сравнение дельт по критерию Стьюдента не выявило достоверных различий между группами.

как и осельтамивира, удалось справиться с гриппозной инфекцией, что проявлялось в значительном улучшении (практическом отсутствии) клинической симптоматики. Следует отметить, что эффективность лечения осельтамивиром, полученная в нашем исследовании, была не хуже результатов, достигнутых в ходе ранее проведенных клинических исследований его эффективности и опубликованных в различных источниках [11–13]. На 7-е сутки наблюдения почти все 100% участников исследования были здоровы.

Улучшение клинической симптоматики сочеталось с положительной динамикой качества жизни пациентов, которую оценивали по данным опросника EQ5D (EUROQUAL; колебания от 15 до 5). Средний суммарный балл качества жизни у пациентов исследуемых групп был сопоставим исходно и в процессе наблюдения, отражая улучшение самочувствия пациентов по мере выздоровления от гриппа (табл. 3).

Наконец, анализ результатов лечения и наблюдения показал, что и в группе эргоферона, и в группе осельтамивира не было зарегистрировано ни одного случая ухудшения течения заболевания, в том числе ни у одного пациента не отмечено развития осложнений, требующих назначения антибиотиков или госпитализации.

В течение всего периода наблюдения не было выявлено ни одного нежелательного явления, имеющего достоверную связь с приемом исследуемых препаратов. Эргоферон не оказывал отрицательного влияния на витальные функции и физикальные данные. Лабораторный мониторинг биохимических маркеров, анализов крови и мочи показал, что применение эргоферона по лечебной схеме в течение 5 дней не приводило к каким-либо отклонениям от нормальных значений. В ходе исследования не было получено данных о взаимодействии эргоферона с другими препаратами, прини-

мавшимися пациентами в качестве сопутствующей терапии.

Обсуждение результатов

Результаты исследования свидетельствуют об эффективности и безопасности эргоферона в лечении гриппа. Приём препарата у большинства пациентов с давностью заболевания не более 48 часов приводил к нормализации повышенной температуры тела в первые двое суток от начала терапии. Клиническая эффективность эргоферона по результатам оценки температурной реакции была сопоставима с результатами применения осельтамивира. Более того, частотный анализ удельного веса пациентов с нормализацией температуры тела в процессе лечения в зависимости от вида терапии показал значимое превосходство эргоферона.

Эффект лечения проявлялся с первого дня, а к исходу третьих суток подавляющее большинство больных гриппом имели нормальную температуру тела. Приём эргоферона оказался максимально полезным для пациентов именно в первые два дня лечения, что проявлялось в сокращении продолжительности лихорадки и отсутствии необходимости назначения жаропонижающих препаратов. Длительность лихорадочного периода у пациентов, принимавших эргоферон, была сопоставимой с продолжительностью лихорадки у пациентов, получавших специфическую противогриппозную терапию осельтамивиром, а частота приёма жаропонижающих препаратов была даже ниже, чем в сравниваемой группе. Кроме того, эргоферон, также как и осельтамивир, приводил к быстрому купированию всех основных общеинтоксикационных симптомов, а также респираторных проявлений со стороны носа/горла/грудной клетки, что в итоге улучшало качество жизни пациентов. Результаты клинического исследования позволяют сделать заключение об эффективности эргоферона в лечении гриппа за счёт противовирусного действия препарата и оптимального влияния на разные звенья противовирусной защиты, включая систему интерферонов, антигенпрезентирующие и Th клетки.

Данные, полученные в ходе настоящего клинического исследования, согласуются с результатами ранее проведённых и опубликованных экспериментальных исследований [7, 14], доказывающих противовирусную эффективность анти-IFN γ (первого компонента эргоферона), связанную, очевидно, с супрессией ядерного фактора κ B (NF- κ B) — ключевого фактора в реализации гриппозной инфекции [14]. Показано, что применение анти-IFN γ у заражённых LD₅₀ вируса гриппа A(H1N1)2009 лабораторных животных приводило к подавлению репликации вируса в лёгочной ткани (снижению титра вируса гриппа), увеличению продолжительности жизни и снижению летальности. Противо-

вирусная активность анти-IFN γ в отношении пандемического вируса гриппа A(H1N1)2009 была сопоставима с осельтамивиром, а при совместном применении двух препаратов значимо повышалась эффективность терапии [7]. Экспериментальные исследования на модели гриппа A (A/H3N8 и 2 штамма A/H1N1), проведённые в компании APCis S. A. (Франция) в сотрудничестве с Институтом Пастера (Франция), также показали противовирусную эффективность анти-IFN γ , сопоставимую с эффективностью осельтамивира (данные готовятся к публикации).

Кроме того, в ходе клинических и экспериментальных исследований доказано, что анти-IFN γ повышает экспрессию IFN- γ , IFN- α/β и сопряжённых с ними интерлейкинов (IL-2, IL-4, IL-10 и др.), улучшает лиганд-рецепторное взаимодействие IFN, нормализует концентрацию и функциональную активность естественных антител к IFN- γ , что обуславливает эффективную противовирусную защиту, а также оказывает протективное влияние на эпителий респираторного тракта и снижает выраженность воспаления [16].

