

Лечение острых респираторных вирусных инфекций: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования

В.В.Рафальский^{1,2}, Р.Ф.Хамитов³, Т.И.Мартыненко^{4,5}, М.В.Черногорова^{6,7},
И.С.Седавных⁸, А.М.Гофман⁹, Ю.В.Дроздова¹⁰, С.Б.Ерофеева^{11,12}, В.Б.Шуныхов¹³

¹Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Калининград, Российская Федерация;

²Институт клинической фармакологии, Смоленск, Российская Федерация;

³Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация;

⁴Городская больница №5, Барнаул, Российская Федерация;

⁵Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Российская Федерация;

⁶Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского, Москва, Российская Федерация;

⁷Подольская городская клиническая больница №3, Подольск, Российская Федерация;

⁸Городская поликлиника №51, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

⁹Центральная клиническая больница Российской академии наук, Москва, Российская Федерация;

¹⁰Городская поликлиника №34, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

¹¹Красногорская городская больница №1, Красногорск, Российская Федерация;

¹²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Москва, Российская Федерация;

¹³«Клиническая больница «РЖД-медицина» города Санкт-Петербург», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Проведено многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование для получения дополнительных данных по эффективности и безопасности применения Анаферона для лечения острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в период подъема сезонной заболеваемости (РКИ МЗ РФ №356 от 24.07.2018; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03707912).

Пациенты и методы. С октября 2018 г. по март 2019 г. включено 204 пациента от 18 до 70 лет с симптомами ОРВИ в первые сутки от начала заболевания. Пациенты рандомизированы в 2 группы: 104 человека получали Анаферон по схеме: внутрь, на один прием – 1 таблетку (держать во рту до полного растворения – вне приема пищи), в первые 2 ч – каждые 30 мин, затем в течение первых суток осуществляют еще 3 приема через равные промежутки времени, со вторых по пятые сутки – по 1 таблетке 3 раза в день; 100 человек получали плацебо по схеме Анаферона. Первичная конечная точка – время до разрешения симптомов клинически диагностированной и/или ПЦР (полимеразная цепная реакция)-подтвержденной ОРВИ. Дополнительные критерии эффективности: время до разрешения симптомов ПЦР-подтвержденной ОРВИ; доли пациентов с разрешением симптомов клинически диагностированной и/или ПЦР-подтвержденной ОРВИ и отдельно – ПЦР-подтвержденной ОРВИ; тяжесть течения клинически диагностированной и/или ПЦР-подтвержденной ОРВИ (по результатам «площади под кривой» для суммарного индекса тяжести); число приемов жаропонижающих препаратов по показаниям на 1–3-й дни лечения по данным дневника пациента; доля пациентов, которым потребовалось назначение антибиотика в течение 4–7 дней наблюдения. Для оценки безопасности анализировали наличие и характер нежелательных явлений (НЯ), их степень тяжести, связь с приемом препарата, исход. Статистическая обработка данных проводилась с использованием расчета точного критерия Фишера, критерия χ^2 в модификации Кохрана–Мантеля–Хензеля; критерия Вилкоксона и дисперсионного анализа для повторных измерений (Repeated Measures ANOVA, PROC MIXED).

Результаты. В Intention-to-treat (ITT) и Per Protocol [PP] анализ эффективности вошли данные 203 [188] пациентов: 103 [95] человека – группа Анаферона и 100 [93] человек – группа плацебо. Время до разрешения всех симптомов ОРВИ у всех пациентов на фоне лечения Анафероном было значимо меньше, чем в группе плацебо-терапии – $4,1 \pm 1,6$ сут против $4,5 \pm 1,5$ сут ($p = 0,032$). У пациентов с ПЦР-подтвержденной ОРВИ прием Анаферона сокращает длительность заболевания в среднем на сутки – $3,6 \pm 1,5$ сут против $4,6 \pm 1,5$ сут в группе плацебо ($p = 0,007$). Доля пациентов с разрешением симптомов клинически диагностированной и/или ПЦР-подтвержденной ОРВИ значимо

Для корреспонденции:

Рафальский Владимир Витальевич, доктор медицинских наук, профессор, директор центра клинических исследований ФГАОУ ВО «Балтийского федерального университета им. Иммануила Канта», директор АНО Институт клинической фармакологии

Адрес: 236016, Калининград, ул. А. Невского, 14

E-mail: v.rafalskiy@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-2503-9580

Статья поступила 13.08.2020 г., принята к печати 28.09.2020 г.

For correspondence:

Vladimir V. Rafalsky, MD, PhD, DSc, Professor, Director of the Clinical Research Center of the Immanuel Kant Baltic Federal University, Director of Institute of Clinical Pharmacology

Address: 14 A. Nevsky str., Kaliningrad, 236016, Russian Federation

E-mail: v.rafalskiy@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-2503-9580

The article was received 13.08.2020, accepted for publication 28.09.2020

больше по сравнению с плацебо-терапией ($p = 0,0012$). При ПЦР-верифицированной ОРВИ лечение Анафероном на 4-й день приводит к выздоровлению в 2 раза большей доли пациентов – 53,7% против 26,3% пациентов в группе плацебо, на 6-й день – 70,7% против 36,8%, соответственно. Сокращение длительности ОРВИ и увеличение доли пациентов с выздоровлением отмечается на фоне сопоставимой потребности в жаропонижающих препаратах на 1–3-й дни лечения и в антибиотикотерапии. Частота НЯ в группах Анаферона и плацебо не отличалась. Не зарегистрировано ни одного НЯ с достоверной связью с препаратом.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют об эффективности и безопасности Анаферона в лечении ОРВИ. Наилучшие результаты получены у пациентов с ПЦР-верифицированным диагнозом, что может объясняться вовлечением системы интерферонов в реализацию механизма действия препарата. Результаты РКИ подтверждают данные предыдущих исследований и многолетний клинический опыт применения Анаферона.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, ОРВИ, лечение, эффективная терапия, плацебо-контролируемое исследование, Анаферон, рандомизированное клиническое исследование, комплексная терапия, эффективность, безопасность

Для цитирования: Рафальский В.В., Хамитов Р.Ф., Мартыненко Т.И., Черногорова М.В., Седавных И.С., Гофман А.М., Дроздова Ю.В., Ерофеева С.Б., Шуньков В.Б. Лечение острых респираторных вирусных инфекций: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. *Инфекционные болезни.* 2020; 18(3): 178–189. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-178-189

Treatment of acute respiratory viral infections: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial

V.V.Rafalsky^{1,2}, R.F.Khamitov³, T.I.Martynenko^{4,5}, M.V.Chernogorova^{6,7},
I.S.Sedavnykh⁸, A.M.Gofman⁹, Yu.V.Drozdova¹⁰, S.B.Erofeeva^{11,12}, V.B.Shun'kov¹³

¹Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation;

²Institute of Clinical Pharmacology, Smolensk, Russian Federation;

³Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation;

⁴City Hospital No 5, Barnaul, Russian Federation;

⁵Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation;

⁶M.F.Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation;

⁷Podolsk Clinical Hospital No 3, Podolsk, Russian Federation;

⁸City Polyclinic No 51, Saint Petersburg, Russian Federation;

⁹Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation;

¹⁰City Polyclinic No 34, Saint Petersburg, Russian Federation;

¹¹Krasnogorsk Hospital No 1, Krasnogorsk, Russian Federation;

¹²N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation;

¹³«Russian Railways Clinical Hospital in Saint Petersburg», Saint Petersburg, Russian Federation

This multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical trial was conducted to obtain additional data on the efficacy and safety of Anaferon for the treatment of acute respiratory viral infections (ARVI) during seasonal increase in their incidence (RCT of the Ministry of Health of Russia No 356 dated 24.07.2018; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03707912).

Patients and methods. Between October 2018 and March 2019, a total of 204 patients aged 18 to 70 years with ARVI symptoms were included in this study within the first 24 hours of symptom onset. Patients were randomized into 2 groups: 104 individuals received oral Anaferon (should be kept in the mouth until completely dissolved and without food) according to the following scheme: 1 tablet every 30 minutes during the first 2 hours; then 3 more doses at regular intervals during the first day; then 1 tablet 3 times a day on days 2–5; 100 individuals received placebo according to the same scheme. The primary endpoint was time to resolution of symptoms of clinically diagnosed and/or PCR (polymerase chain reaction) – confirmed ARVI. Additional endpoints included: time to resolution of symptoms of ARVI confirmed by PCR; proportion of patients with resolution of symptoms of clinically diagnosed and/or PCR-confirmed ARVI and separately PCR-confirmed ARVI; severity of clinically diagnosed and/or PCR-confirmed ARVI (assessed by 'area under the curve' for the total severity index); the number of antipyretic doses taken according to indications on days 1–3 of treatment (checked in the patient's diary); proportion of patients who required antibiotic treatment on days 4–7 of follow-up. To assess safety, we analyzed the incidence and type of adverse events (AEs), their severity, association with drug use, and treatment outcome. The following statistical methods were used: Fisher's exact test, Cochran–Mantel–Haenszel test, Wilcoxon test, and repeated measures ANOVA, PROC MIXED.

