

Т.В. Казюкова¹, Е.Ю. Радциг², И.В. Панкратов³, А.С. Алеев³

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДВУХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ГРИППА И ОРВИ У ДЕТЕЙ 6–12 ЛЕТ

¹Кафедра факультетской педиатрии № 1 педиатрического факультета (зав. — член-корр. РАН, проф. Л.С. Намазова-Баранова) ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва;

²кафедра оториноларингологии педиатрического факультета (зав. — член-корр. РАН, проф. М.Р. Богомильский) ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва; ³ГБУЗ МО «Голицынская поликлиника», Московская область, Одинцовский район, г. Голицыно, РФ

T.V. Kazyukova¹, E.Yu. Radcig², I.V. Pankratov³, A.S. Aleyev³

COMPARATIVE EVALUATION OF THE TWO ANTIVIRAL DRUGS IN TREATMENT OF INFLUENZA AND SARS IN 6 TO 12 YEARS OLD CHILDREN

¹Department of Faculty Pediatrics № 1 (headed by Namazova-Baranova L.S., Prof., Corresponding Member with the Russian Academy of Sciences) of Pediatric Faculty of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow; ²Department of Otorhinolaryngology (headed by Bogomil'skiy M.R., Prof., Corresponding Member with the Russian Academy of Sciences) of Pediatric Faculty of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov; ³Golitsyno Outpatient Hospital, the Moscow Oblast State Budget Healthcare Facility, Russia

Особо уязвимой группой по заболеваемости гриппом и острыми респираторными инфекциями (ОРИ) являются непривитые дети, в связи с чем поиск средств лечения и профилактики ОРИ и гриппа является актуальной проблемой. Цель — сравнить эффективность двух противовирусных препаратов — оциллококцидум и кагоцел — в лечении гриппа и ОРИ у детей. Под наблюдением в эпидсезон 2014/2015 было 259 детей (мал/дев =124/135) в возрасте 6–12 лет (Me=7,9±1,8 лет) с легким и среднетяжелым течением гриппа и ОРИ, непривитых против гриппа. После рандомизации и информированного согласия родителей дети распределялись в группы наблюдения. Дети 1-й основной группы (n=102) принимали 4 дня оциллококцидум и при необходимости симптоматические лекарственные средства (ЛС); дети 2-й основной группы (n=100) — 4 дня кагоцел и при необходимости симптоматические ЛС; дети 3-й контрольной группы (n=57) — симптоматические ЛС. Длительность наблюдения — 7 дней, осмотр и оценка симптомов болезни по 3-балльной шкале — 4 раза. У детей 1-й и 2-й групп к 4-му дню лечения противовирусными ЛС достоверно снижалась выраженность симптомов (с 2,1 до 0,04 баллов, $p<0,05$), которые полностью купировались к 7-му дню (0 балла в обеих группах). У детей группы контроля сроки выздоровления были продолжительнее ($p<0,001$), а число осложнений намного больше, чем в 1-й и 2-й группах (7,9% vs 22,8%, $p<0,001$). Оциллококцидум в сравнении с кагоцелом показал большую клиническую эффективность: у детей 1-й группы симптомы интоксикации исчезали к 4-му дню лечения (2,06 и 1,2 балла для T°; 1,28 и 0 баллов — для головной боли), катаральные симптомы уменьшались на 2–4-й дни лечения (1,82 и 1,18 балла — для гиперемии зева; 1,6 и 0,46 балла — для ринита). У детей 2-й группы на 4-й день лечения чаще регистрировалась интоксикация (2,1 и 1,82 балла для T°; 1,18 и 0,06 балла — для головной боли; $p<0,05$); катаральные явления — до 7-го дня (1,88 и 0,74 балла для гиперемии зева; 1,6 и

Контактная информация:

Казюкова Тамара Васильевна — д.м.н., проф. каф. факультетской педиатрии № 1 педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1
Тел.: (495) 728-44-50,
E-mail: legacy_millennium@hotmail.com
Статья поступила 24.11.15,
принята к печати 25.11.15.

Contact Information:

Kazyukova Tamara Vasilievna — Ph.D., Prof. of the Department of Faculty Pediatrics № 1 of Pediatric Faculty of the Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov
Address: Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1
Tel.: (495) 728-44-50,
E-mail: legacy_millennium@hotmail.com
Received on Nov. 24, 2015,
submitted for publication on Nov. 25, 2015.

0,38 балла для боли в горле; $p < 0,05$ для всех показателей). Не было ни одного случая нежелательных явлений, отказа от лечения. Назначение противовирусных ЛС детям 6–12 лет с ОРИ и гриппом является целесообразным, ускоряет выздоровление, значительно снижает процент осложнений. Доказательная база в отношении безопасности кагоцела служит предметом дискуссии, что делает предпочтительным использование у детей натуропатического препарата оциллококцинума.

Ключевые слова: рандомизированное клиническое исследование, грипп, острые респираторные инфекции, дети 6–12 лет, заболеваемость в эпидсезон, лечение, осложнения, неспецифические противовирусные препараты, оциллококцинум, кагоцел, эффективность, безопасность.

