

in preterm infants with respiratory distress syndrome treated with poractant alfa, calfactant or beractant: a retrospective study. *Journal of Perinatology*. 2013; 33: 119–125.

10. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Vento M, Halliday HL; European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2013 Update. *Neonatology*. 2013; 103: 353–368.

11. Dunn MS, Kaempf J, de Klerk A, de Klerk R, Reilly M, Howard D, Ferrelli K, O'Connor J, Soll RF. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics*. 2011; 128 (5): e1069–1076.

12. Survanta® label, Russian Federation.

13. Liechty EA, Donovan E, Purohit D, Gilhooly J, Feldman B, Noguchi A, Denson SE, Sehgal SS, Gross I, Stevens D.

Reduction of neonatal mortality after multiple doses of bovine surfactant in low birth weight neonates with respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 1991; 88 (1): 19–28.

14. Paul S, Rao S, Kohan R, McMichael J, French N, Zhang G, Simmer K. Poractant alfa versus beractant for respiratory distress syndrome in preterm infants: a retrospective cohort study. *J. Paediatr. Child. Health* 2013; 49 (10): 839–844.

15. Kribs A, Roll C, Göpel W, Wieg C, Groneck P, Laux R, Teig N, Hoehn T, Böhm W. Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2015; 169 (8): 723–730.

16. Ramos-Navarro C, Sánchez-Luna M, Zeballos-Sarrato S, González-Pacheco N. Less invasive beractant administration in preterm infants: a pilot study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016; 71 (3): 128–134.

© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-87-94  
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-1-87-94>

Н.А. Геппе<sup>1</sup>, Е.Г. Кондюрина<sup>2</sup>, И.М. Мельникова<sup>3</sup>, А.У. Сабитов<sup>4</sup>, О.А. Перминова<sup>5</sup>,  
А.Н. Галустян<sup>6</sup>, Т.Е. Пак<sup>7</sup>, А.В. Камаев<sup>8</sup>, С.Л. Лалэко<sup>9</sup>, О.В. Жиглинская<sup>10</sup>,  
С.Г. Лазарева<sup>11</sup>, Н.Б. Бальцерович<sup>12</sup>

## РЕЛИЗ-АКТИВНЫЙ ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ПРЕПАРАТ ЭРГОФЕРОН В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЖИДКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ЭРГОФЕРОНА: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ДВОЙНОГО СЛЕПОГО ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, г. Москва; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Новосибирск;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ на базе Муниципального учреждения здравоохранения Клиническая больница № 8, г. Ярославль; <sup>4</sup>МУЗ «Детская городская больница № 11», г. Екатеринбург; <sup>5</sup>МУЗ «Городская детская клиническая поликлиника № 5», г. Пермь;

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ;

<sup>7</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ;

<sup>8</sup>ГБУЗ «Городская детская поликлиника № 44», г. Санкт-Петербург; <sup>9</sup>ГБУЗ «Детская городская больница № 22», г. Санкт-Петербург; <sup>10</sup>ГБУЗ «Городская поликлиника № 44» (Детское поликлиническое отделение 41), г. Санкт-Петербург;

<sup>11</sup>ООО «Альянс Биомедикал Русская группа», г. Санкт-Петербург;  
<sup>12</sup>ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 45 Невского района», г. Санкт-Петербург, РФ



Представлены результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования в параллельных группах, III фазы, по изучению клинической эффективности и безопасности жидкой лекарственной формы Эргоферона в лечении острых респираторных инфекций (ОРИ) у детей. Материалы и методы исследования: включены 306 амбулаторных пациентов из 7 городов РФ в возрасте от 3 до 18 лет с признаками ОРИ верхних дыхательных путей с лихорадкой  $\geq 38$  °С, рандомизированных в 2 группы случайным образом в соотношении 1:1. Пациенты основной группы (n=154) получали Эргоферон, группы сравнения (152 ребенка) – плацебо в течение 5 дней. Эффективность терапии оценивали по количеству пациентов с разрешением симптомов ОРИ (температурой тела  $\leq 37,2$  °С и

### Контактная информация:

Геппе Наталья Анатольевна – д.м.н., проф.,  
зав. каф. детских болезней ФГАОУ ВО «Первый  
Московский государственный медицинский  
университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ  
Адрес: Россия, 119881, г. Москва,  
ул. Б. Пироговская, 19  
Тел.: (499) 248-44-22, E-mail: [geppe@mail.ru](mailto:geppe@mail.ru)  
Статья поступила 1.02.18,  
принята к печати 6.06.18.

### Contact Information:

Gepe Nataliya Anatolyevna – MD., prof., head  
of Pediatric Diseases Department, I.M. Sechenov  
First Moscow State Medical University  
Address: Russia, 119881, Moscow,  
B. Pirogovskaya str., 19  
Tel.: (499) 248-44-22, E-mail: [geppe@mail.ru](mailto:geppe@mail.ru)  
Received on Feb. 1, 2018,  
submitted for publication on Jun. 6, 2018.

отсутствием либо суммарной выраженностью всех симптомов ОРИ ( $\leq 2$  баллов) на 2-й, 3-й и 4-й дни наблюдения. Дополнительно оценивали продолжительность и выраженность основных симптомов заболевания, наличие осложнений. В окончательный РР-анализ эффективности вошли данные 145 пациентов из группы Эргоферона и 148 из группы плацебо. Результаты: Эргоферон способствовал ускорению выздоровления детей. Уже через 3 суток от начала лечения почти у половины пациентов основной группы симптомы отсутствовали, либо проявления ОРИ были минимальны. Применение Эргоферона быстро снижало температуру тела до нормальных значений, обеспечивало легкое течение ОРИ и не сопровождалось ухудшением течения заболевания и нежелательными явлениями. Заключение: доказана терапевтическая эффективность и безопасность жидкой лекарственной формы Эргоферона при лечении ОРИ у детей в условиях двойного слепого плацебо-контроля.