Results. A total of 203 patients were included in the intention-to-treat (ITT) and per protocol (PP) analysis: 103 [95] individuals in the Anaferon arm and 100 [93] individuals in the Placebo arm. Patients receiving Anaferon had significantly shorter time to resolution of all ARVI symptoms than patients receiving placebo: 4.1 ± 1.6 days vs 4.5 ± 1.5 days ($p = 0.032$). The disease was on average 1 day shorter in patients from the experimental group compared to controls: 3.6 ± 1.5 days vs 4.6 ± 1.5 days ($p = 0.007$). The proportion of patients who had resolution of symptoms of clinically diagnosed and/or PCR-confirmed ARVI was significantly higher in the Anaferon arm compared to Placebo arm ($p = 0.0012$). Among patients with PCR-verified ARVI, treatment with Anaferon resulted in twice as frequent recovery as in the control group on day 4 (53.7% vs 26.3%) and day 7 (70.7% vs 36.8%). In the Anaferon arm, we observed shorter disease duration and higher proportion of patients recovered compared to the Placebo arm; however, patients in both groups had a similar need for antipyretic drugs on days 1–3 of treatment, as well as for antibiotic therapy. The incidence of AEs in the Anaferon and Placebo groups did not vary significantly. No AEs with a reliable association with Anaferon were registered.

Conclusion. Our findings suggest high efficacy and safety of Anaferon in patients with ARVI. The best results were obtained in patients with PCR-verified diagnosis, which can be attributed to the involvement of the interferon system in the action of the drug. The results of this RCT confirm the data obtained in previous studies and long-term clinical experience of using Anaferon.

Key words: acute respiratory viral infections, ARVI, treatment, effective therapy, placebo-controlled study, Anaferon, randomized clinical trial, comprehensive therapy, efficacy, safety

For citation: Rafalsky V.V., Khamitov R.F., Martynenko T.I., Chernogorova M.V., Sedavnykh I.S., Gofman A.M., Drozdova Yu.V., Erofeeva S.B., Shunkov V.B. Treatment of acute respiratory viral infections: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2020; 18(3): 178–189. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-178-189

На протяжении многих лет острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) лидируют в структуре общей заболеваемости в Российской Федерации (РФ). Их доля среди всех инфекционных и паразитарных болезней занимает более 90% [1]. ОРВИ представляют существенное бремя для общества как основная причина временной нетрудоспособности. Согласно данным статистических исследований, ОРВИ в нашей стране являются причиной до 74% всех случаев временной нетрудоспособности при средней продолжительности каждого эпизода более 7 дней [2]. ОРВИ – фактор декомпенсации ряда хронических заболеваний, причем не только органов дыхания. Например, до 5,7% случаев инфаркта миокарда (ИМ) и острого нарушения мозгового кровообращения могут быть напрямую ассоциированы с ОРВИ, а частота случаев адено-, риновирусной и респираторно-синцитиальной инфекции положительно коррелирует с частотой ИМ у пациентов в возрасте от 65 до 74 лет [3]. Следует заметить, что с возрастом, в связи с мультиморбидностью и инволютивными изменениями иммунной системы, повышается риск возникновения осложнений ОРВИ. Помимо пожилых, к группе риска осложнений ОРВИ также относятся пациенты с хроническими заболеваниями органов дыхания. Известно, что хроническое воспаление дыхательных путей и нарушения респираторного микробиома способствуют снижению местного и системного иммунитета [4, 5]. Таким образом, медико-социальная значимость ОРВИ определяет необходимость усилий со стороны врача для их максимально возможного контроля, в том числе с помощью лекарственной терапии.

До сих пор, несмотря на достижения фундаментальной и клинической медицины, проблема выбора противовирусного препарата для лечения ОРВИ не решена. Специфическая противовирусная терапия ограничена только противогриппозными средствами [6]. Отсутствие препаратов прямого противовирусного действия в отношении других возбудителей ОРВИ обуславливает постоянный поиск наиболее эффективных лекарственных средств. В связи с этим обращает на себя внимание отечественный лекарственный препарат с иммуноопосредованным противовирусным действием – Анаферон.

Препарат Анаферон производится ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» и широко используется врачами в комплексной терапии ОРВИ более 15 лет. Действующее вещество препарата – технологически обработанные аффинно очищенные антитела к интерферону- γ в высоких разведениях [7]. В основе иммуотропного действия Анаферона – влияние на систему интерферонов и функционально сопря-

женных с ней цитокинов [7, 8]. При вирусной агрессии Анаферон оказывает активирующее действие на естественные факторы клеточного и гуморального иммунного ответа, что позволяет снижать концентрацию вируса в пораженных тканях [7, 9]. В ходе проведенных ранее клинических исследований эффективности Анаферона установлено, что его применение в комплексной терапии ОРВИ способствует уменьшению продолжительности основных симптомов заболевания в 1,5 раза и более, в том числе и в случае отягощенного кардиологического и респираторного анамнеза [10–13]. Перечисленные факторы обусловили значимость проведения нового клинического исследования эффективности и безопасности Анаферона при ОРВИ в соответствии с современными требованиями доказательной медицины.

В 2019 г. завершено многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование (РКИ) эффективности и безопасности Анаферона в лечении ОРВИ – ММН-АН-005. Исследование проведено на основании разрешения Министерства здравоохранения (МЗ) РФ №356 от 24.07.2018 и получило одобрение Совета по этике при МЗ РФ (протокол №172 от 26.06.2018) [14, 15]. РКИ ММН-АН-005 также было зарегистрировано в базе Национальной медицинской библиотеки США – ClinicalTrials.gov ID: NCT03707912 [16].

Цель исследования – получить дополнительные данные по эффективности и безопасности препарата Анаферон в лечении ОРВИ.

Пациенты и методы

Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ IV фазы проводилось на территории РФ в 19 исследовательских центрах на протяжении 5 мес. в период сезонной заболеваемости ОРВИ – с октября 2018 г. по март 2019 г. В ходе РКИ исследователи руководствовались Правилами надлежащей клинической практики, утвержденными приказом МЗ РФ от 1 апреля 2016 г. №200н, правилами ICH (International Council for Harmonisation – Международный совет по гармонизации), а также Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. До включения в РКИ пациенты были ознакомлены с информацией об исследовании и подписывали форму информированного согласия на участие в нем.

В исследование было включено 204 амбулаторных пациента в возрасте от 18 до 70 лет, обратившихся к врачу с клиническими проявлениями ОРВИ в течение первых суток

от начала заболевания. Для оценки выраженности/тяжести симптомов ОРВИ использовалась балльная шкала. Она включала три группы симптомов: общие (головная боль, озноб, потливость, слабость, мышечная боль, сонливость), связанные с носом (выделения из носа, заложенность носа/затрудненное носовое дыхание, чихание), связанные с горлом и грудной клеткой (боль в горле, хрипота/охриплость голоса, кашель, боль/тяжесть в груди). Выраженность симптомов оценивалась следующим образом: 0 баллов – отсутствие симптома, 1 балл – легкая выраженность симптома; 2 балла – умеренная; 3 балла – тяжелая степень выраженности симптома. Диагноз ОРВИ как критерий включения пациента в РКИ предполагал обязательное наличие по данным врачебного осмотра типичных симптомов – аксиллярной температуры не менее 37,8°C на момент осмотра при суммарной выраженности общих симптомов ≥ 4 баллов, симптомов со стороны носа, горла и грудной клетки ≥ 2 баллов. Время начала ОРВИ определялось как время манифестации лихорадки, или повышения температуры тела $\geq 37,4^\circ\text{C}$ для аксиллярной, $\geq 37,6^\circ\text{C}$ для оральной и тимпанальной, $\geq 38,0^\circ\text{C}$ для ректальной температуры. Еще одним критерием включения пациента в исследование было его согласие использовать надежный метод контрацепции.

Помимо клинической диагностики ОРВИ до начала терапии всем пациентам проводилась детекция возбудителя в назофарингеальном мазке с помощью ПЦР-диагностики (ПЦР – полимеразная цепная реакция) – RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction – ПЦР с обратной транскрипцией) в реальном времени. ПЦР-диагностика осуществлялась с использованием комплекта реагентов «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL», позволяющего верифицировать следующих возбудителей: Influenza A virus, Influenza B virus, Influenza A (H1N1)pdm, подобный A/California/4/2009; Human metapneumovirus, Human respiratory syncytial virus; Human rhinovirus; Human adenovirus; Human bocavirus; Human parainfluenza virus 1, 2, 3, 4; Human coronavirus OC43, 229E, HKU1, NL63. Для анализа были пригодны образцы от 189 участников – у 94 человек в группе Анаферона и у 95 – в группе плацебо; 15 образцов по техническим причинам не подлежали анализу.