A particularly vulnerable group on the incidence of influenza and acute respiratory infections are the unvaccinated children, and therefore the search for treatment and prevention of influenza and acute respiratory infections is an urgent problem. To compare the effectiveness of the two antiviral drugs, Oscillococinum and Kagocel, in the treatment of influenza and acute respiratory infections in children. There were 259 children (124 boys and 135 girls) aged 6 to 12 years old ($7,9 \pm 1,8$ years old on the average) under observation during the epidemiological season of 2014/15 with mild and moderate course of influenza and ARI, unvaccinated against flu. After the randomization and informed consent of the parents of the patients they were distributed in the observation groups as follows. Children in the main group 1 ($n=102$) were treated with Oscillococinum for 4 days accompanied by symptomatic medications (drugs) when necessary. Children in the main group 2 ($n=100$) were treated with Kagocel for 4 days accompanied by symptomatic drugs when necessary. Children in the control group 3 ($n=57$) were only treated with symptomatic drugs. The duration of the observation was 7 days; the inspection and evaluation of symptoms (based on a three-point scale) was done 4 times. Children in the groups 1 and 2 showed the significant reduction in the severity of symptoms (from 2,1 to 0,04 points, $p < 0,05$) by the 4th day of treatment with antiviral drugs, which were completely stopped by the 7th day (0 points in both groups). Children in the control group 3 showed longer recovery duration ($p < 0,001$), and the number of complications was much greater than in the groups 1 and 2 (7,9% vs 22,8%, $p < 0,001$). Oscillococinum – as compared to Kagocel – showed greater clinical efficacy: children in the group 1 showed disappearance of intoxication symptoms by the 4th day of treatment (2,06 and 1,20 points for T° ; 1,28 and 0 points for headaches), while catarrhal symptoms were reduced by the 2nd to 4th days of treatment (1,82 and 1,18 points for thoracic hyperemia; 1,6 and 0,46 points for rhinitis). Children in the group 2 still had more common intoxication by the 4th day of treatment (2,1 and 1,82 points for T° ; 1,18 and 0,06 points for headaches, $p < 0,05$), and catarrhal phenomena for up to 7 days (1,88 and 0,74 points for thoracic hyperemia; 1,6 and 0,38 points for sore throat, $p < 0,05$ for all indicators). There were no cases of adverse events or with drawal from treatment registered. The appointment of antiviral drugs for children aged 6 to 12 years old with ARI and influenza is appropriate, which speeds up the recovery, significantly reduces the incidence of complications. The evidence base for the safety of Kagocel is the subject to further scientific discussion, whilst the naturopathic medication, Oscillococinum, is preferable for the use in children.

Key words: randomized clinical research, influenza, acute respiratory infections, children aged 6 to 12 years old, epidemiological seasonal incidence, treatment, complications, non-specific antiviral drugs, Oscillococinum, Kagocel, efficiency, safety.

Грипп и острые респираторные инфекции (ОРИ) – наиболее распространенные инфекционные болезни, поражающие в эпидсезон огромные массы людей – от 20 до 40% городских жителей и от 5 до 15% сельского населения. Заболевания, вызванные респираторными вирусами, за исключением гриппа, остаются практически неуправляемыми инфекциями. По данным Роспотребнадзора, в эпидсезон 2014/2015 в Москве было зарегистрировано 2 млн 542 тыс 880 больных ОРИ и гриппом. Общий показатель заболеваемости составил 21113,43 на 100 тыс населения, причем наибольшую часть из числа заболевших составили дети (68%) [1].

Вопросы профилактики и лечения гриппа и ОРИ, особенно в отношении выбора лекарственных средств (ЛС) для детей, являются «камнем преткновения» для всего медицинского сооб-

щества, хотя в вопросах профилактики гриппа и достигнуто определенное согласие специалистов. Считается, что наиболее эффективным является комплексный подход к профилактике, включающий соблюдение санитарно-гигиенического режима, выполнение противоэпидемических профилактических мероприятий, прежде всего специфическая вакцинация населения против гриппа [2]. Однако при выборе препаратов для лечения гриппа врачи чаще ориентируются на региональные рекомендации, в РФ – «Временные методические рекомендации» [3], предписывающие в острый период заболевания назначать противовирусные препараты (ингибиторы нейраминидазы, индукторы интерферона, рекомбинантные препараты интерферона) и симптоматические средства [3]. ВОЗ, однако, рекомендует назначать противовирусные препа-

раты только людям из групп риска, заболевших гриппом, отмечая противовирусную эффективность осельтамивира и занамивира [2].

Хотя арсенал ЛС для профилактики и лечения гриппа и ОРИ весьма обширен, тем не менее на сегодня во всем мире не существует радикальных средств для лечения этих болезней. К тому же повсеместно отмечаются рост устойчивости респираторных вирусов и вирусов гриппа к противовирусным препаратам [4, 5], незащищенность привитых людей в период между вакцинацией и достижением оптимальной концентрации противогриппозных антител в преддверии эпидсезона [6]. В этот период необходимы эффективные неспецифические средства защиты и лечения гриппа и других ОРИ, разработка и поиск которых являются актуальной проблемой здравоохранения.