**Ключевые слова:** острая респираторная инфекция, плацебо-контролируемое исследование, Эргоферон, дети.

**Цит.:** Н.А. Геппе, Е.Г. Кондюрина, И.М. Мельникова, А.У. Сабитов, О.А. Перминова, А.Н. Галустян, Т.Е. Пак, А.В. Камаев, С.Л. Лалэко, О.В. Жиглинская, С.Г. Лазарева, Н.Б. Бальцерovich. Релиз-активный противовирусный препарат Эргоферон в лечении острых респираторных инфекций у детей. Эффективность жидкой лекарственной формы Эргоферона: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования. *Педиатрия*. 2019; 98 (1): 87–94.

N.A. Geppe<sup>1</sup>, E.G. Kondiurina<sup>2</sup>, I.M. Melnikova<sup>3</sup>, A.U. Sabitov<sup>4</sup>, O.A. Perminova<sup>5</sup>,  
A.N. Galustyan<sup>6</sup>, T.E. Pak<sup>7</sup>, A.V. Kamaev<sup>8</sup>, S.L. Laleko<sup>9</sup>, O.V. Zhiglinskaya<sup>10</sup>,  
S.G. Lazareva<sup>11</sup>, N.B. Bultserovich<sup>12</sup>

## RELEASE-ACTIVE ANTIVIRAL DRUG ERGOFERON IN TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN. THE EFFICACY OF THE LIQUID DOSAGE FORM OF ERGOFERON: RESULTS OF A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED CLINICAL RESEARCH

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; <sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; <sup>3</sup>Yaroslavl State Medical University on the basis of the State Healthcare Institution of the Yaroslavl Region Clinical Hospital № 8, Yaroslavl; <sup>4</sup>Yekaterinburg City Munitipal Children's Hospital № 11, Yekaterinburg, Sverdlovsk Oblast; <sup>5</sup>Perm City Munitipal Children's Polyclinic № 5, Perm; <sup>6</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg; <sup>7</sup>Outpatient Department with the Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg; <sup>8</sup>Saint Petersburg City Children's Polyclinic № 44, Saint Petersburg; <sup>9</sup>Saint Petersburg City Children's Hospital № 22, Saint Petersburg; <sup>10</sup>Children's Outpatient Department № 41 with the Saint Petersburg City Polyclinic № 44, Saint Petersburg; <sup>11</sup>Alliance Biomedical – Russian Group, LLC, Clinical and Research Center, Saint Petersburg; <sup>12</sup>Saint Petersburg City Nevsky District Children's Polyclinic № 45, Saint Petersburg, Russia

**The objective of this research was to study the clinical efficacy and safety of the liquid dosage form of Ergoferon in the treatment of acute respiratory infections (ARI) in children. Materials and methods:** A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter trial was conducted in 306 ambulatory patients aged 3 to 18 years. Patients were eligible for enrolment if they presented with signs of ARI with fever  $\geq 38$  °C and were randomly allocated to treatment with Ergoferon or placebo for 5 days in 1:1 proportion. For primary endpoint assessments the number of patients with the resolution of ORI symptoms (body temperature  $\leq 37,2$  °C and the absence or total severity of all ARI symptoms  $\leq 2$  points) on the 2<sup>nd</sup>, 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> days of treatment. Secondary endpoints included the duration and severity of the main symptoms of the disease and the presence of complications. **Results:** Ergoferon facilitated early recovery. Almost half of the patients in the treatment group had no symptoms, or had minimal sign of ARI after 3 days of treatment. The Ergoferon therapy quickly abated body temperature to 37,2 °C, provided mild process of respiratory infections and prevented aggravation of the disease and adverse events. A good safety profile of Ergoferon was observed. **Conclusion:** this study confirmed clinical efficacy as well as safety of a liquid dosage form of Ergoferon in the treatment of ARI in children in a phase III trial.

**Keywords:** acute respiratory infections, placebo-controlled, double-blind trial, Ergoferon, children.

**Quote:** N.A. Geppe, E.G. Kondiurina, I.M. Melnikova, A.U. Sabitov, O.A. Perminova, A.N. Galustyan, T.E. Pak, A.V. Kamaev, S.L. Laleko, O.V. Zhiglinskaya, S.G. Lazareva, N.B. Bultserovich. Release-active antiviral drug Ergoferon in treatment of acute respiratory infections in children. The efficacy of the liquid dosage form of Ergoferon: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical research. *Pediatria*. 2019; 98 (1): 87–94.

На сегодняшний день подходы к терапии гриппа и ОРВИ подразумевают своевременное назначение противовирусной и симптоматической терапии, направленной на быстрое купирование основных симптомов с укорачиванием периода заболевания и снижением риска развития осложнений [1, 2]. Применение комбинированных препаратов, реализующих совместно этиотропное, патогенетическое и симптоматическое действие при ОРВИ может способствовать уменьшению полипрагмазии, что особенно важно в педиатрической практике. Эргоферон – препарат для лечения ОРВИ и гриппа, разработанный отечественной компанией ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг», является комбинированным лекарственным средством, сочетающим противовирусное, иммуномодулирующее, противовоспалительное и антигистаминное действие.