Критериями невключения в исследования стали: подозрение на пневмонию, бактериальную инфекцию (в том числе средний отит, синусит, инфекцию мочевых путей, менингит, сепсис и др.), требующую назначения антибактериальных препаратов (АБП) с первого дня заболевания; подозрение на начальные проявления заболеваний, имеющих в дебюте сходную с ОРВИ симптоматику (другие инфекционные заболевания, гриппоподобный синдром в дебюте системных заболеваний соединительной ткани и другой патологии); клинические симптомы тяжелого гриппа/ОРВИ, требующие госпитализации (критерии по ВОЗ, 2011; CDC, 2018: крайняя степень выраженности интоксикационного синдрома (токсический шок III, резкое нарушение общего состояния, снижение активности либо резкая слабость вплоть до полной адинамии, выраженная тахи-/брадикардия, тахипноэ, гипо- или гипервентиляция, нарушение микроциркуляции, периферический цианоз, замедление наполнения капилляров ногтевого ложа, непрекра-

щающаяся рвота, признаки дегидратации, снижение диуреза / анурия, судороги, симптомы менингизма), геморрагический синдром (носовые кровотечения, петехии на коже и слизистых), гемодинамическая нестабильность, выраженные обструктивные нарушения (стенозирующий ларинготрахеит, синдром бронхиальной обструкции), острая дыхательная недостаточность, первичная и вторичная пневмония; наличие в анамнезе первичного и вторичного иммунодефицита; онкологического заболевания или подозрения на него; обострение или декомпенсация хронических заболеваний, влияющих на возможность пациента участвовать в клиническом исследовании; нарушенная толерантность к глюкозе, сахарный диабет; синдром мальабсорбции, включая врожденную или приобретенную лактазную или другую дисахаридазную недостаточность, галактоземия; наличие аллергии / повышенной чувствительности к любому компоненту лекарственных препаратов, используемых в лечении; употребление наркотиков, алкоголя более 2 алкогольных единиц в сутки, психические заболевания. Критериями невключения также были беременность, кормление грудью и роды менее чем за 3 мес. до включения в исследование; нежелание использовать контрацепцию во время исследования. В РКИ не включались пациенты, принимавшие запрещенные препараты за 2 нед. до включения в исследование и в ходе его проведения – другие противовирусные препараты, кроме Анаферона; противомикробные препараты и антисептики для местного лечения заболеваний полости рта; препараты для лечения заболеваний горла; иммуностимуляторы (в т.ч. индукторы интерферона; интерфероны; бактериальные иммуномодуляторы; пидотимод/имунорикс; интерлейкины; синтетические иммуностимуляторы; препараты, содержащие гормоны вилочковой железы); нестероидные противовоспалительные средства, за исключением ибупрофена; анальгетики и антипиретики; препараты комбинированного состава для симптоматической терапии острых респираторных заболеваний; гомеопатические препараты; биологически активные добавки; глюкокортикостероиды для системного применения (пероральные и внутривенные); иммунодепрессанты; противоопухолевые препараты, включая гормональные; иммунные сыворотки и иммуноглобулины; вакцины; препараты, при применении которых у пациента ранее отмечались аллергические реакции. Допускался однократный прием запрещенных препаратов, кроме глюкокортикостероидов для системного применения (пероральных и внутривенных); иммунодепрессантов; противоопухолевых препаратов, включая гормональные; иммунных сывороток, иммуноглобулинов и вакцин, до включения пациента в исследование, если между приемом препаратов и рандомизацией прошло более 12 ч. В ходе исследования разрешался прием препаратов для симптоматической терапии и лечения сопутствующих заболеваний за исключением запрещенных в РКИ препаратов, перечисленных выше. В исследование не включались пациенты, которые с точки зрения исследователя не могли выполнять требования по наблюдению в ходе РКИ или соблюдать порядок приема исследуемых препаратов; принимавшие участие в других клинических исследованиях в течение 3 мес. перед вклю-

Таблица. Расписание Визитов исследования
Table. Schedule of visits

Визит 1 (День 1) / Visit 1 (Day 1)	<ul style="list-style-type: none"> • Скрининг / Screening • Взятие мазков из носа и ротоглотки с последующей детекцией вирусных антигенов методом ПЦР / Collection of nasal and oropharyngeal swabs with subsequent detection of viral DNA/RNA using PCR • Рандомизация / Randomization • Начало терапии / Treatment initiation
Визит 2 (День 5) / Visit 2 (Day 5)	<ul style="list-style-type: none"> • Объективный осмотр / Objective examination • Контроль назначенной и сопутствующей терапии / Monitoring of treatment and concomitant therapy • Оценка безопасности проводимого лечения / Evaluation of treatment safety • Проверка дневника пациента / Checking of the patient's diary
Визит 3 (День 7) / Visit 3 (Day 7)	<ul style="list-style-type: none"> • Оценка комплаентности / Evaluation of compliance • Завершение участия в исследовании / Completion of participation in the study

чением в данное РКИ; относящиеся к исследовательскому персоналу центра или ближайшие родственники исследователя (супруг/супруга, родители, дети или братья/сестры, независимо от того, являются ли они родными или приемными); работающие в компании ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» или их ближайшие родственники.

Первичным критерием эффективности (конечной точкой) в исследовании было выбрано время до разрешения симптомов клинически диагностированной и/или ПЦР-подтвержденной ОРВИ. Критериями разрешения симптомов ОРВИ были температура $\leq 37,3^{\circ}\text{C}$ в течение 24 ч без последующего повышения в течение периода наблюдения и отсутствие/наличие общих симптомов ОРВИ выраженностью ≤ 2 баллов по данным дневника пациента.

В качестве дополнительных (вторичных) критериев эффективности оценивались:

- время до разрешения симптомов ПЦР-подтвержденной ОРВИ;
- доля пациентов с разрешением симптомов клинически диагностированной и/или ПЦР-подтвержденной ОРВИ;
- доля пациентов с разрешением симптомов ПЦР-подтвержденной ОРВИ;
- тяжесть течения клинически диагностированной и/или ПЦР-подтвержденной ОРВИ (по результатам «площади под кривой» – AUC, Area Under the Curve) для суммарного индекса тяжести с 1-го по 6-й дни наблюдения, рассчитанного на основании выраженности каждого из симптомов ОРВИ в баллах. При этом абсолютные значения температуры тела также переводились в баллы: $\leq 37,3^{\circ}\text{C}$ – 0 баллов; $37,4\text{--}38,0^{\circ}\text{C}$ – 1 балл; $38,1\text{--}39,0^{\circ}\text{C}$ – 2 балла; $\geq 39,1^{\circ}\text{C}$ – 3 балла;
- число приемов жаропонижающего препарата по показаниям на 1–3-й дни лечения по данным дневника пациента;
- доля пациентов, которым потребовалось назначение антибиотика в течение 4–7 дней наблюдения.

Оценка безопасности проводилась по наличию и характеру нежелательных явлений (НЯ) в период терапии, их интенсивности (степени тяжести), связи с приемом препарата, исходом. Также учитывалась динамика жизненно важных показателей, включая частоту сердечных сокращений (ЧСС), частоту дыхательных движений (ЧДД), систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД).

Дизайн исследования – многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ в параллельных группах. Общая продолжительность участия пациента в исследовании составляла 7 ± 1 сут и включала период лечения и наблюдения. В первые сутки проводился скрининг и рандомизация, лечение – 1–5 сут, наблюдение по окончании лечения – до двух суток.

Всего в процессе лечения и наблюдения пациенты нанесли врачу (либо врач – пациенту) 3 Визита (таблица).

После подписания информационного листка пациента и формы информированного согласия на участие в клиническом исследовании проводились сбор анамнеза, термометрия, объективный осмотр, оценивалась тяжесть симптомов ОРВИ, регистрировалась сопутствующая терапия. При соответствии критериям включения и отсутствии критериев невключения на Визите 1 (День 1) пациент включался в исследование и рандомизировался с помощью интерактивной голосовой системы с веб-доступом (ИГС/IVWRS) в соотношении 1:1 в одну из двух групп. Пациенты первой группы принимали Анаферон по схеме: внутрь, на один прием – 1 таблетку (держать во рту до полного растворения, вне приема пищи), в первые 2 ч – каждые 30 мин, затем в течение первых суток еще 3 приема через равные промежутки времени, со вторых по пятые сутки – по 1 таблетке 3 раза в день. Пациенты второй группы принимали плацебо по схеме приема Анаферона. Продолжительность терапии составила 5 дней. При необходимости пациенты каждой группы получали симптоматическую терапию согласно принятым стандартам лечения. В качестве симптоматической жаропонижающей терапии пациентам на Визите 1 вместе с исследуемым препаратом / плацебо выдавался врачом предоставленный спонсором ибупрофен (Нурофен®). Показаниями для назначения жаропонижающего препарата было повышение температуры тела выше 39°C у больных без осложнений и сопутствующих заболеваний и выше 38°C у больных с сопутствующими заболеваниями (застойная сердечная недостаточность, болезни печени, почек, судорожный синдром в анамнезе).

В течение всего периода участия в РКИ пациент вел дневник (бумажный или электронный), в котором ежедневно утром и вечером отмечал значения аксиллярной температуры тела (измеренной классическим термометром без ртути Geratherm Classic) и симптомы заболевания (по шкале «Тяжесть симптомов заболевания»). Если пациент самостоятельно принимал жаропонижающее без рекомендации врача и при отсутствии показаний, в дневнике фиксировались значения термометрии перед приемом препарата, его название и доза. Кроме того, в дневнике регистрировалось любое возможное ухудшение состояния пациента. На Визите 1 врач-исследователь проводил инструктаж пациента по заполнению дневника; первые отметки тяжести симптомов ОРВИ и температуры тела в дневнике врач делал совместно с пациентом.

Статистическая методология

Обработка данных и все статистические расчеты производились с использованием статистического пакета SAS-9.4.