Богатый «ассортимент» неспецифических ЛС для лечения респираторных инфекций, предлагаемых фармацевтическим рынком, ставит перед врачом нелегкую задачу выбора наиболее эффективного препарата, при этом обладающего минимальным числом побочных и нежелательных явлений. У детей, помимо этого, имеются возрастные и индивидуальные ограничения в использовании противовирусных препаратов, что заставляет педиатров во всем мире обращаться к средствам альтернативной медицины, включающим натуропатические ЛС, в т.ч. гомеопатические, которые не имеют возрастных ограничений и противопоказаний, позволяют минимизировать фармакологическую нагрузку на растущий организм. К таким ЛС, обладающим доказанной избирательной способностью подавлять репликацию вирусов в клетках хозяина, относится оциллококцидум, уже более 60 лет известный в Европе. Активность оциллококцидума («Лаборатории Буарон», Франция) в отношении вирусов гриппа и других респираторных вирусов доказана рядом эпидемиологических рандомизированных плацебо-контролируемых наблюдений, проведенных в России и за рубежом [7–9]. Одними из первых, кто доказал высокую лечебную эффективность оциллококцидума против вирусов гриппа и вирусов других ОРИ, были сотрудники МНИИЭМ им. Ф.Н. Габричевского [9]. Противовирусная активность оциллококцидума подтверждена исследованием парных сывороток у больных гриппом и ОРИ в сезон всплеска заболеваемости, у которых под воздействием препарата отмечалось достоверное нарастание продукции специфических антител против вирусов гриппа А(Н3N2), гриппа А(Н1N1) и гриппа В. Оциллококцидум селективно ингибировал репродукцию вирусов гриппа А и В в культуре клеток. Кроме того, препарат оказался эффективен также и в отношении ряда других респираторных вирусов, актуальных для эпидсезона в России (парагриппа 1-го типа, аденовируса, респираторно-синцитиального вируса). Авторы показали, что оциллококцидум явля-

ется малотоксичным препаратом в сравнении с римантадином и арбидолом [9].

Еще одним неспецифическим ЛС безрецептурного отпуска, широко назначаемым в нашей стране для лечения гриппа и ОРИ у взрослых и детей, является кагоцел (НИАРМЕДИК ПЛЮС, Россия), в состав которого входит госсипол, который обладает противовирусной активностью в отношении респираторных, герпес-вирусов и вирусов гриппа. Основной механизм действия кагоцела – способность индуцировать продукцию собственного т.н. «позднего» интерферона (ИНФ) практически во всех популяциях клеток организма: Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках. Производитель отмечает, что препарат не обладает токсичностью, не накапливается в организме, обладает противовирусным и иммуномодулирующим воздействием, а интерфероновый ответ организма на введение терапевтических доз кагоцела характеризуется продолжительной (до 4–5 сут) циркуляцией ИНФ в кровотоке [10]. В нескольких плацебо-контролируемых исследованиях показано, что кагоцел эффективен в лечении гриппа и других ОРИ, в т.ч. метапневмовирусной и бокавирусной этиологии, и может использоваться у детей с 3-летнего возраста [11–14].

Итак, какой же препарат предпочтительнее для лечения симптомов гриппа и ОРИ у детей – противовирусный натуропатический препарат, давно и широко применяемый во многих странах мира, или отечественный индуктор ИНФ, также обладающий противовирусной активностью? Можно ли сравнить противовирусную активность этих двух ЛС в амбулаторных условиях? Существуют ли различия в длительности и особенностях течения гриппа или ОРИ при использовании ЛС различных фармакологических групп? Для ответа на эти вопросы было проведено клиническое наблюдение, целью которого было сравнить эффективность использования препаратов оциллококцидум и кагоцел в лечении легких и среднетяжелых форм гриппа и ОРИ у детей 6–12 лет в амбулаторных условиях.

Материалы и методы исследования

Нами проведено рандомизированное клинико-эпидемиологическое исследование по оценке эффективности двух противовирусных препаратов разных фармакологических групп в лечении легких и среднетяжелых форм гриппа и ОРИ у детей в возрасте 6–12 лет в амбулаторных условиях. Помимо этого, в задачи исследования также входило оценить продолжительность и время уменьшения различных симптомов ОРИ и гриппа; установить количество пациентов с осложненным течением заболевания; оценить безопасность применения оциллококцидума в терапии ОРИ и гриппа у детей указанного возраста, сравнить эффективность и комплаентность двух противовирусных препаратов (оцил-

Критерии включения/невключения пациентов в клиническое наблюдение

| Критерии включения | Значения по подгруппам |
|---|---|
| Возраст от 6 до 12 лет | Возраст младше 6 или старше 12 лет |
| Амбулаторные пациенты, обратившиеся не позже 24 ч от начала заболевания | Тяжелое течение гриппа или ОРВИ |
| Наличие симптомов ОРВИ и гриппа средней и легкой тяжести: • температура тела от 37,5–38,5 °С • и, как минимум, один из катаральных симптомов (кашель, ринит, боль в горле, слезотечение) • и/или один из симптомов интоксикации (миалгия, головная боль) | <ul style="list-style-type: none"> • острые состояния, способные существенно повлиять на результат исследования; • наличие гормонозависимого заболевания; • наличие декомпенсированных хронических заболеваний; • дети, получающие противовирусную или иммунокорректирующую терапию; • хроническая почечная и печеночная недостаточность |
| | <ul style="list-style-type: none"> • наличие в анамнезе поливалентной аллергии • наличие аллергии/непереносимости к одному и более компонентам ЛС, используемых в исследовании |
| Отсутствие вакцинации от сезонного гриппа не менее 12 мес от включения в исследование | Вакцинация от сезонного гриппа менее 12 мес от начала исследования |

лококцидум vs кагоцел). Всего планировалось проследить течение гриппа и ОРВИ у 200 детей в динамике заболевания на фоне приема сравниваемых ЛС.