Препарат является релиз-активным (РА), т.е. обладает особой активностью, которая высвобождается в ходе технологической обработки исходных антител (АТ) [3]. Входящие в состав Эргоферона АТ в релиз-активной форме (РА АТ) оказывают влияние на эндогенные молекулы-регуляторы, изменяя их взаимодействие с соответствующими рецепторами, участвующими в формировании иммунного ответа в процессе развития инфекционного воспаления. В частности, РА АТ к интерферону гамма ( $INF\gamma$ ) способствуют повышению активности  $INF\gamma$  и его способности взаимодействовать со своими рецепторами, а также увеличению продукции не только  $INF\gamma$ , но и эндогенных ранних интерферонов альфа и бета ( $INF\alpha/\beta$ ) [4]. Наряду с этим повышается функциональный резерв Th- и других клеток, участвующих в иммунном ответе, восстанавливается баланс Th1/Th2-лимфоцитов, усиливаются фагоцитарная активность макрофагов и нейтрофилов и активность естественных киллеров [4, 5]. РА АТ к CD4-рецептору в составе Эргоферона оказывают модулирующее влияние на функциональную активность CD4-рецептора, который экспрессируется на поверхности нескольких кластеров Т-клеток различной специализации, включая Т-хелперы 1-го и 2-го типов, способствуя нормализации иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 и восстановлению субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20) [4]. Третий компонент Эргоферона – РА АТ к гистамину влияет на гистамин-зависимую активацию  $H_1$ - и  $H_4$ -рецепторов. Известно, что  $H_4$ -гистаминовые рецепторы наряду с  $H_1$ -рецепторами задействованы в развитии воспалительных реакций – их повышенная активность приводит к выбросу провоспалительных цитокинов Th2-лимфоцитами, препятствуя протеканию процессов регенерации в слизистых оболочках [6]. РА АТ к гистамину проявляют эффект антагониста по отношению к гистаминовым  $H_4$ -рецепторам – подавляют высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов

и сопутствующую продукцию лейкотриенов, снижают синтез молекул адгезии, хемотаксис эозинофилов и агрегацию тромбоцитов, а также оказывают положительное влияние на опосредованные гистаминовыми рецепторами процессы воспаления и отека [7].

Воздействие Эргоферона на систему интерферонов в сочетании с активацией процессов распознавания вирусов системой CD4-клеток и влиянием на гистамин-зависимые реакции ускоряет процесс элиминации вируса, способствует формированию адекватного иммунитета и сокращает длительность и выраженность основных симптомов ОРВИ [4, 8–11].

Клиническая эффективность Эргоферона ранее была доказана в ходе рандомизированных клинических исследований. Так, сопоставимый Осельтамивиру эффект в лечении гриппа был продемонстрирован в сравнительном исследовании у взрослых пациентов [10]. В плацебо-контролируемом исследовании доказана эффективность Эргоферона при лечении ОРВИ у взрослых пациентов, которая проявлялась в сокращении длительности лихорадки, интоксикации и катаральных симптомов, а также частоты приема жаропонижающих препаратов по сравнению с плацебо [11]. Данные международной наблюдательной программы «Эрмитаж» показали успешность применения Эргоферона при лечении ОРВИ и гриппа у взрослых и детей в условиях рутинной клинической практики более чем у 8 тыс пациентов. Отмечено, что Эргоферон эффективен как при раннем (в первые часы и дни заболевания), так и более позднем начале терапии ОРВИ и гриппа во всех возрастных группах, а также у пациентов с сопутствующими аллергическими заболеваниями. Применение Эргоферона у половины пациентов позволило полностью исключить прием средств симптоматической терапии [12]. С целью изучения терапевтической эффективности новой жидкой лекарственной формы Эргоферона у пациентов детского возраста с острыми респираторными инфекциями (ОРИ) верхних дыхательных путей проведено плацебо-контролируемое исследование с использованием препарата в виде раствора для приема внутрь.

#### Материалы и методы исследования

Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах, фаза III, проходило с апреля 2013 г. по март 2015 г. в 13 исследовательских центрах 7 городов России.

В процессе выполнения данного исследования все исследователи руководствовались Правилами надлежащей клинической практики по проведению клинических исследований лекарственного препарата для медицинского применения в Российской Федерации, Европейскими предписаниями по GCP и Хельсинкской декларацией.

Включались амбулаторные пациенты обоего пола в возрасте от 3 до 18 лет с симптомами ОРИ верхних



дыхательных путей выраженностью не менее 4 баллов, с температурой тела  $38^{\circ}\text{C}$  и выше, обратившиеся к врачу в первые 24 ч от начала заболевания. Симптомы ОРИ определяли по 4-точечной балльной шкале [13, 14], включающей оценку общих симптомов (головная боль, озноб, потливость, слабость, мышечная боль, сонливость), симптомов со стороны носа (выделения из носа, заложенность носа, чихание), симптомов со стороны горла (боль в горле, хрипота/охриплость голоса) и симптомов со стороны груди (кашель, боль/тяжесть в груди), которые оценивали от 0 до 3 баллов: симптом отсутствует – 0 баллов; легкая выраженность – 1 балл; средняя выраженность – 2 балла; тяжелая выраженность – 3 балла. Термометрию проводили в области височной артерии при помощи электронного инфракрасного термометра. Для включения в исследование требовалось наличие, как минимум, одного общего симптома  $\geq 2$  баллов и одного симптома со стороны верхних дыхательных путей  $\geq 2$  баллов, либо большего количества симптомов выраженностью  $\geq 1$  балла. Не включались пациенты, требующие назначения антибактериальных препаратов (АБП), с подозрением на другие инфекционные заболевания, соматические заболевания в стадии обострения и др.; а также принимающие запрещенные в данном исследовании препараты (противовирусные, кроме Эргоферона, иммуномодулирующие и антигистаминные средства) в течение месяца до включения в исследование. После подписания пациентом и/или его законным представителем формы информированного согласия на участие в клиническом исследовании и окончания скрининга включенные пациенты были рандомизированы с помощью автоматизированной интерактивной системы, основанной на генераторе случайных цифр, на две группы в соотношении 1:1. Пациенты основной группы (группа Эргоферона) получали исследуемый препарат по схеме: в первые сутки лечения 8 приемов (в первые 2 ч по 1 мерной ложке каждые 30 мин, затем в оставшееся время еще 3 раза через равные промежутки времени), со 2-х по 5-е сутки – по 1 мерной ложке 3 раза в день. Пациенты контрольной группы получали плацебо по схеме приема Эргоферона. По внешним и органолептическим свойствам растворы Эргоферона и плацебо не различались. Продолжительность лечения составила 5 дней. По показаниям пациентам обеих групп разрешался прием жаропонижающих препаратов, препаратов для лечения кашля, сосудосуживающих назальных капель по показаниям. В 1-й, 3-й и 6-й дни наблюдения осуществляли контроль терапии и оценку безопасности проводимого лечения с учетом данных из дневника пациента (значения температуры тела и выраженность симптомов ОРИ), а также данных лабораторных исследований, проводившихся в локальной лаборатории исследовательских центров.