Оценка размера выборки для анализа эффективности учитывала следующие правила и допущения: мощность ста-

статистических критериев равна 80% (вероятность не пропустить реально существующий эффект равна 0,8); вероятность ошибки первого рода менее 5% (вероятность принятия ошибочного решения о наличии эффекта менее 0,05); общий уровень ошибки первого рода распределен между первичным и вторичным критериями: 0,04 для первичного и 0,01 для вторичного; используемые статистические критерии являются двусторонними. Расчет размера выборки проведен исходя из предположения, что время до разрешения симптомов в группе Анаферона равно 5,18 дня, время до разрешения симптомов в группе Плацебо равно 5,84 дня. С учетом выбывания не менее 30% пациентов в процессе скрининга, а также в ходе исследования по различным причинам, запланировано включение 204 пациентов в две группы.

Для обработки данных применялись стандартные методы частотного анализа: точный критерий Фишера и модификация Кохрана–Мантеля–Хензеля (Cochran–Mantel–Haenszel, CMH) критерия χ^2 для множественных сравнений (CMH χ^2); анализ непрерывных переменных осуществлялся с использованием непараметрического критерия Вилкоксона, так как по результатам проверки на нормальность с помощью критерия Шапиро–Уилка все анализируемые показатели были распределены ненормально; многофакторный анализ непрерывных и полиномиальных переменных проводился с помощью дисперсионного анализа для повторных измерений (Repeated Measures ANOVA, PROC MIXED).

Оценка безопасности проводилась на основании данных всех включенных и рандомизированных пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата / плацебо.

Движение пациентов в ходе исследования

Всего в исследование было включено 204 пациента (Total set), которые были рандомизированы в две группы: 104 – в группу Анаферона и 100 – в группу плацебо. Данная выборка использовалась для оценки безопасности исследуемой терапии (Safety population, $n = 204$). В ITT (Intention-to-treat)-анализ эффективности вошли данные 203 пациентов ($n = 103$ – группа Анаферона; $n = 100$ – группа плацебо), в PP (Per Protocol)-анализ – данные 188 пациентов ($n = 95$ – группа Анаферона; $n = 93$ – группа плацебо). Далее представлены результаты по оценке эффективности терапии, полученные в ходе проведения ITT-анализа, поскольку данные PP-анализа были сходными.

В РКИ были использованы следующие критерии исключения: пациент не прошел процедуру скрининга; невозможность или отказ пациента следовать требованиям протокола; отклонение от графика Визитов 2 и 3 более чем на 1 день; необходимость назначения пациенту препаратов, недопустимых к применению в рамках данного исследования; возникновение НЯ, требующего отмены препарата; желание пациента досрочно завершить исследование по причине неэффективности терапии или любой иной причине; беременность; случаи, не оговоренные протоколом, когда исследователь считал, что дальнейшее участие испытуемого в исследовании наносит ему вред; ошибочное включение не подходящего для участия в исследовании пациента.

Схема движения пациентов в процессе клинического исследования представлена на рис. 1.

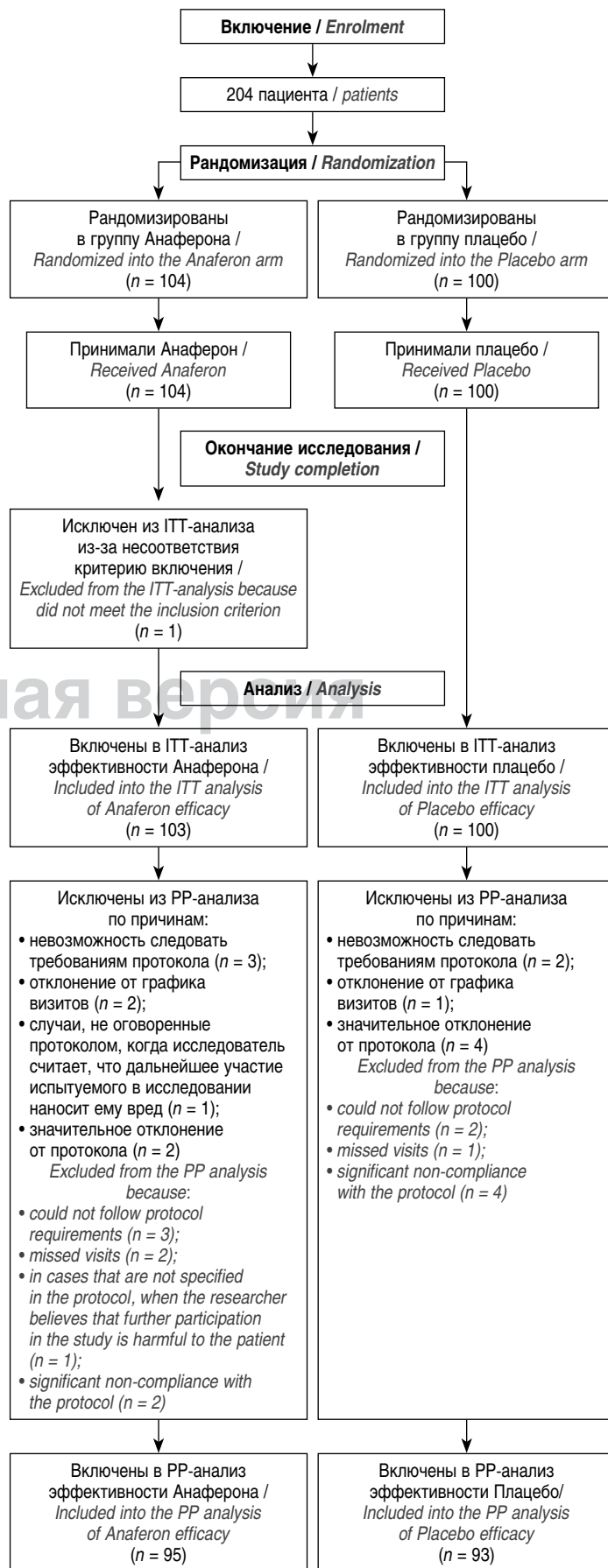


Рис. 1. Движение пациентов в ходе исследования.
 Fig. 1. Patient flow diagram.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты клинико-демографического анализа данных пациентов

Средний возраст всех включенных и рандомизированных пациентов ($n = 204$) составил $38,4 \pm 12,7$ года, диапазон возрастных колебаний – от 18 до 68 лет. Мужчин было 31,9%, женщин – 68,1%. Средний возраст пациентов, данные которых вошли в ИТТ-анализ, в группе Анаферона составил $39,1 \pm 13,4$ года, в группе плацебо – $37,8 \pm 11,9$ года. Мужчин – 31,5%, женщин – 68,5%. Обе группы не различались возрастно-половому составу ($p = 0,71$; $p = 0,18$, соответственно).

Частота детекции различных респираторных вирусов в назофарингеальных образцах пациентов не имела различий в группах Анаферона и плацебо (CMH value = 0,71; $p = 0,40$). Вирусы гриппа определялись у 14,9% пациентов в группе Анаферона и у 8,3% – в группе плацебо: вирус гриппа А (Influenza A virus) обнаружен у 8,5 и 6,3% пациентов соответственно, комбинация двух штаммов вируса гриппа (Influenza A virus + Influenza A (H1N1)pdm, подобный A/California/4/2009) выявлена в 5,3 и 1,0% случаев, соответственно. У 1,1% пациентов в группе Анаферона установлена микстинфекция с комбинацией трех штаммов вируса гриппа (Influenza A virus + Influenza A (H1N1)pdm, подобный A/California/4/2009 + Influenza B virus). В группе плацебо у 1,0% пациентов аналогичная комбинация была дополнена риновирусом (Influenza A virus + Influenza A (H1N1)pdm, подобный A/California/4/2009 + Influenza B virus + Human rhinovirus). Среди возбудителей ОРВИ негриппозной этиологии наиболее часто выявлялся риновирус (Human rhinovirus) – у 20,2% пациентов группы Анаферона и 21,0% пациентов группы плацебо. Коронавирус (Human coronavirus), включая комбинацию с риновирусом у 1,1% пациентов в группе Анаферона, был причиной ОРВИ у 4,3% пациентов в группе Анаферона и у 4,2% – в группе плацебо. Вирус парагриппа (Human parainfluenza virus) обнаружен у 2,1% пациентов в группе Анаферона и 3,2% – в группе плацебо. У 2,1% пациентов группы Анаферона был определен метапневмовирус (Human metapneumovirus). Аденовирус (Human adenovirus) и респираторно-синцитиальный вирус (Human respiratory syncytial virus) выявлены только в группе плацебо в 2,1 и 1,0% случаев, соответственно. Вирусы в назофарингеальных образцах не были обнаружены у 56,4% пациентов в группе Анаферона и у 60,0% – в группе плацебо.

Клиническая картина ОРВИ на момент включения пациентов в РКИ характеризовалась типичной симптоматикой – лихорадка в сочетании с другими общими (интоксикационными) и респираторными симптомами. Исходное среднее значение температуры тела составило $38,2 \pm 0,4^\circ\text{C}$ в группе Анаферона и $38,2 \pm 0,3^\circ\text{C}$ – в группе плацебо ($p = 0,64$). Большинство пациентов предъявляли жалобы на головную боль, озноб, миалгию, слабость, сонливость. Респираторный синдром проявлялся симптомами со стороны носа, горла и грудной клетки и был представлен ринореей, заложенностью носа, чиханием, болью в горле, кашель, болью/тяжестью в груди. Суммарный балл выраженности всех симптомов ОРВИ по результатам осмотра врача на Визите 1 составил $16,4 \pm 5,4$ балла в группе Анаферона и $17,5 \pm 6,2$ балла в группе плацебо ($p = 0,26$).