Молекулярной мишенью анти-CD4 (второго компонента эргоферона) является CD4-рецептор T-клеточного рецептора, представленный на T-хелперах, моноцитах, макрофагах, дендритных клетках. Известно, что различные факторы могут оказывать негативное воздействие на презентацию вирусного антигена CD4+ клетками, что в итоге снижает эффективность противовирусного ответа. Модулирующее влияние анти-CD4 на функциональную активность CD4+ клеток, обеспечивая «полноценную» презентацию антигена, эффективно противодействует вирулентной гриппозной инфекции, начиная с самых ранних этапов её развития. Кроме того, повышая функциональную активность CD4+ T-лимфоцитов, анти-CD4 препятствует репликации вируса и способствует высокой скорости его клиренса [9, 10, 17]. Таким образом, совместное применение двух компонентов эргоферона (анти-IFN γ +анти-CD4) приводит к подавлению репликации вируса и формированию адекватного противовирусного ответа, что реализуется в быстром купировании лихорадки — основного клинического маркера вирусемии при гриппе, а также других клинических симптомов. Противовирусная и противовоспалительная эффективность анти-IFN γ +анти-CD4 дополняется влиянием анти-H на гистамин-опосредованные механизмы инфекционного воспаления, что проявляется в активном разрешении респираторных симптомов вирусной инфекции.

Лечение эргофероном предупреждало развитие бактериальных осложнений, требующих применения антибиотиков. В ходе исследования был подтверждён высокий уровень безопасности препарата; не было получено данных о взаимодейст-

вии эргоферона с лекарственными средствами, которые пациенты получали в качестве сопутствующей терапии.

Заключение

Таким образом, результаты исследования показали эффективность эргоферона в лечении гриппа у взрослых пациентов при назначении его по лечебной схеме в течение пяти дней. Действие препарата проявляется быстрой нормализацией повышенной температуры тела у большинства пациентов уже на вторые сутки. Эргоферон значительно снижает необходимость назначения жаропонижающих средств, начиная с первого дня ле-

чения. Приём эргоферона эффективно влияет на степень тяжести и длительность течения общинтоксикационных и респираторных симптомов гриппа. Наши данные свидетельствуют, что по клинической эффективности эргоферон сопоставим с осельтамивиром. Авторы отдают себе отчёт в том, что исследование имеет определённые ограничения, прежде всего по объёму выборки, чтобы делать окончательные выводы. Тем не менее, будучи выполненной по принципам медицины, основанной на доказательствах, данная работа может претендовать на начало нового направления в такой важной области, как лечение гриппозной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.who.int/influenza/>
2. Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // Centers for Disease Control and Prevention (CDC), U. S. Department of Health and Human Services, Atlanta. Recommendations and Reports. 2011; 60: 1.
3. Influenza Antiviral Medications: A Summary for Clinicians, 2011—2012 // Centers for Disease Control and Prevention (CDC), U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta / August 30, 2011.
4. Каверин Н. В. Пандемии гриппа в истории человечества: <http://polit.ru/article/2011/02/07/pandemia/>
5. Энштейн О. И. Релиз-активность — от феномена до создания новых лекарственных средств. Бюлл экспер биол мед 2012; 157: 7: 62—67.
6. Tarasov S., Dugina Y., Sergeeva S., Epstein O. Oral antibody to interferon gamma in ultra low doses: clinical efficacy and interferon stimulation in patients with upper respiratory viral infections. *Fundament Clin Pharmacol* 2008; 22: 2: 37—37.
7. Tarasov S. A., Zarubaev V. V., Gorbunov E. A. Activity of ultra-low doses of antibodies to gamma-interferon against lethal influenza A(H1N1)2009 virus infection in mice. *Antiviral Res* 2012; 93 (2): 219—224.
8. Vasil'ev A. N., Sergeeva S. A., Kachanova M. V. Use of ultralow doses of antibodies to gamma-interferon in the treatment and prophylaxis of viral infections. *Antibiot khimioter* 2008; 53: 32—35.
9. Baccam P., Beauchemin C., Macken C. A., Hayden F. G., Perelson A. S. Kinetics of influenza A virus infection in humans. *J Virol* 2006; 80: 7590—7599.
10. Ha Youn Lee, David J. Topham, Sung Yong Park et al. Simulation and prediction of the adaptive immune response to influenza A virus infection. *J Virology Inlu* 2009; 7151—7165.
11. Dutkowski R. Oseltamivir in seasonal influenza: cumulative experience in low- and high-risk patients. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 2: ii11—24.
12. Jefferson T., Demicheli V., Deeks J., Rivetti D. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD001265.
13. Jefferson T., Jones M., Doshi P. et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: a Cochrane review. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Feb 17; 2: CD001265.
14. Shishkina L. N., Skarnovich M. O., Kabanov A. S. et al. Antiviral activity of anaferon (pediatric formulation) in mice infected with pandemic influenza virus A(H1N1/09). *Bull Exp Biol Med* 2010; 149, 612—614.
15. Ludwig S. Targeting cell signalling pathways to fight the flu: towards a paradigm change in anti-influenza therapy. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 1: 1—4.
16. Sanders C. J., Doherty P. C., Thomas P. G. Respiratory epithelial cells in innate immunity to influenza virus infection. *Cell Tissue Res* 2011; 343: 13—21.
17. To K., Hung I. F., Li I. W. et al. Delayed clearance of viral load, marked cytokine activation in severe cases of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 850—859.