В качестве первичного критерия эффективности принимали долю пациентов с разрешением симптомов ОРИ (температурой тела  $\leq 37,2^{\circ}\text{C}$  и отсутствием, либо суммарной выраженностью всех симптомов ОРИ  $\leq 2$  баллов) на 2-й, 3-й и 4-й дни наблюдения. Оценивали динамику лихорадки; долю пациентов с нормальной температурой тела ( $\leq 37^{\circ}\text{C}$ ) на 2-й, 3-й, 4-й и 5-й дни наблюдения; продолжительность основных сим-

птомов ОРИ; тяжесть течения ОРИ (по результатам «площади под кривой» для суммарного индекса тяжести); число приемов жаропонижающих препаратов; долю пациентов с ухудшением течения заболевания. Показатель «площадь под кривой» рассчитывали как произведение суммарного индекса тяжести на количество дней, в которые регистрировали симптомы; для ее построения абсолютные значения температуры тела, измеренные в градусах Цельсия, переводили в относительные единицы (баллы):  $\leq 37,2^{\circ}\text{C} = 0$  баллов;  $37,3-37,9^{\circ}\text{C} = 1$  балл;  $38-38,9^{\circ}\text{C} = 2$  балла;  $\geq 39^{\circ}\text{C} = 3$  балла. Критерии безопасности исследуемой терапии подразумевали оценку наличия, характера и связи нежелательных явлений (НЯ) с исследуемой терапией, динамику лабораторных показателей.

**Статистическая методология.** С учетом ожидаемых эффектов по критериям эффективности, мощности статистических критериев равным 80%, вероятности ошибки первого рода  $\alpha < 5\%$  и возможного выбывания 35% пациентов в ходе скрининга из исследования, минимальный расчетный размер выборки составил 306 пациентов.

Оценку безопасности проводили на основании данных выборки Safety population (включенные в исследование и рандомизированные пациенты, получившие хотя бы одну дозу исследуемых препаратов), а оценку эффективности – с учетом пациентов Intention-to-treat (ITT) и Per Protocol (PP)-выборки, в соответствии с дизайном superiority.

Все данные представлены в виде Mean  $\pm$  sd.

Для обработки данных применяли методы частотного анализа: критерий  $\chi^2$ , точный критерий Фишера, модификация Cochran–Mantel–Haenszel критерия  $\chi^2$  для множественных сравнений (CMH  $\chi^2$ ), метод глобальной статистики (A Global Test Statistic); анализ непрерывных переменных осуществляли с использованием двухвыборочного t-критерия Стьюдента с учетом равных или неравных дисперсий, двухфакторный дисперсионный анализ (Mixed Procedure в SAS); для множественных сравнений использовали адаптивный критерий Хольма (adaptive Holm method); с использованием статистического пакета SAS-9.4 (Statistical Analysis System, Институт SAS, США).

Результаты промежуточного анализа (interim analysis) данного исследования были опубликованы ранее [15].

Исследование было проведено в соответствии со всеми требованиями протокола, завершение исследования выполнено в запланированные сроки.

## Результаты

**Характеристика пациентов.** Всего включены 306 пациентов с равномерным распределением по разным возрастным группам: 22% (n=67) составили дети старше 3 лет и младше 6 лет, 40% (n=122) – дети >6–12 лет и 38% (n=117) – дети >12 лет <18 лет; средний возраст  $10 \pm 4,1$  года. Участники были рандомизированы в группу Эргоферона (n=154) и группу плацебо (n=152). Пациенты, включенные в соответствии со всеми критериями включения/невключения, рандомизированные и получившие хотя бы одну

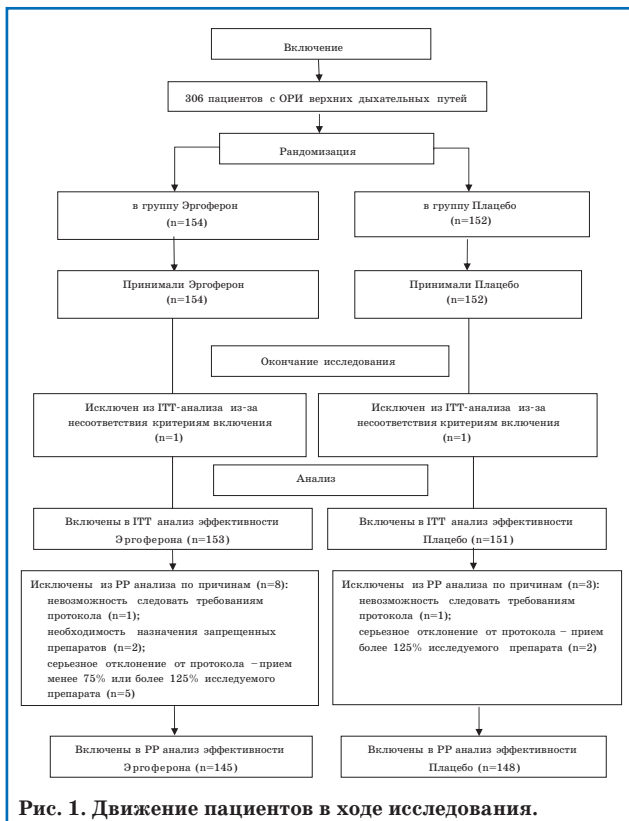


Рис. 1. Движение пациентов в ходе исследования.