Рандомизация и протокол распределения испытуемых по группам проводили в соответствии с таблицей случайных чисел (таблица генерируется при помощи стандартной функции пакета статистических программ Statistica).

Особо следует отметить, что на этапе рандомизации (отбора пациентов) были отобраны 335 детей, которые по симптомам и тяжести ОРВИ могли принять участие в данном наблюдении. Однако 17 из них (5,1%) не полностью соответствовали критериям включения (табл. 1). Родители еще 59 пациентов (17,6%) не дали согласия на участие своих детей в исследовании. В программу наблюдения входило регулярное наблюдение врача (4 визита за 7 дней), соблюдение режима, включение в терапию одного из двух сравниваемых ЛС либо отказ от приема противовирусного препарата (для группы контроля).

Таким образом, под нашим наблюдением в эпидсезон 2014/2015 находились 259 детей (124 мальчика и 135 девочек) в возрасте 6–12 лет (средний возраст $7,9 \pm 1,8$ лет) с легким и среднетяжелым течением гриппа и ОРВИ. Набор пациентов осуществляли в течение всего эпидсезона, который в Москве начался в середине августа 2014 г. и завершился в середине февраля 2015 г. [1]. Пик заболеваемости отмечен на 7-й неделе (с 09 по 15.02.2014), когда были рандомизированы 74 ребенка из 259 (28,6%). У всех детей отсутствовала вакцинация от сезонного гриппа не менее 12 мес от включения в исследование.

В назофарингеальных мазках 53 детей (20,5%) проведено качественное экспресс-определение антигенов гриппа типа А (А/Н1N1, А/Н3N2, А/Н5N1) и типа В (тест-наборы Vegal

Pharmaceutica SL, Испания). У 14 детей (26,4%) выявлен антиген гриппа А/Н3N2, у 3 (5,7%) – А/Н1N1, у 4 (7,6%) – антиген гриппа В. В остальных случаях (60,2%) пробы на антигены вирусов гриппа были отрицательными.

После рандомизации и получения информированного согласия родителей на участие их детей в наблюдении пациенты включались в одну из трех групп наблюдения в зависимости от вида терапии. Дети с симптомами гриппа и ОРВИ, которым назначали в качестве неспецифического лечения оциллококцидум, составили 1-ю основную группу ($n=51$); пациенты, получавшие кагоцел – 2-ю основную группу ($n=50$); дети, чьи родители отказались от использования в лечении каких-либо противовирусных препаратов, включались в 3-ю контрольную группу (табл. 2).

Группы не отличались по возрастно-гендерному составу, количеству больных с легкой и среднетяжелой формами и проявлениями ОРВИ и гриппа. Всем детям предписывался домашний полупостельный режим, теплое питье, симптоматическое лечение: жаропонижающие средства при температуре $>38,5$ °С, деконгестанты на основе оксиметазолина, промывание носа раствором морской воды («носовой душ»), муколитики при кашле. Детям контрольной группы назначались только симптоматические средства, запрещалось использование противовирусных ЛС.

У детей 1-й и 2-й основных групп обязательным компонентом лечения являлись сравниваемые противовирусные ЛС:

- в 1-й основной группе – оциллококцидум в гранулах по схеме: 1-й день по 1 дозе 2–3 раза в день с интервалом в 6 ч, 2–4-й дни – по 1 дозе утром и вечером. Принимать за 15 мин до или через час после еды. Одну дозу препарата положить под язык и держать до полного растворения (маленьким детям растворить в неболь-

Общая характеристика детей, включенных в клиническое наблюдение

| Группы наблюдения | Кол-во детей | Гендерный состав, мал/дев | Возраст, годы М±m | Степень тяжести заболевания на момент обращения | | Выявлено больных гриппом |
|--------------------------------------|--------------|---------------------------|-------------------|---|-----------------|-----------------------------------|
| | | | | легкая | средней тяжести | |
| 1-я основная группа (оциллококцидум) | 102 | 48/54 | 7,3±1,7 | 46 45,1% | 56 54,9% | 9 (6 – А/Н3N2, 2 – А/Н1N1, 1 – В) |
| 2-я основная группа (кагоцел) | 100 | 48/52 | 7,5±1,9 | 52 52% | 48 48% | 9 (6 – А/Н3N2, 1 – А/Н1N1, 2 – В) |
| 3-я контрольная группа | 57 | 28/29 | 7,9±1,4 | 29 50,9% | 28 49,1% | 3 (2 – А/Н3N2, 1 – В) |
| Итого | 259 | 124/135 | 7,9±1,8 | 127 | 132 | 21 |

шом количестве теплой воды) + при необходимости – симптоматические средства в возрастных дозировках: жаропонижающие при температуре выше 38,5 °С (ибупрофен или нурофен для детей); деконгестанты на основе оксиметазолина (как правило, називин); муколитики (мукалтин или реже – препараты амброксола);

- во 2-й основной группе – кагоцел по схеме: в первые 2 дня – по 1 таблетке 3 раза в день, в последующие 2 дня – по 1 таблетке 2 раза в день + при необходимости – симптоматические средства в возрастных дозировках, аналогичные 1-й группе пациентов;

- в 3-й контрольной группе для лечения использовались только средства симптоматической терапии, аналогичные 1-й и 2-й группам пациентов.