Сопутствующая патология выявлена у 45,6% пациентов группы Анаферона и 37,0% участников группы плацебо и в большинстве случаев была представлена одним или двумя хроническими заболеваниями. Наиболее часто отмечались сердечно-сосудистые заболевания (20,4% в группе Анаферона и 16,0% в группе плацебо), болезни костно-мышечной системы (11,7 и 11,0%, соответственно), патология желудочно-кишечного тракта (7,8 и 8,0%) и гепатобилиарной системы (5,8 и 5,0%). Реже встречались хронические инфекции (3,9% в группе Анаферона и 6,0% в группе плацебо) и болезни глаз (3,9 и 5,0%, соответственно). Статистический анализ с использованием точного критерия Фишера не показал значимых межгрупповых различий по количеству пациентов с сопутствующими заболеваниями ($p = 0,254$).

Большая часть пациентов – 67,0% в группе Анаферона и 61,0% в группе плацебо – получала сопутствующую терапию ($p = 0,39$, точный критерий Фишера). Среди препаратов для симптоматического лечения ОРВИ лидирующие позиции занимали назальные деконгестанты – 52,4% и 50,0% случаев и противокашлевые средства – 30,1% и 32,0% пациентов (Анаферон и Плацебо, $p = 0,78$ и $p = 0,88$, соответственно). АБП для лечения осложнений ОРВИ получали 3,9 и 5,0% пациентов (Анаферон и Плацебо, соответственно). Препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей (бронхолитики) получали 1,9% пациентов группы Анаферона. Также 17,5% пациентов группы Анаферона и 10,0% пациентов группы плацебо получали препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальциевых каналов, диуретики, гиполипидемические средства. Комбинации половых гормонов для пероральной контрацепции принимали 2,9% пациентов группы Анаферона и 6,0% пациентов группы плацебо. Реже пациентами обеих групп использовались лекарственные средства других классов, в том числе препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей (урсодезоксихолевая кислота), щитовидной железы (L-Тироксин), костей (алендроновая кислота), нервной системы (бетагистин), а также альфа-адреноблокаторы (тамсулозин), антиагреганты, H1-гистаминоблокаторы (цетиризин).

Демографические характеристики пациентов, а также исходная выраженность симптомов ОРВИ, частота встречаемости сопутствующих заболеваний и использование препаратов сопутствующей терапии у пациентов, исключенных из ИТТ- и РР-анализа, находились в пределах значений пациентов ИТТ-выборки и не различались между группами.

Результаты по оценке эффективности

При оценке первичного критерия эффективности установлено, что время до разрешения всех симптомов клинически диагностированной и/или ПЦР-подтвержденной ОРВИ на фоне лечения Анафероном составило $4,1 \pm 1,6$ сут, что было значимо меньше, чем в группе плацебо – $4,5 \pm 1,5$ сут ($Z = 2,14$, $p = 0,032$, критерий Вилкоксона) (рис. 2).

Анализ по дополнительной конечной точке в подгруппах пациентов с ОРВИ, подтвержденной наличием антигенов вируса в назофарингеальных образцах, выявил более значимый результат: время до разрешения симптомов заболе-

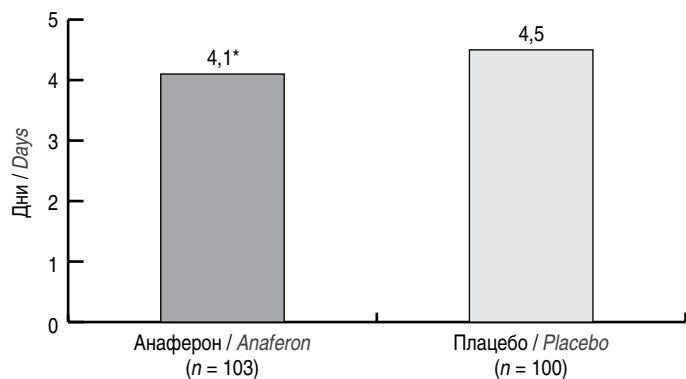


Рис. 2. Время до разрешения всех симптомов клинически диагностированной и/или ПЦР-подтвержденной ОРВИ. * $p = 0,032$.

*Fig. 2. Time to resolution of all symptoms of clinically diagnosed and/or PCR-confirmed ARVI. * $p = 0.032$.*

вания в группе Анаферона составило $3,6 \pm 1,5$ сут против $4,6 \pm 1,5$ сут в группе плацебо ($Z = -2,70$, $p = 0,007$, критерий Вилкоксона). Среднее значение разницы (дельта, $M \pm SD$) между группами составило $0,93 \pm 1,54$ сут (рис. 3).

Доля пациентов с выздоровлением от клинически диагностированной и/или ПЦР-подтвержденной ОРВИ прогрессивно увеличивалась начиная уже с 3-го дня лечения (рис. 4).

В группе Анаферона на 5-й день терапии отсутствие симптомов было отмечено более чем в половине (55,3%) случаев. По окончании курса лечения симптомы ОРВИ разрешились у 73,8% пациентов, получавших Анаферон. Статистический анализ показал, что суммарно за весь период лечения доля пациентов с выздоровлением в группе Анаферона была достоверно больше по сравнению с группой плацебо (тест Кохрана–Мантеля–Хензеля, $p = 0,0012$).

При анализе долей пациентов с разрешением симптомов ПЦР-подтвержденной ОРВИ установлено, что уже на 4-й день терапии в группе Анаферона таких пациентов было более половины – 53,7%. Данный показатель был в 2 раза больше, чем в группе плацебо. На 5-й день доля реконвалесцентов в группе Анаферона составила 70,7% против 36,8% в группе

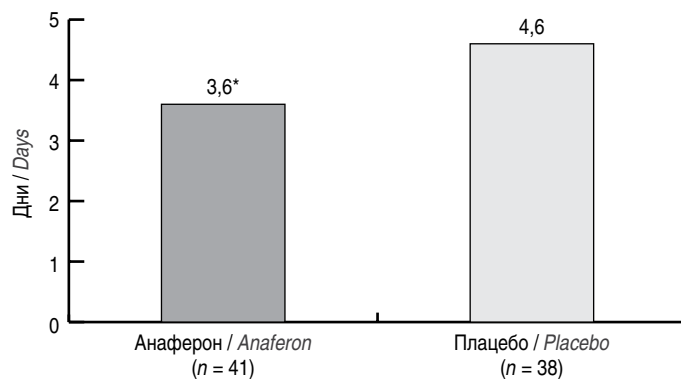


Рис. 3. Время до разрешения всех симптомов клинически диагностированной ПЦР-подтвержденной ОРВИ. * $p = 0,007$.

*Fig. 3. Time to resolution of all symptoms of clinically diagnosed PCR-confirmed ARVI. * $p = 0.007$.*

плацебо. По окончании курса лечения доля пациентов с разрешением симптомов ОРВИ составила 85,4% в группе Анаферона против 60,5% в группе плацебо. За весь период лечения доля пациентов с выздоровлением в группе Анаферона была достоверно больше по сравнению с группой Плацебо (тест Кохрана–Мантеля–Хензеля, $p < 0,0001$) (рис. 5).

При оценке тяжести течения клинически диагностированной и/или ПЦР-подтвержденной ОРВИ с использованием модели «площадь под кривой» для суммарных индексов выраженности всех симптомов отмечена тенденция к более легкому течению ОРВИ на фоне приема Анаферона по сравнению с плацебо, не достигшая статистической значимости ($p = 0,11$, критерий Вилкоксона). Значение AUC в группе Анаферона составило $104,6 \pm 43,5$ у.е. (условные единицы) против $114,3 \pm 45,7$ у.е. в группе плацебо. Разница (дельта, $M \pm SD$) между группами составила $9,71 \pm 44,62$ у.е. Полученная величина стандартного отклонения, значимо большая среднего значения дельты, свидетельствует о большой вариабельности тяжести течения ОРВИ у пациентов в обеих группах.

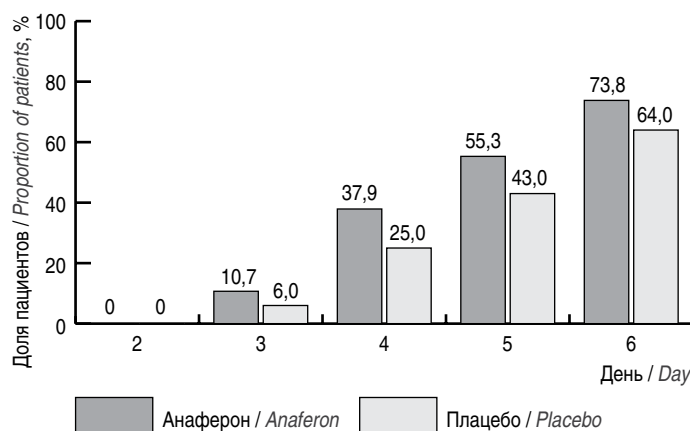


Рис. 4. Доля пациентов с разрешением симптомов клинически диагностированной и/или ПЦР-подтвержденной ОРВИ (тест Кохрана–Мантеля–Хензеля, $p = 0,0012$).

Fig. 4. Proportion of patients with resolution of symptoms of clinically diagnosed and/or PCR-confirmed ARVI (Cochran–Mantel–Hensel test, $p = 0.0012$).