дозу исследуемых препаратов, составили выборку для ITT-анализа эффективности (153 пациента из группы Эргоферона и 151 – из группы плацебо). Пациенты, завершившие участие в исследовании в соответствии со всеми процедурами протокола, составили выборку для PP-анализа (n=145 из группы Эргоферона и n=148 из группы плацебо). Движение участников в ходе исследования отражено на рис. 1. Распределение пациентов по демографическим характеристикам, группам исследуемой терапии и клиническим проявлениям ОРИ не имело статистически значимых различий (см. таблицу). По количеству пациентов с сопутствующими заболеваниями (27 пациентов группы Эргоферона и 28 из группы плацебо) сравниваемые группы также не различались ( $p < 0,3077$ ). Большинство из них имело по 1–2 сопутствующему диагнозу, отдельные пациенты – 3 и более. Наиболее часто в 7,2% случаев зарегистрированы болезни органов дыхания (тонзиллит, аденоидит, аденоидные вегетации) и аллергические заболевания (аллергический ринит, поллиноз, бронхиальная астма). Реже отмечались болезни органов пищеварения (6,6%), расстройства зрения (3,3%), патология костно-мышечной системы (2,6%), врожденные anomalies системы кровообращения (2,6%), патология органов мочевой системы (1,3%).

Частота применения разрешенных сопутствующих препаратов для симптоматической терапии ОРИ, включая антипиретики (нестероидные противовоспалительные средства и анальгетики), сосудосуживающие назальные капли и спреи, местные антисептические препараты, секретолитики и экспекторанты, а также ингаляционные препараты для базисной и бронхоли-

тической терапии бронхиальной астмы в группах не различалась.

**Оценка эффективности.** Доли пациентов с разрешением симптомов ОРИ на 2-й, 3-й и 4-й дни наблюдения в группе Эргоферона и плацебо составили 8 и 1%, 20 и 12%, 44 и 34% соответственно ( $p = 0,029$ ) (рис. 2).

Изменение температуры тела (дельта среднего значения в градусах  $^{\circ}\text{C}$ ) в группе Эргоферона на утро 2-го дня составило  $-0,95 \pm 0,56$   $^{\circ}\text{C}$  против  $-0,79 \pm 0,53$   $^{\circ}\text{C}$  в группе плацебо, на утро 3-го дня –  $-1,52 \pm 0,52$   $^{\circ}\text{C}$  против  $-1,3 \pm 0,49$   $^{\circ}\text{C}$  соответственно и статистически значимо различалось между группами в каждый из дней ( $p = 0,0121$  на 2-й,  $p = 0,0004$  на 3-й день) и на всем протяжении лечения ( $p < 0,0001$ ) (рис. 3). При этом более выраженная динамика лихорадки отмечалась в группе Эргоферона, при равномерном числе приемов жаропонижающих препаратов в группах.

Аналогичная динамика прослеживалась при оценке количества детей с нормальной температурой тела. Доля детей с температурой тела  $< 37$   $^{\circ}\text{C}$  преобладала в группе Эргоферона и составила на утро 2-го дня 22% (Эргоферон) против 17% (плацебо), на утро 3-го дня – 67% против 54% соответственно ( $p = 0,0147$ ). Нормализация температуры тела произошла в среднем за  $27 \pm 23,2$  и  $31,3 \pm 23,8$  ч в группе Эргоферона и плацебо соответственно. В целом, продолжительность всех симптомов ОРИ на фоне лечения Эргофероном была меньше, чем в группе плацебо, не достигнув, однако, значимой разницы между группами. Продолжительность заболевания (всех симптомов ОРИ) у пациентов, получавших Эргоферон, составила  $86,6 \pm 30,7$  ч.

Математическая модель «площадь под кривой», позволяющая наиболее объективно оценить и сравнить тяжесть течения заболевания в группах, подтвердила эффективность препарата прежде всего в отношении лихорадки и других проявлений синдрома интоксикации. Площадь под кривой, по данным дневника пациента, в группах Эргоферона и плацебо для показателя лихорадки составила  $2,1 \pm 1,6$  и  $2,5 \pm 1,7$  ( $p = 0,0374$ ); для суммарного показателя интоксикации –  $8,6 \pm 6,7$  и  $10 \pm 6,6$  ( $p = 0,0183$ ); для суммарного показателя всех симптомов ОРИ –  $26,4 \pm 14,8$  и  $29,3 \pm 14,1$  ( $p = 0,04932$ ) соответственно (данные для PP-выборки представлены на рис. 4). Анализ отдельных симптомов ОРИ, по данной площади под кривой, продемонстрировал значимое влияние Эргоферона на головную ( $p = 0,0089$ ) и мышечную боль ( $p = 0,0428$ ), озноб ( $p = 0,0135$ ) и слабость ( $p = 0,0395$ ). Мнение родителей/участников исследования подтверждалось результатами объективного осмотра врача, тяжестью лихорадки, оцененной во время визитов (площадь под кривой для данного показателя) ( $p = 0,0303$ ).

Ни одного случая ухудшения заболевания и/или развития осложнений, потребовавших назначения АБП или госпитализации, в ходе исследо-

## Исходные демографические и клинические характеристики пациентов

Показатели	Группа Эргоферона	Группа Плацебо	Статистика
<b>ITT анализ</b>	<b>n=153</b>	<b>n=151</b>	
Возраст, годы Mean±SD	9,8±4,1	10,2±4,2	p=0,5669
Пол, n (%)			
Мальчики	87 (56,9%)	72 (47,7%)	p=0,1091
Девочки	66 (43,1%)	79 (52,3%)	
Температура тела, °C	38,4±0,4	38,4±0,3	p=0,876
Средний суммарный балл интоксикации, Mean±SD	6,4±2,8	6,6±2,5	p=0,084
Средний суммарный балл катаральных симптомов, Mean±SD	5,6±2,9	5,9±2,9	p=0,9813
Средний суммарный балл по всем симптомам, Mean±SD	14,0±4,5	14,6±4,7	p=0,3466