Длительность лечения противовирусными препаратами составляла 4 дня на весь курс терапии. Длительность наблюдения за пациентами – 7 дней, в течение которых осмотр пациента проводился не менее 4 раз.

Динамика клинической симптоматики гриппа и ОРВИ оценивалась врачом при осмотре пациента по 3-балльной шкале (0 баллов – симптом отсутствует, 3 – выражен максимально), на основании наличия, выраженности и продолжительности субъективных клинических признаков заболевания (жалобы пациента) и объективных клинических признаков (температура тела, симптомы интоксикации, катаральные симптомы).

Эффективность терапии оценивали на последнем визите (7-й день наблюдения) на основании общепринятых методик – по первичным и вторичным кри-

ЛЕЧЕНИЕ ГРИППА И ОРВИ НА ЛЮБОЙ СТАДИИ

Оциллококцидум®

ПРАВИЛЬНЫЙ ВЫБОР!

для всех групп

ГРИПП легкой и средней степени тяжести, острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ)

ОЦИЛЛОКОКЦИДУМ®

30 доз

BOIRON®

Рег. уд. П. N014236/01

- Способствует купированию симптомов гриппа и ОРВИ^{1,2}
- Широкий спектр опосредованной противовирусной активности*
- *Повышает защитные силы организма, усиливая клеточный и гуморальный иммунитет^{3,4}
- Без возрастных ограничений

1. Сельцова Е.Л. с соавт. Современные препараты в лечении гриппа и ОРВИ, Оциллококцидум, РМЖ, 2008; (16) 22: 1516-1520.
2. Свиштушкин В.М. с соавт. Возможности лечения больных с острыми респираторными вирусными инфекциями в настоящее время. Лечащий врач, январь 2013; 1: 52-55.
3. Сельцова Е.Л. Влияние Оциллококцидума на интерферонобразование у часто болеющих детей. Consilium Medicum, Педиатрия, 2009; 4.
4. ОРВИ и грипп у детей. Диагностика, профилактика, лечение: метод. пособие / под общ. ред. В.А. Алешина, Е.Л. Сельцовой, М.: 2014, С. 22-40.

териям. К первичным критериям относится показатель количества пациентов, у которых уменьшились клинические проявления заболевания к исходу 3-х суток болезни согласно балльной оценке. С помощью вторичных критериев оцениваются:

- а) средняя длительность течения заболевания в группах;
- б) средняя длительность течения каждого симптома заболевания в каждой группе;
- в) количество пациентов, у которых отмечено развитие осложнений, требующих дополнительной терапии или госпитализации;
- г) общее количество дней болезни (отсутствия в ДДУ, школе).

Оценка безопасности сравниваемых препаратов основывалась на регистрации нежелательных явлений и их характера в период терапии.

Статистический анализ результатов проводили по группам в отдельности для популяции всех пациентов, которые приняли хотя бы одну дозу исследуемого ЛС и имели хотя бы одну оценку после исходной по параметрам эффективности и безопасности. Средние величины (M), стандартное отклонение (SD) и медиану (Me), а также различия между переменными (с использованием непараметрического U-критерия Вилкоксона–Манна–Уитни) рассчитывали с помощью программы SPSS, версия 21.0. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Под наблюдением находились 259 пациентов в возрасте от 6 до 12 лет с гриппом и ОРИ, протекавшими в легкой и среднетяжелой формах. Все пациенты случайным образом были распределены на 3 группы в зависимости от назначенной терапии:

1-я основная группа (n=102): 93 пациента с ОРИ и 9 – с гриппом, получавших противовирусный препарат оциллококцидум (в форме гомеопатических гранул);

2-я основная группа (n=100): 91 пациент с ОРИ и 8 – с гриппом, получавших противовирусный препарат кагоцел (в форме таблеток);

3-я контрольная группа (n=57): 54 пациента с ОРИ и 3 – с гриппом, получавших только симптоматические ЛС, без противовирусного препарата.

Все пациенты наблюдались не менее 7 дней, за это время было сделано 4 визита (день 0, день 2, день 4, день 7). Пациенты первых двух основных групп в течение 4 дней получали противовирусные препараты + симптоматические ЛС в течение 4–7 дней, дети контрольной группы получали только симптоматические ЛС в течение 4–7 дней.

Сравниваемые противовирусные препараты – оциллококцидум и кагоцел – показали хорошую противовирусную эффективность в отношении вирусов гриппа и ОРИ, однако сроки купирования симптомов в сравниваемых группах оказались различными, что повлияло на оценку проведенного лечения (рис. 1 и 2).