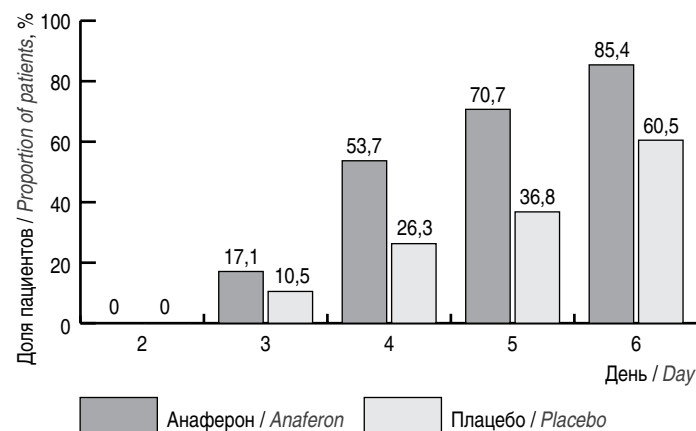


Рис. 5. Доля пациентов с разрешением симптомов ПЦР-подтвержденной ОРВИ (тест Кохрана–Мантеля–Хензеля, $p < 0,0001$).

Fig. 5. Proportion of patients with resolution of symptoms of PCR-confirmed ARVI (Cochran–Mantel–Hensel test, $p = 0.0001$).

При оценке потребности в жаропонижающей терапии установлено, что в 1-й день лечения ибупрофен принимали по 47 пациентов в каждой группе, во 2-й день – 27 человек в группе Анаферона и 30 человек в группе плацебо, в 3-й день – 15 и 10 пациентов соответственно. По данным дневника пациента, число приемов жаропонижающего препарата по показаниям на 1–3-й дни лечения статистически значимо не различалось между группами и в среднем, в расчете на 1 пациента в зависимости от дня лечения, составило по $0,4 \pm 0,6$ раза в 1-й день, $0,2 \pm 0,4$ раза во 2-й день и $0,1 \pm 0,3$ раза в 3-й день (критерий Вилкоксона, $Z = -0,14$, $p = 0,89$; $Z = 0,31$, $p = 0,75$; $Z = -0,95$, $p = 0,34$, соответственно).

В группе Анаферона у 4 (3,9%) пациентов был диагностирован острый бронхит, по поводу которого были назначены АБП. В группе плацебо 5 (5,0%) пациентам АБП были назначены в связи с бактериальными осложнениями – пневмония ($n = 1$), острый бронхит/трахеобронхит ($n = 3$), острый трахеит ($n = 1$). Статистический анализ с использованием точного критерия Фишера не выявил межгрупповых различий по данному критерию ($p = 0,75$).

Результаты по оценке безопасности

Оценка безопасности и переносимости терапии проводилась на основании данных всех включенных и рандомизированных пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата / плацебо (Safety population, $n = 204$).

С помощью дисперсионного анализа для повторных измерений (Repeated Measures ANOVA) продемонстрировано отсутствие межгрупповых различий на Визитах 1, 2 и 3 в значениях ЧСС («Группа»: $F1/200 = 0,52$; $p = 0,47$, «Визит»: $F2/389 = 252$; $p < 0,0001$, «Группа*Визит»: $F2/389 = 0,01$; $p = 0,99$), ЧДД («Группа»: $F1/213 = 0,0$; $p = 0,99$, «Визит»: $F2/404 = 123$; $p < 0,0001$, «Группа*Визит»: $F2/404 = 0,95$; $p = 0,39$), САД («Группа»: $F1/210 = 0,5$; $p = 0,48$, «Визит»: $F2/405 = 2,18$; $p = 0,11$, «Группа*Визит»: $F2/405 = 0,35$; $p = 0,70$) и ДАД («Группа»: $F1/212 = 0,08$; $p = 0,78$, «Визит»: $F2/402 = 0,3$; $p = 0,74$, «Группа*Визит»: $F2/402 = 1,29$; $p = 0,28$). На Визите 3 у всех пациентов оцениваемые жизненно важные параметры находились в пределах нормальных значений.

Всего в ходе РКИ было зафиксировано 6 НЯ у 5 пациентов группы Анаферона и 6 НЯ у 5 пациентов группы плацебо ($p = 1,00$, точный критерий Фишера). Все НЯ в обеих группах были связаны с течением ОРВИ и их осложнениями. В группе Анаферона были отмечены острый бронхит ($n = 4$), гнойный ринит ($n = 1$), головная боль ($n = 1$); в группе плацебо – внебольничная пневмония ($n = 1$), острый бронхит/трахеобронхит ($n = 3$), острый трахеит ($n = 1$), усиление интоксикационного синдрома ($n = 1$). Все НЯ в обеих группах были легкой степени и не имели связи с исследуемой терапией. Не выявлено ни одного случая серьезного НЯ.

В ходе исследования не зарегистрировано случаев взаимодействия препарата Анаферон с лекарственными средствами различных классов, включая нурофен, деконгестанты, средства для лечения кашля, антигипертензивные препараты (ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальциевых каналов), гипотензивные средства, диуретики, бронхолитики, H1-гистаминоблокаторы, антибактериальные пре-

параты, альфа-адреноблокаторы, комбинированные пероральные контрацептивы.

Не зарегистрировано обострений хронических или аллергических заболеваний у участников исследования. Лечение хорошо переносилось пациентами. Статистический анализ показал высокий уровень приверженности пациентов к назначенной терапии – комплаентность не имела значимых межгрупповых различий и составила $96,6 \pm 16,9\%$ для Анаферона и $98,0 \pm 13,4\%$ в группе плацебо ($Z = 1,6$; $p = 0,11$, критерий Вилкоксона).

Обсуждение

Сравниваемые в РКИ группы пациентов исходно были статистически однородными по демографическим параметрам и клинической картине ОРВИ. Частота выявления возбудителей ОРВИ в обеих группах также не имела различий. Их спектр был представлен сезонными циркулирующими в популяции вирусами – возбудителями ОРВИ [17]. Более чем у половины пациентов в обеих группах вирус в назофарингеальных образцах определить не удалось. Отрицательный результат RT-PCR может объясняться отсутствием реагента в наборе «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL» для детекции конкретного возбудителя, а также техническими погрешностями. Частота выявления антигенов возбудителей ОРВИ у пациентов в РКИ согласуется с данными исследований по определению возбудителей в назофарингеальных образцах с помощью сходных наборов реагентов для RT-PCR [18].

Результаты анализа по первичной конечной точке показали высокую эффективность препарата Анаферон в лечении ОРВИ. Применение Анаферона в дополнение к симптоматической терапии приводило к значимому сокращению длительности заболевания и более быстрому выздоровлению пациентов. При приеме Анаферона разрешение симптомов ОРВИ у всех пациентов наступало существенно быстрее, чем при приеме плацебо – более чем на 9,5 ч ($p = 0,032$).

Максимальная эффективность Анаферона установлена у пациентов с верифицированным диагнозом ОРВИ по данным RT-PCR. Установлено, что прием Анаферона позволяет статистически достоверно сократить длительность заболевания почти на сутки ($p = 0,007$). Полученные результаты подтверждают высокую противовирусную активность препарата, реализуемую благодаря вовлечению системы интерферонов в реализацию механизма действия [7–9]. При этом меньшая выраженность действия Анаферона в случае лабораторно не подтвержденной вирусной природы ОРВИ может служить иллюстрацией трудности клинической дифференциальной диагностики острых респираторных инфекций вирусной и бактериальной этиологии, а также важности детекции возбудителя для подбора наиболее эффективного лечения.

Значимо большей по сравнению с плацебо-терапией была на всем протяжении исследования и доля пациентов с выздоровлением от клинически диагностированной и/или ПЦР-подтвержденной ОРВИ ($p = 0,0012$). Лечение Анафероном уже с 4-го дня приводило к разрешению симптомов у вдвое большей доли пациентов с лабораторно верифицированным диагнозом ОРВИ, чем в группе плацебо. Различие между группами по данному параметру сохранялось и далее, составив 25% на 6-й день. Полученные результаты свидетель-

ствуют о противовирусном действии Анаферона в отношении возбудителей ОРВИ, включая грипп.

При исходно сопоставимой тяжести течения ОРВИ в обеих группах на фоне лечения Анафероном отмечена тенденция к более легкому течению заболевания по сравнению с применением плацебо. Известно, что тяжесть ОРВИ зависит от этиологии и топики поражения респираторного тракта, вариабельность которых не позволила получить статистически достоверных различий между группами по данной конечной точке.

Сокращение длительности ОРВИ и увеличение доли пациентов с выздоровлением отмечалось на фоне отсутствия различий в количестве приемов жаропонижающего препарата на 1–3-й дни лечения по данным дневника пациента. Полученные данные подтверждают эффективность Анаферона в лечении пациентов с ОРВИ при сопоставимой с плацебо потребности в жаропонижающих средствах.

Стоит отметить, что при приеме Анаферона наблюдалось меньшее количество осложнений ОРВИ и, соответственно, меньшая потребность в антибактериальной терапии, несмотря на то, что статистический анализ не выявил различий между группами по данному критерию.

Таким образом, включение препарата Анаферон в комплексное лечение ОРВИ в течение 5 дней способствовало сокращению длительности заболевания и увеличению доли выздоровевших пациентов по сравнению с базовой (симптоматической) терапией.