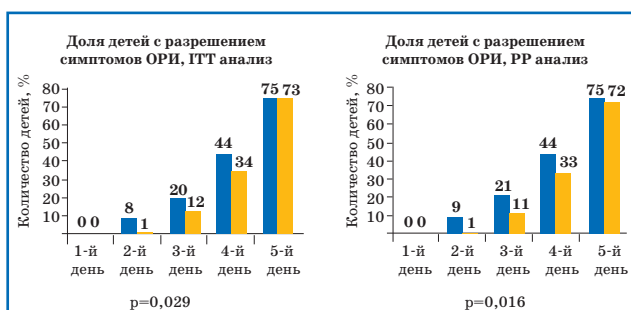


Рис. 2. Доля пациентов с разрешением симптомов ОРИ (в соответствии с первичным критерием эффективности) на 1–5-й дни наблюдения, по данным дневника пациента, для ITT и PP анализа.

p – различия между группами, метод глобальной статистики (A Global Test Statistic); ■ – Эргоферон, ■ – плацебо.

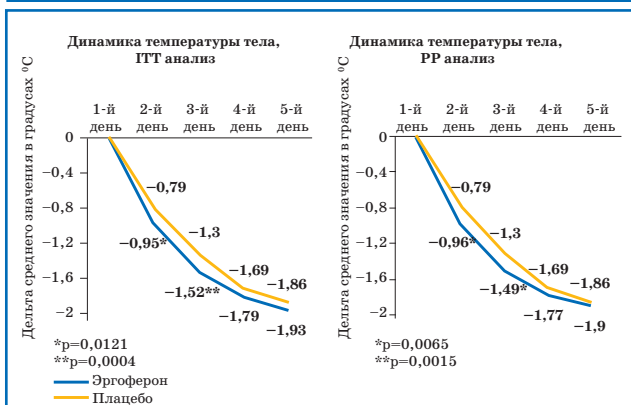


Рис. 3. Динамика температуры тела на 1–5-й дни наблюдения по сравнению с исходным состоянием, утренние измерения.

p – различия между группами, критерий Стьюдента.

вания отмечено не было. Все пациенты закончили участие в исследовании выздоровлением от ОРИ. Уровень приверженности пациентов к назначенной терапии был высокий в обеих группах.

**Оценка безопасности.** В анализ безопасности вошли данные всех включенных в исследование пациентов. Мониторинг лабораторных данных не выявил отклонений от нормы ни у одного пациента, динамика показателей анализа крови и мочи в сравниваемых группах не различалась.

Всего было зарегистрировано 6 НЯ у 5 пациентов, в т.ч. 4 НЯ у 3 (1,9%) пациентов группы Эргоферона и 2 НЯ – 2 (1,3%) участников груп-

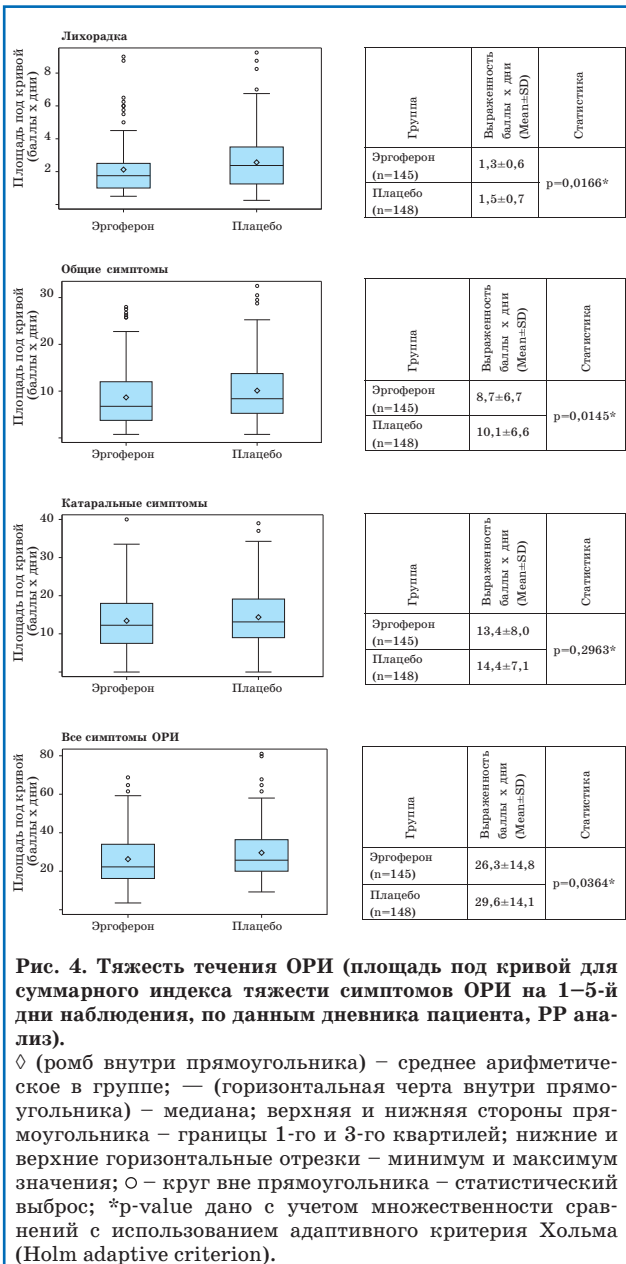
пы плацебо, без значимых различий между группами ( $p=1,000$ ). В группе Эргоферона отмечались следующие НЯ: со стороны органов пищеварения – один случай рвоты (0,6%), со стороны нервной системы – один случай головокружения (0,6%), со стороны кожи и подкожной клетчатки – кожная сыпь в одном случае (0,6%) и один случай, отнесенный к болезням уха в виде ушной боли (0,6%). В группе плацебо зарегистрированы: со стороны органов пищеварения – один случай диареи (0,7%) и один случай нарушения ночного сна (0,7%).