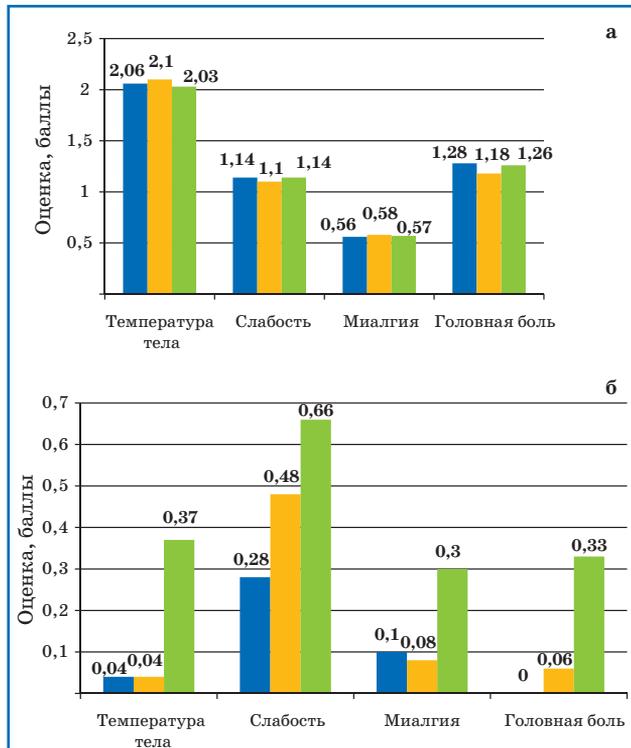


Рис. 1. Динамика симптомов интоксикации до (а) и после (б) лечения. Здесь и на рис. 2 и 3: 1-й столбик – 1-я группа (оциллококцидум), 2-й столбик – 2-я группа (кагоцел), 3-й столбик – 3-я группа (контроль).

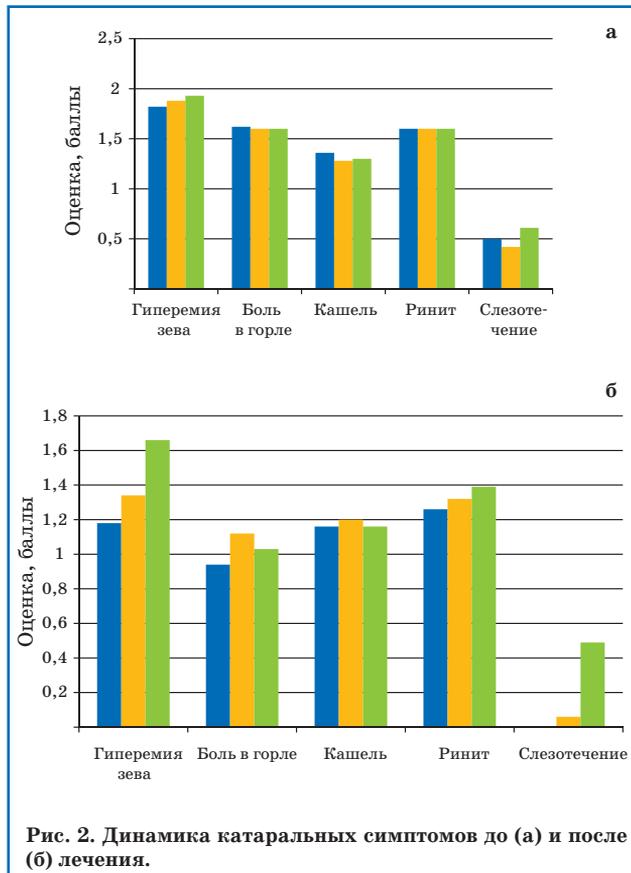
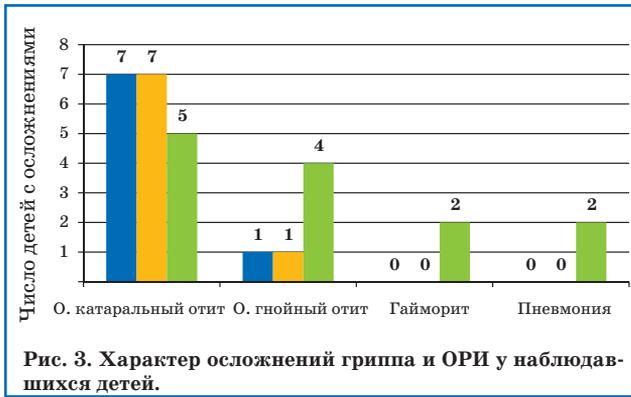


Рис. 2. Динамика катаральных симптомов до (а) и после (б) лечения.

Таким образом, по срокам нормализации температуры тела, уменьшения интоксикации и катаральных симптомов эффективность оциллококцидума оказалась достоверно выше.

В ходе наблюдения у 16 пациентов (7,9%) в двух основных группах, принимавших противо-



вирусные препараты, и у 13 пациентов (22,8%) контрольной группы, получавших только симптоматические ЛС, развились осложнения (рис. 3). Причем в группе контроля осложнений было не только достоверно больше, чем в основных группах наблюдения (7,9% vs 22,8%, $p < 0,001$), но и по характеру они были более тяжелыми, что в 2 случаях (3,5%) потребовало стационарного лечения детей.

Нежелательные явления не были зафиксированы ни у одного из пациентов. Все пациенты и их родители были комплаенты к проводимой терапии и полностью закончили курс терапии противовирусными препаратами.