Оценка безопасности препарата показала, что Анаферон обладает благоприятным профилем безопасности – при сопоставимом с плацебо количестве НЯ не оказывает отрицательного влияния на жизненно важные функции пациентов, включая ЧСС, ЧДД, САД и ДАД. Безопасность Анаферона также подтверждена отсутствием в РКИ зарегистрированных НЯ, имевших достоверную связь с исследуемой терапией.

Терапия Анафероном хорошо переносилась пациентами. Приверженность к терапии была высокой со значением показателя комплаентности, близким к 100%.

Заключение

Результаты проведенного исследования эффективности и безопасности Анаферона в терапии ОРВИ позволяют сделать следующие выводы:

- Препарат Анаферон является эффективным и безопасным средством в лечении ОРВИ, включая пожилых, пациентов с мультиморбидностью и сопутствующей патологией сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, костно-мышечной, нервной и эндокринной систем.

- Применение Анаферона приводит к сокращению длительности клинически диагностированной и/или лабораторно подтвержденной ОРВИ – время до разрешения всех симптомов ОРВИ на фоне лечения в среднем составляет 4,1 сут, что значительно меньше по сравнению с плацебо-терапией.

- Максимальная эффективность препарата Анаферон установлена у пациентов с верифицированной методом RT-PCR этиологией ОРВИ – прием Анаферона, благодаря его противовирусному действию, сокращает продолжительность заболевания в среднем на 1 сут.

- При приеме Анаферона доля пациентов с выздоровлением от клинически диагностированной и/или ПЦР-подтвержденной ОРВИ в течение 5-дневного курса значимо больше по сравнению с плацебо-терапией.

- Более половины пациентов с верифицированным диагнозом ОРВИ выздоравливают на 4-й день лечения Анафероном, что в 2 раза больше по сравнению с плацебо-терапией.

- При приеме Анаферона сокращение длительности заболевания и увеличение доли пациентов с выздоровлением отмечено при сопоставимой с плацебо потребностью в жаропонижающих препаратах на 1–3-й дни лечения.

- Анаферон обладает благоприятным профилем безопасности: не оказывает влияния на показатели жизненно важных функций пациентов, частота НЯ на фоне лечения Анафероном не различается с плацебо.

- Безопасность препарата подтверждена отсутствием зарегистрированных НЯ, имеющих достоверную связь с исследуемой терапией.

- Не выявлено случаев негативного взаимодействия препарата Анаферон с лекарственными средствами различных классов, в том числе жаропонижающими (ибупрофеном), деконгестантами, средствами для лечения кашля, антигипертензивными препаратами (ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторами, антагонистами кальциевых каналов), гиплипидемическими средствами, диуретиками, бронхолитиками, H1-гистаминоблокаторами, антибактериальными препаратами, альфа-адреноблокаторами, комбинированными пероральными контрацептивами.

- На фоне лечения Анафероном не выявлено обострений хронических или аллергических заболеваний.

- Препарат Анаферон характеризовался хорошей переносимостью и высоким уровнем приверженности пациентов к терапии.

Таким образом, в ходе проведенного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ в параллельных группах продемонстрирована эффективность и безопасность препарата Анаферон в лечении ОРВИ с достижением наилучших результатов у пациентов с ПЦР-верифицированной инфекцией. Полученные в соответствующем по своему дизайну «золотому стандарту» доказательной медицины и ее актуальным требованиям РКИ результаты подтверждают данные предыдущих исследований препарата Анаферон при ОРВИ и многолетний клинический опыт его применения.

Информация о финансировании

Исследование финансировалось за счет гранта ООО «НПФ «Материя Медика холдинг» (Москва, Россия). Регистрационный номер [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03707912) – NCT03707912. Статистический анализ и текущие расходы на обработку статьи были предоставлены ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг».

Financial support

The study was funded by the grant from the ООО «NPF «Materia Medica Holding» (Moscow, Russia). Registration number at [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03707912) is NCT03707912. Costs associated with statistical analysis and current expenses for the processing of article were covered by ООО «NPF «Materia Medica Holding» (Moscow, Russia).

Конфликт интересов

Анаферон – коммерческий препарат, производимый и реализуемый ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг». На территории РФ действует патент, защищающий Анаферон и принадлежащий в настоящее время ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг». Рафальский В.В., Хамитов Р.Ф., Мартыненко Т.И., Черногорова М.В., Седавных И.С., Гофман А.М., Дроздова Ю.В., Ерофеева С.Б., Шуньков В.Б. получили грант исследователя от ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» на проведение клинического исследования.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иного возможного конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Conflict of interests

Anaferon is a commercial drug produced and sold by ООО «NPF «Materia Medica Holding». In the Russian Federation, there is a patent protecting Anaferon and currently owned by ООО «NPF «Materia Medica Holding». Rafalsky V.V., Khamitov R.F., Martynenko T.I., Chernogorova M.V., Sedavnykh I.S., Gofman A.M., Drozdova Yu.V., Erofeeva S.B., Shun'kov V.B. received a research grant from ООО «NPF «Materia Medica Holding» to conduct this clinical study.

The authors of this article confirm that there is no other possible conflict of interest to declare.

Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов.

Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients.

Литература

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. Режим доступа: https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/8e4/gosdoklad-za-2019_seb_29_05.pdf
2. Жигарловский БА. Временная нетрудоспособность при гриппе и ОРВИ в Российской Федерации и Москве. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2019;18(3):4-12. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-3-4-12
3. Blackburn R, Zhao H, Pebody R, Hayward A, Warren-Gash C. Laboratory-Confirmed Respiratory Infections as Predictors of Hospital Admission for Myocardial Infarction and Stroke: Time-Series Analysis of English Data for 2004–2015. Clin Infect Dis. 2018 Jun 18;67(1):8-17. DOI: 10.1093/cid/cix1144
4. Tan KS, Lim RL, Liu J, Ong HH, Tan VJ, Lim HF, et al. Respiratory Viral Infections in Exacerbation of Chronic Airway Inflammatory Diseases: Novel Mechanisms and Insights From the Upper Airway Epithelium. Front Cell Dev Biol. 2020 Feb 25;8:99. DOI: 10.3389/fcell.2020.00099
5. Walsh EE, Hall CB. Respiratory Syncytial Virus (RSV). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2015:1948-1960.e3. DOI: 10.1016/B978-1-4557-4801-3.00160-0
6. Venkatesan S, Myles PR, Bolton KJ, Muthuri SG, Al Khuwaitir T, Anovadiya AP, et al. Neuraminidase Inhibitors and Hospital Length of Stay: A Meta-analysis of Individual Participant Data to Determine Treatment Effectiveness Among Patients Hospitalized With Nonfatal 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) Virus Infection, The Journal of Infectious Diseases. 2020 Feb 1;221(3):356-366. DOI: 10.1093/infdis/jiz152

7. Инструкция по применению препарата Анаферон. Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b3b5e531-d9c1-4220-906d-6bac0cdda433&t=
8. Tarasov SA, Gorbunov EA, Don ES, Emelyanova AG, Kovalchuk AL, Yanamala N, et al. Insights into the mechanism of action of highly diluted biologics. The Journal of Immunology. 2020;205(5):1345-54. DOI: 10.4049/jimmunol.2000098
9. Жавберт ЕС, Дугина ЮЛ, Эпштейн ОИ. Иммунотропные свойства анаферона и анаферона детского. Антибиотики и химиотерапия. 2013;58(5-6):17-23.
10. Веревищников ВК, Борзунов ВМ, Шемякина ЕК. Опыт применения Анаферона в комплексной терапии острых респираторных заболеваний у взрослых. Инфекционные болезни. 2006;4(3):88-90.
11. Веревищников ВК, Борзунов ВМ, Шемякина ЕК. Современные иммуномодуляторы в лечении больных острыми респираторными заболеваниями, осложненными внебольничной пневмонией. Инфекционные болезни. 2007;5(3):20-22.
12. Веревищников ВК, Борзунов ВМ, Шемякина ЕК. Оценка эффективности и переносимости иммунотропной терапии острых респираторных заболеваний у больных с отягощенных кардиологическим анамнезом. Инфекционные болезни. 2008;6(3):83-86.
13. Яковлева ЕВ, Хурса РВ, Корзун НН, Месникова ИЛ. Анаферон в лечении острой респираторной вирусной инфекции у взрослых. Медицина. 2011;4(75):72-77.
14. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=6786b22c-c7c4-4184-bcfc-72d6d5aa221e&CIPermGUID=D7AA9A04-9104-4FE8-BA48-E801CC60FF09>
15. Официальный сайт МЗ РФ: материалы, рассмотренные на Совете по Этике 2018 г. Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/11/materialy-podeyatelnosti-deparatamenta/o-sovete-po-etike/materialy-rassmotrennye-na-sovete-po-etike-2018-g>
16. База данных клинических исследований национальной медицинской библиотеки США: Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03707912?term=anaferon&draw=2&rank=2>
17. Ющук НД, Хадарцев ОС. Профилактика гриппа и острых респираторных вирусных инфекций с учетом особенности их эпидемического процесса (материалы для подготовки лекции). Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2018;2(25):44-51. DOI: 10.24411/2305-3496-2018-12004
18. Charlton CL, Babady E, Ginocchio CC, Hatchette TF, Jerris RC, Li Y, et al. Practical Guidance for Clinical Microbiology Laboratories: Viruses Causing Acute Respiratory Tract Infections. Clin Microbiol Rev. 2018 Dec 12;32(1):e00042-18. DOI: 10.1128/CMR.00042-18