Выявленные НЯ в группе Эргоферона были легкой степени (во всех случаях связь с исследуемой терапией не выявлена), которые полностью разрешились самостоятельно, лишь в одном случае потребовалось применение дополнительной терапии (Цетиризин) для устранения кожной сыпи.

## Обсуждение

Данное исследование продемонстрировало клинически значимую эффективность новой лекарственной формы Эргоферона при лечении ОРВИ у детей. Использование метода глобальной статистики (A Global Test Statistic) для анализа первичного критерия эффективности обеспечило возможность проведения обобщенной оценки долей пациентов с разрешением симптомов ОРИ для 3 последовательных дней (2/3/4 дни лечения). Клиническая эффективность исследуемого препарата проявлялась в виде ежедневного и значимого по сравнению с плацебо прироста доли пациентов с отсутствием или минимальными проявлениями ОРИ, начиная с первых суток терапии.

Мнение врачей и участников исследования/их законных представителей о выраженности симптомов ОРИ практически совпадало. Эффективность Эргоферона наиболее отчетливо проявлялась в отношении лихорадки и общих симптомов ОРИ. В группе Эргоферона температура тела достоверно быстрее снижалась до нормальных значений у большего количества пациентов, быстрее купировалась головная и мышеч-



**Рис. 4. Тяжесть течения ОРВИ (площадь под кривой для суммарного индекса тяжести симптомов ОРВИ на 1–5-й дни наблюдения, по данным дневника пациента, РР анализ).**  
 ◊ (ромб внутри прямоугольника) – среднее арифметическое в группе; — (горизонтальная черта внутри прямоугольника) – медиана; верхняя и нижняя стороны прямоугольника – границы 1-го и 3-го квартилей; нижние и верхние горизонтальные отрезки – минимум и максимум значения; ○ – круг вне прямоугольника – статистический выброс; \*p-value дано с учетом множественности сравнений с использованием адаптивного критерия Хольма (Holm adaptive criterion).

ная боль, что подтверждалось консервативным методом анализа (критерием Стьюдента).

Несмотря на то, что не было получено статистически значимых данных, демонстрирующих сокращение продолжительности заболевания по сравнению с плацебо, терапия Эргофероном обеспечивала более легкое течение ОРВИ, по данным площади под кривой при оценке тяжести симптомов. Выраженность лихорадки, болевого синдрома, озноба и слабости была значимо меньше в основной группе.

Таким образом, Эргоферон способствовал выздоровлению большего числа детей в исследуемые сроки, быстрее снижал до нормальных значений температуру тела и обеспечивал более легкое течение ОРВИ. Уже через 3 суток от начала лечения почти половина пациентов основной группы была здорова, либо дети имели мини-

мальные проявления ОРВИ. Терапия Эргофероном характеризовалась отсутствием осложнений заболевания, потребовавших дополнительного назначения АБП и высокой приверженностью пациентов к лечению. Благоприятный профиль безопасности Эргоферона подтверждался отсутствием НЯ, имеющих связь с исследуемой терапией. Эргоферон хорошо переносился и сочетался с другими препаратами для симптоматической терапии ОРВИ (антипиретиками, деконгестантами, экспекторантами), а также препаратами для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Новая жидкая лекарственная форма Эргоферона в виде раствора для приема внутрь была удобна для использования у пациентов младшего возраста, в т.ч. имеющих проблемы с рассасыванием или проглатыванием таблеток.

Продемонстрированная в данном исследовании эффективность Эргоферона обусловлена сочетанным действием его компонентов, реализующих противовирусное, иммуномодулирующее, противовоспалительное и антигистаминное действие. Комбинированный препарат Эргоферон способствует активизации собственных механизмов иммунного ответа, воздействует на естественные процессы противовирусной защиты и гистамин-зависимые реакции, что сопровождается снижением интенсивности вирус-индуцированного воспаления, ускорением выздоровления больного и уменьшением выраженности основных симптомов ОРВИ.

Таким образом, доказана терапевтическая эффективность и безопасность жидкой лекарственной формы Эргоферона при лечении ОРВИ у детей в условиях двойного слепого плацебо-контроля.

### Заключение

Жидкая лекарственная форма Эргоферона, разработанная специально для детей, обеспечивает эффективное и безопасное лечение ОРВИ, способствует ускорению выздоровления детей с ОРВИ, быстрее снижает до нормальных значений температуру тела, обеспечивает более легкое течение остро инфекционно-воспалительного процесса в респираторном тракте у детей, сопровождается отсутствием НЯ, связанных с исследуемой терапией, хорошо переносится и сочетается с лекарственными средствами других классов.

**Финансирование и конфликт интересов:** исследование проведено согласно разрешению МЗ РФ от 16.01.2013, зарегистрировано на сайте Clinical Trials.gov, Id:NCT01843842, спонсор исследования ООО «НПФ «Матерна Медика Холдинг».