Обсуждение

Актуальность защиты населения, особенно детей, в период сезонной вспышки гриппа и других ОРВИ не вызывает сомнений, поскольку наносимый ими ущерб измеряется не только и не столько материальными потерями и страданиями заболевших, но и социальными и жизненными потерями [1]. В эпидсезон особо уязвимой группой являются непривитые в силу различных причин дети, в связи с чем поиск средств защиты от респираторных вирусов и гриппа является одной из самых актуальных проблем здравоохранения. Нами проведено рандомизированное исследование, выполненное с участием 259 детей 6–12 лет, непривитых от сезонного гриппа, в ходе которого сравнивалась клиническая эффективность двух противовирусных препаратов разных фармацевтических групп – оциллококцидум и кагоцел, в лечении симптомов гриппа и ОРВИ. В результате исследования обнаружено, что назначение в течение первых 4 дней заболевания гриппом и ОРВИ противовирусных ЛС (1-я группа – оциллококцидум, 2-я группа – кагоцел), принимаемых в лечебных дозах в соответствии с инструкцией по применению, значительно быстрее позволяет купировать симптомы интоксикации и катаральные симптомы, ускоряет сроки выздоровления, снижает число осложнений у заболевших. Так, выраженность симптомов гриппа и ОРВИ на фоне приема противовирусных ЛС достоверно снижается к 4-му дню болезни (с 2,1 до 0,04 баллов, $p < 0,05$) и полностью купируется к 7-му дню лечения (0 балла в обеих группах). В то время как у детей контрольной группы, у которых в лечении

ОРИ и гриппа использовались только симптоматические ЛС, сроки санации и выздоровления были достоверно продолжительнее. Это свидетельствует о целесообразности использования противовирусных ЛС, особенно в группе детей, непривитых против гриппа.

Вместе с тем, следует отметить более высокую клиническую эффективность оциллококцидума в сравнении с кагоцелом. Это касается как симптомов интоксикации (температура тела, головная боль), которые исчезали в подавляющем большинстве случаев уже к 4-му дню лечения (2,06 и 1,2 балла для T° ; 1,28 и 0 баллов – для головной боли), так и катаральных симптомов (гиперемия зева, боль в горле), купирование которых отмечалось на 2–4-й дни лечения (1,82 и 1,18 балла – для гиперемии зева; 1,6 и 0,46 балла – для проявлений ринита). Пациенты, принимавшие кагоцел, достоверно дольше имели проявления интоксикационного синдрома по оценке на 4-й день лечения (2,1 и 1,82 балла для T° ; 1,18 и 0,06 балла – для головной боли; $p < 0,05$ – для обоих показателей), вплоть до 7-го дня у них сохранялись катаральные явления (1,88 и 0,74 балла для гиперемии зева; 1,6 и 0,38 балла – для боли в горле; $p < 0,05$ – для обоих показателей).

При этом в контрольной группе длительность симптомов интоксикации и катаральных явлений была достоверно продолжительнее, чем в обеих основных группах наблюдения ($p < 0,05$ – для всех полученных показателей), что еще раз свидетельствует в пользу включения противовирусных ЛС в программу лечения детей с гриппом и ОРВИ.

Еще одним чрезвычайно важным аспектом назначения безрецептурных противовирусных препаратов является их безопасность. Как уже отмечено, мы не отметили ни у одного из пациентов каких-либо нежелательных явлений. Вместе с тем, с позиций доказательной медицины, следует отдать приоритет препарату оциллококцидум, который на протяжении более 60 лет широко используется во многих странах – Франции, Германии, Швейцарии и ряде других стран, где успешно применяется гомеопатический метод лечения. При этом никогда не сообщалось о каких-либо нежелательных эффектах, в т.ч. отсроченных, о чем говорит и проведенный мета-анализ Кокрановской библиотеки [7], в котором оциллококцидум назван безопасным препаратом, но в силу недостатка доказательной базы его лечебные возможности были оценены на 1С («нет вреда, но и польза невелика»). Однако в последнее время появились работы, в которых с использованием современных методов в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях была неоднократно доказана его высокая эффективность [15, 16], в связи с чем специалисты считают, что «ступень признания» оциллококцидума необходимо повысить до уровня 1В.

Этого нельзя сказать о препарате кагоцел (действующее вещество – госсипол). Вопрос о

его безопасности и возможности использования у детей и взрослых до сих пор дискутируется, поскольку еще в 1998 г. ВОЗ запретила использование госсипола из-за выраженного стерилизационного эффекта, доказанного в ряде рандомизированных исследований [17–20]. До получения результатов целенаправленных исследований по изучению отдаленных последствий применения кагоцела лицами мужского пола, включая детей и подростков, более безопасным представляется использование альтернативных противовирусных препаратов [21, 22]. Осторожность следует соблюдать и при назначении кагоцела женщинам и девочкам [21], так как есть данные, что госсипол может оказывать неблагоприятное влияние на женскую репродуктивную систему, а в период беременности – и на развитие плода [23]. Требуется немало усилий со стороны научных работников, чтобы усилить доказательную базу

по безопасности и противовирусной активности кагоцела. В связи с этим, положив руку на холодную голову и взвесив пользу, безопасность и возможные риски, выбор средства противовирусной защиты для детей вполне очевиден.