References

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Available at: https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/8e4/gosdoklad-za-2019_seb_29_05.pdf (in Russian).
2. Zhigarlovsky BA. Comparative Characteristics of Morbidity with Temporary Disability due to Influenza and AURI in the Russian Federation and Moscow in Recent Years. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2019;18(3):4-12. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-3-4-12 (In Russian).
3. Blackburn R, Zhao H, Pebody R, Hayward A, Warren-Gash C. Laboratory-Confirmed Respiratory Infections as Predictors of Hospital Admission for Myocardial Infarction and Stroke: Time-Series Analysis of English Data for 2004–2015. Clin Infect Dis. 2018 Jun 18;67(1):8-17. DOI: 10.1093/cid/cix1144
4. Tan KS, Lim RL, Liu J, Ong HH, Tan VJ, Lim HF et al. Respiratory Viral Infections in Exacerbation of Chronic Airway Inflammatory Diseases: Novel Mechanisms and Insights From the Upper Airway Epithelium. Front Cell Dev Biol. 2020 Feb 25;8:99. DOI: 10.3389/fcell.2020.00099

5. Walsh EE, Hall CB. Respiratory Syncytial Virus (RSV). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2015:1948-1960.e3. DOI: 10.1016/B978-1-4557-4801-3.00160-0
6. Venkatesan S, Myles PR, Bolton KJ, Muthuri SG, Al Khuwaitir T, Anovadiya AP, et al. Neuraminidase Inhibitors and Hospital Length of Stay: A Meta-analysis of Individual Participant Data to Determine Treatment Effectiveness Among Patients Hospitalized With Nonfatal 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) Virus Infection, The Journal of Infectious Diseases. 2020 Feb 1;221(3):356-366. DOI: 10.1093/infdis/jiz152
7. Instruction for medical use of the drug Anaferon. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=38feb24c-be9a-4212-9527-00e3edb9ab07&t= (In Russian).
8. Tarasov SA, Gorbunov EA, Don ES, Emelyanova AG, Kovalchuk AL, Yanamala N, et al. Insights into the mechanism of action of highly diluted biologics. The Journal of Immunology. 2020;205(5):1345-54. DOI: 10.4049/jimmunol.2000098
9. Zhavbert ES, Dugina YL, Epstein OI. Immunotropic properties of anaferon and anaferon pediatric. Antibiotics and Chemotherapy (Antibiotiki i Khimioterapiya). 2013;58(5-6):17-23. (In Russian).
10. Verevshchikov VK, Borzunov VM, Shemyakina EK. Experience in the use of Anaferon in the complex therapy of acute respiratory diseases in adults. Infectious disease. 2006;4(3):88-90. (In Russian).
11. Verevshchikov VK, Borzunov VM, Shemyakina EK. Modern immunomodulators in the treatment of patients with acute respiratory diseases complicated by community-acquired pneumonia. Infectious disease. 2007;5(3):20-22. (In Russian).
12. Verevshchikov VK, Borzunov VM, Shemyakina EK. Evaluation of the effectiveness and tolerability of immunotropic therapy of acute respiratory diseases in patients with a history of cardiology. Infectious disease. 2008;6(3):83-86. (In Russian).
13. Yakovleva EV, Khursa RV, Korzun NN, Mesnikova IL. Anaferon in the treatment of acute respiratory viral infection in adults. Medicine. 2011;4(75):72-77. (In Russian).
14. Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=6786b22c-c7c4-4184-bcfc-72d6d5aa221e&CIPermGUID=D7AA9A04-9104-4FE8-BA48-E801CC60FF09> (In Russian).
15. Official website of the Ministry of health of the Russian Federation: materials reviewed at the Ethics Council 2018. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/11/materialy-po-deyatelnosti-deparatamenta/o-sovete-po-etike/materialy-rassmotrennye-na-sovete-po-etike-2018-g> (In Russian).
16. Database of clinical trials of National library of medicine. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03707912?term=anaferon&draw=2&rank=2>
17. Yushchuk ND, Khadartsev OS. Prevention of influenza and acute respiratory viral infections and their epidemic process characteristics (lecture preparation materials). Infectious Diseases: News, Views, Education. 2018;7(2):44-51. DOI: 10.24411/2305-3496-2018-12004 (In Russian).
18. Charlton CL, Babady E, Ginocchio CC, Hatchette TF, Jerris RC, Li Y, et al. Practical Guidance for Clinical Microbiology Laboratories: Viruses Causing Acute Respiratory Tract Infections. Clin Microbiol Rev. 2018 Dec 12;32(1):e00042-18. DOI: 10.1128/CMR.00042-18

Информация о соавторах:

Хамитов Рустэм Фидагиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней Казанского государственного медицинского университета
Адрес: 420012, Казань, ул. Бултерова, 49
E-mail: rhamitov@mail.ru
ORCID: 0000-0001-8821-0421

Мартыненко Татьяна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача Городской больницы №5, г. Барнаул, руководитель Алтайского краевого пульмонологического центра, профессор кафедры терапии и ОВП с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета
Адрес: 656045, Алтайский край, Барнаул, тракт Змеиногорский, 75
E-mail: ti_martynenko@mail.ru
ORCID: 0000-0001-7577-6020

Черногорова Марина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры гастроэнтерологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф.Владимирского, главный врач Подольской городской клинической больницы №3
Адрес: 142100, Московская область, Подольск, ул. Литейная, 40
E-mail: mchernogorova@gmail.com
ORCID: 0000-0001-6556-119X

Седавных Ирина Сергеевна, кандидат медицинских наук, заслуженный врач России, врач-терапевт высшей квалификационной категории, врач-эксперт Городской поликлиники №51
Адрес: 196211, Санкт-Петербург, пр-т Космонавтов, 35
E-mail: sedavnykh@mail.ru

Гофман Александр Михайлович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела Центральной клинической больницы Российской академии наук
Адрес: 117593, Москва, Литовский бульвар, 1А
E-mail: algof@bk.ru
ORCID: 0000-0002-5850-3781

Дроздова Юлия Вячеславовна, заведующая отделением медицинской реабилитации, врач-терапевт Городской поликлиники №34
Адрес: 197198, Санкт-Петербург, ул. Зверинская, 15
E-mail: [drozdova-julia78@mail.ru](mailto:drozдова-julia78@mail.ru)

Ерофеева Светлана Борисовна, кандидат медицинских наук, врач-клинический фармаколог Красногорской городской больницы №1; доцент кафедры клинической фармакологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 143408, Московская обл., Красногорск, ул. Карбышева, 4
E-mail: erofsb@mail.ru
ORCID: 0000-0002-6317-2868

Шуников Виктор Борисович, кандидат медицинских наук, врач-терапевт «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Санкт-Петербург»
Адрес: 195271, Санкт-Петербург, пр-т Мечникова, 27
E-mail: reception@rwmed.ru
ORCID: 0000-0001-9703-0537

Information about co-authors:

Rustem F. Khamitov, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Diseases, Kazan State Medical University
Address: 49 Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation
E-mail: rhamitov@mail.ru
ORCID: 0000-0001-8821-0421

Tatyana I. Martynenko, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Chief Physician of the Barnaul City Hospital No 5, Head of the Altai Regional Pulmonological Center, Professor of the Department of Therapy, Altai State Medical University
Address: 75 Zmeinogorsky tract, Barnaul, 656045, Russian Federation
E-mail: ti_martynenko@mail.ru
ORCID: 0000-0001-7577-6020

Marina V. Chernogorova, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Gastroenterology, M.F.Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Chief Physician of the Podolsk City Clinical Hospital No 3
Address: 40 Liteinaya str., Moscow region, Podolsk, 142100, Russian Federation
E-mail: mchernogorova@gmail.com
ORCID: 0000-0001-6556-119X

Irina S. Sedavnykh, MD, PhD, therapist of the highest qualification category, expert doctor of the City Polyclinic No 51
Address: 35 Prospect ave., Kosmonavtov, Saint Petersburg, 196211, Russian Federation
E-mail: sedavnykh@mail.ru

Alexander M. Gofman, MD, PhD, Leading Researcher of the Research Department of the Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences
Address: 1A Litovskiy boulevard, Moscow, 117593, Russian Federation
E-mail: algof@bk.ru
ORCID: 0000-0002-5850-3781

Yulia V. Drozdova, head of the department of medical rehabilitation, therapist of the City Polyclinic No 34
Address: 15 Zverinskaya str., Saint Petersburg, 197198, Russian Federation
E-mail: drozdova-julia78@mail.ru

Svetlana B. Erofeeva, MD, PhD, Clinical Pharmacologist of Krasnogorsk City Hospital No 1; Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University
Address: 4 Karbyshev str., Moscow region, Krasnogorsk, 143408, Russian Federation
E-mail: erofsb@mail.ru
ORCID: 0000-0002-6317-2868

Viktor B. Shun'kov, MD, PhD, therapist "Russian Railways Clinical Hospital in Saint Petersburg"
Address: 27 Mechnikov ave., Saint Petersburg, 195271, Russian Federation
E-mail: reception@rwmed.ru
ORCID: 0000-0001-9703-0537