Melnikova I.M. 0000-0002-3621-8875

Zhiglinskaya O.V. 0000-0002-0562-9380

Lazareva S.G. 0000-0003-0218-060X

Bultserovich N.B. 0000-0001-8356-2284



1. Генне Н.А., Козлова Л.В., Горелов А.В., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б., Елкина Т.Н., Грибанова О.А. Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство. М.: МедКом-Про, 2018; 200.
2. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией – разработаны и рекомендованы Союзом педиатров России. Главный редактор академик РАМН и РАН А.А. Баранов. 2016. <http://cr.rosminzdrav.ru>
3. Эпштейн О.И. Релиз-активность (современный взгляд на гомеопатию и негемеопатию). М.: Издательство РАМН, 2017.
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Эргоферон.
5. Жавберт Е.С., Дугина Ю.Л., Эпштейн О.И. Иммуноотропные свойства анаферона и анаферона детского. Антибиотики и химиотерапия. 2013; 58 (5–6): 17–23.
6. Cowden J, Zhang M, Dunford P, Thurmond R. The histamine H4 receptor mediates inflammation and pruritus in Th2-dependent dermal inflammation. *J. Invest. Dermatol.* 2010; 130 (4): 1023–1033.
7. Жавберт Е.С., Дугина Ю.Л., Эпштейн О.И. Противовоспалительные и противоаллергические свойства антител к гистамину в релиз-активной форме: обзор экспериментальных и клинических исследований. *Детские инфекции.* 2014; 1: 40–43.
8. Шиловский И.П. Применение комбинированных препаратов в лечении респираторных вирусных инфекций. *Медицинский совет.* 2016; 17: 50–54.
9. Дмитриев А.Н. Релиз-активные лекарственные препараты – новое направление в лечении острых респираторных вирусных инфекций (обзор литературы). *Практическая медицина.* 2014; 7 (83): 14–20.
10. Rafalsky V, Averyanov A, Bart B, Minina E, Putilovskiy M, Andrianova E, Epstein O. Efficacy and safety of Ergoferon versus oseltamivir in adult outpatients with seasonal influenza virus infection: a multicenter, open-label, randomized trial. *International Journal of Infectious Diseases.* 2016; 51: 47–55.
11. Костинов М.П. Новый препарат для лечения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. *Инфекционные болезни.* 2011; 9 (4): 29–34.
12. Генне Н.А., Валиева С.Т., Фараджева Н.А., Оганян М.Р., Мырзабекова Г.Т., Жанузаков М.А., Катарбаев А.К., Скучалина Л.Н., Айткулеев Н.С., Кабаева Д.Д., Раупов Ф.О., Ибадова Г.А., Шамсиев Ф.С., Наврузова Ш.И., Хусинова Ш.А., Нурмухамедова Р.А., Абдрахманова С.Т. Лечение ОРВИ и гриппа в амбулаторно-поликлинической практике: результаты международной наблюдательной неинтервенционной программы «ЭРМИТАЖ». *Терапия.* 2017; 8 (18): 63–78.
13. Gwaltney JM Jr, Hendley JO. Respiratory transmission. In: Thomas J.C., Weber D.J., eds. *Epidemiologic methods for the study of infectious diseases.* New York: Oxford University Press, 2001: 213–227.
14. Gwaltney JM Jr, Hendley JO, Patrie JT. Symptom Severity Patterns in Experimental Common Colds and Their Usefulness in Timing Onset of Illness in Natural Colds. *CID.* 2003; 36 (15 March): 714–723.
15. Генне Н.А., Кондюрина Е.Г., Галустьян А.Н., Пак Т.Е., Бальчерович Н.Б., Жиглинская О.В., Камаев А.В., Лазарева С.Г., Лалэко С.Л., Мельникова И.М., Перминова О.А., Сабитов А.У. Жидкая лекарственная форма эргоферона – эффективное и безопасное средство лечения острых респираторных инфекций у детей. Промежуточные итоги многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. *Антибиотики и химиотерапия.* 2014; 59 (5–6): 6–14.

## РЕФЕРАТЫ

### БАКТЕРИЕМИЯ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ 5–18 ЛЕТ: ФАКТОРЫ РИСКА В НОВОМ ТЫСЯЧЕЛЕТИИ

**Задача исследования:** оценить связь между сопутствующими заболеваниями и бактериемией *Staphylococcus aureus* у детей в возрасте 5–18 лет, т.е., у детей со зрелой иммунной системой, а также выделить здоровых детей с приобретенной бактериемией. **Материалы и методы:** в исследование были включены все дети, родившиеся в 1995 г. в возрасте 5 лет или иммигрировавшие в течение 2000–2015 гг. Исследовали уровень заболеваемости (УЗ) в зависимости от заранее определенных факторов риска и микробиологически подтвержденной бактериемии *S. aureus* (контроль – дети без риска) с помощью регрессионных моделей Пуассона. **Результаты:** из общей выборки из 1 109 169 детей, наблюдаемых в 2000–2015 гг., у 307 (показатель заболеваемости: 3,7 на 100 000 человеко-лет) была выявлена бактериемия *S. aureus* (метициллинрезистентный *S. aureus* = 8; 2,6%). Дети без известных сопутствующих заболеваний или недавних контактов с системой здравоохранения составили 37,1% инфицированных детей. Самый высокий УЗ наблюдался у детей, получающих диализ или плазмаферез (УЗ=367,2 [95% ДИ] =188,5–715,3), детей с трансплантацией органов (УЗ=149,5 [95% ДИ]=73,9–302,2) и детей с раком (УЗ=102,9 [95% ДИ]=74,4–142,2). Положительные

ассоциации также наблюдались у детей с хромосомными аномалиями (УЗ=7,16 [95% ДИ=2,96–17,34]), атопическим дерматитом (УЗ=4,89 [95% ДИ=3,11–7,69]), врожденным пороком сердца (УЗ=3,14 [95% ДИ=1,92–5,11]), а также у детей, перенесших операцию (УЗ=3,34 [95% ДИ=2,59–4,28]). Ни преждевременные роды, ни социально-экономический статус родителей не были связаны с ростом заболеваемости. **Выводы:** бактериемия *S. aureus* редко встречается у детей в возрасте от 5 до 18 лет. Факторы риска, известные по взрослым пациентам, такие как диализ, плазмаферез, трансплантация органов и рак, были связаны с самыми высокими относительными показателями УЗ. Однако недоношенность и социально-экономический статус родителей не были связаны с повышением этих показателей. Примерно треть инфицированных детей были предположительно здоровыми.

Louise Bruun Oestergaard, Michelle D.S. Schmiegelow, Niels E. Bruun, Robert Skov, Paal S. Andersen, Anders R. Larsen, Thomas A. Gerds, Anders Dahl, Andreas Petersen, Trine K. Lauridsen, Ulrikka Nygaard, Christian Torp-Pedersen. *The Journal of Pediatrics.* 2018; 203: 108–115.