В заключение хотелось бы подчеркнуть целесообразность включения неспецифических противовирусных ЛС в терапию легких и среднетяжелых форм гриппа и ОРВИ. Однако, учитывая, что грипп и ОРВИ относятся к массовым инфекционным заболеваниям, поражая в короткие сроки огромные массы людей, к препаратам для лечения и профилактики этих инфекций предъявляется ряд требований, особенно если это относится к назначению препаратов детскому населению. Прежде всего они должны быть безопасны и эффективны, что должно быть подкреплено научными исследованиями, основанными на принципах доказательной медицины.

Литература

1. Роспотребнадзор. Информационное письмо от 15.09.2015: www.zelao.mos.ru/presscenter/news/detail/2156269.html?pdf_file=y
2. Материалы ВОЗ 04.02.2015: <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/communicable-diseases/influenza/news/news/2015/02/influenza-season-underway-in-who-european-region>
3. Временные методические рекомендации «Схемы лечения и профилактики гриппа, вызванного вирусом А/Н1N1»: www.27.rospotrebnadzor.ru/s/27/files/directions/PrInfZab27/14070.doc
4. Киселев О.И., Маринец И.Г., Сомнина А.А. Грипп и другие респираторные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия. СПб.: Боргес, 2003: 244 с.
5. Ершов Ф.И., Касьянова Н.В. Возможна ли рациональная фармакотерапия гриппа и других ОРВИ? Инфекция и антимикробная терапия. 2003; 6: 3–9.
6. Романцов М.Г., Сологуб Т.В. Экстренная неспецифическая профилактика и лечение гриппа и ОРВИ. Лекция для врачей. СПб., 2008: 39 с.
7. Vickers AJ, Smith C. Homeopathic Oscillocochinum for preventing and treating influenza and influenza-like syndrome (Review). Cochrane Data base Syst. Rev. 2006; 3: CD001957.
8. Marrari LA, Terzan L, Chaufferin G. Oscillocochinum for influenza treatment. Ann Ist Super San Ita. 2012; 48 (1): 105–109. doi: 10.4415/Ann_12_01_17
9. Селькова Е.П., Семенов Т.А., Ленева И.А., Буцева Е.И., Лапицкая А.С. Гомеопатический препарат оциллококцинум в профилактике и лечении гриппа и ОРВИ. Фарматека. 2006; 16: 1–4.
10. http://www.kagocel.ru/about_drug/instrukciya/
11. Чешик С.Г., Вартамян Р.В., Бунин С.В. Оценка терапевтической эффективности и безопасности препарата Кагоцел при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях у детей. Биопрепараты. 2010; 4 (40): 28–33.
12. Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Кладова О.В., Сергеева Э.М., Нестеренко В.Г. Клиническая и профилактическая эффективность индуктора интерферона при ОРВИ у детей младшего дошкольного возраста. Педиатрическая фармакология. 2012; 1 (9): 81–89.
13. Вартамян Р.В., Сергеева Э.М., Чешик С.Г. Оценка терапевтической эффективности препарата Кагоцел® у детей младшего и дошкольного возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями. Детские инфекции. 2011; 1: 36–41.
14. Харламова Ф.С., Кладова О.В., Учайкин В.Ф., Чешик С.Г., Вартамян Р.В., Яблонская К.П. Метапневмовирусная и бокавирусная респираторные инфекции в структуре ОРВИ у детей. Детские инфекции. 2015; 2: 5–11.
15. Казюкова Т.В., Самсыгина Г.А., Коваль Г.С., Дудина Т.А., Бимбасова Т.А., Шевченко Н.Н., Русакова В.Д., Панкратов И.В. Натуропатические препараты в профилактике острых респираторных заболеваний у детей младшего возраста. Трудный пациент. 2010; 8 (1): 31–35.
16. Селькова Е.П., Семенов Т.А., Горбачев И.А. Применение Оциллококцинума для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ. Инфекционные болезни. 2005; 3 (4): 74–78.
17. Waites G, Wang C, Griffin P. Gossypol: reasons for its failure to be accepted as a safe, reversible male antifertility drug. Int. J. Androl. 1998; 21: 8–12.
18. Coutinho E, Athayde C, Atta G. Gossypol blood levels and inhibition of spermatogenesis in men taking gossypol as a contraceptive. A multicenter, international, dose-finding study. Contraception. 2000; 61 (1): 61–67.
19. Coutinho E. Gossypol: a contraceptive for men. Contraception. 2002; 65 (4): 259–263.
20. Yang Z, Ye W, Cui G. Combined administration of low-dose gossypol acetic acid with desogestrel/mini-dose ethinylestradiol/testosterone undecanoate as an oral contraceptive for men. Contraception. 2004; 70 (3): 203–211.
21. Ушкалова Е., Чухарева Н. Лидеры продаж безрецептурных препаратов и проблемы их безопасности. Врач. 2014; 9: 2–8.
22. Alexander J, Benford D, Cockburn A. Gossypol as undesirable substance in animal feed. Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain (Question No EFSA-Q-2005-222). EFSA J. 2008; 908: 1–55.
23. Mortimer D, Barratt C, Bjorndahl L. What should it take to describe a substance or product as «sperm-safe». Human Reproduction Update. 2013; 19 (Suppl. 1): 1–45.

