

Лечение гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у детей: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного сравнительного клинического исследования

Л.В. Лукашова¹, О.И. Афанасьева², Е.В. Портнягина¹, А.Н. Хмелева¹, Н.П. Чернышова¹

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

²ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Treatment of influenza and other acute respiratory viral infections in children: multicenter double-blind placebo-controlled randomized comparative clinical trial

L.V. Lukashova¹, O.I. Afanasyeva², E.V. Portnyagina¹, A.N. Khmeleva¹, N.P. Chernyshova¹

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

²Smorodintsev Research Influenza Institute, Saint-Petersburg, Russia

В статье представлены основные результаты рандомизированного клинического исследования по оценке эффективности и безопасности препарата Панавир®, суппозитории ректальные 100 мкг, при лечении гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у детей.

Характеристика детей и методы исследования. В исследование были включены 40 детей в возрасте от 12 до 17 лет, рандомизированные в 2 группы: 20 человек получали препарат Панавир® по 1 ректальному суппозиторию в сутки в течение 7 дней, 20 человек — плацебо по схеме применения Панавира® на фоне стандартной симптоматической терапии. Мониторировали критерии эффективности: первичные критерии — срок выздоровления пациентов и число пациентов, у которых достигнут успех лечения (нормализация аксиллярной температуры тела не позднее чем через 48 ч терапии); основные вторичные критерии — сроки нормализации температуры тела, исчезновения симптомов интоксикации и катаральных симптомов и удовлетворенность результатами лечения родителями/усыновителями пациентов по шкале IMPSS.

Результаты. В группе Панавир® зарегистрированы более короткие средние сроки выздоровления пациентов (4,5 дня против 7,4 дня в группе Плацебо), нормализации температуры тела (39,1 ч против 76,1 ч) и регресса проявлений интоксикационного (2,9 дня против 4,3 дня) и катарального (3,4 дня против 5,6 дня) синдромов (со статистической значимостью межгрупповых различий). Установлено достижение успеха лечения в 85% случаев в группе Панавир® относительно 30% случаев в группе Плацебо с превосходством по данному критерию исследуемого препарата над плацебо как минимум на 24,7%. На момент окончания курса терапии отмечена полная удовлетворенность результатами лечения родителями/усыновителями пациентов в 80% случаев в группе Панавир® относительно 25% случаев в группе Плацебо. Определена сопоставимая частота развития нежелательных явлений в группах Панавир® и Плацебо. Не выявлено нежелательных явлений с достоверной степенью связи с приемом препарата Панавир®.

Заключение. В рамках данного исследования установлены эффективность и безопасность препарата Панавир® в лечении гриппа и других ОРВИ у детей 12–17 лет. Данный препарат с комбинированным противовирусным и иммуномодулирующим эффектом перспективен для применения в педиатрической практике.

Ключевые слова: дети, острые респираторные вирусные инфекции, грипп, Панавир®, плацебо-контролируемое исследование.

Для цитирования: Лукашова Л.В., Афанасьева О.И., Портнягина Е.В., Хмелева А.Н., Чернышова Н.П. Лечение гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у детей: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного сравнительного клинического исследования. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(1): 131–139. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-131-139

The article presents the main results of a randomized clinical trial of the efficacy and safety of Panavir®, rectal suppositories 100 µg, in children with influenza and other acute respiratory viral infections (ARVI).

Characteristics of children and research methods. The trial included 40 children from 12 to 17 years old, the children were randomized into 2 groups: 20 children were treated with Panavir®, 1 rectal suppository per day for 7 days, 20 children received placebo according to Panavir® regimen on the background of standard symptomatic therapy. The scientists monitored the efficacy criteria: the primary criteria: recovery time and the number of patients with successful treatment (normalization of axillary body temperature no later than 48 hours of therapy); the main secondary criteria: the timing of the normalization of body temperature, the disappearance of intoxication and catarrhal symptoms and satisfaction with the results of treatment by the parents / adoptive parents of patients on the IMPSS scale. Results. In the Group of Panavir®, the authors registered shorter mean recovery periods (4.5 days versus 7.4 days in the Group of Placebo), normalization of body temperature (39.1 hours versus 76.1 hours) and regression of intoxication manifestations (2.9 days versus 4.3 days) and catarrhal (3.4 days versus 5.6 days) syndromes (with statistical significance of intergroup differences). The treatment success was achieved in 85% of cases in the Panavir® Group versus 30% of cases in the Placebo Group; according to this criterion Panavir® exceeded placebo by at least 24.7%. At the end of the therapy course, 80% of the parents / adoptive parents were satisfied with the treatment results in the Panavir® Group versus 25% of cases in the Placebo Group. The authors determined a comparable incidence of adverse events in the Panavir® and Placebo Groups. There were no adverse events associated with the administration of Panavir®.

Conclusion. This study established the efficacy and safety of Panavir® in the treatment of children of 12–17 years old with influenza and other acute respiratory viral infections. This drug with a combined antiviral and immunomodulatory effect is promising for pediatric practice.

Key words: children, acute respiratory viral infections, influenza, Panavir®, placebo-controlled study.

For citation: Lukashova L.V., Afanasyeva O.I., Portnyagina E.V., Khmeleva A.N., Chernyshova N.P. Treatment of influenza and other acute respiratory viral infections in children: multicenter double-blind placebo-controlled randomized comparative clinical trial. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(1): 131–139 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-131-139

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают ведущее место в структуре инфекционной патологии у взрослых и детей. Ежегодно в мире регистрируют до 1 млрд случаев гриппа, из которых 3–5 млн — тяжелые формы заболевания, с летальным исходом у 290–650 тыс. человек [1, 2]. В Российской Федерации в 2019 г. заболеваемость гриппом и другими ОРВИ, согласно официальным данным, составила 37,3 и 20355,0 на 100 тыс. населения соответственно, при этом доля детей до 17 лет среди перенесших ОРВИ достигла 71,6% [3].

В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрированы противовирусные препараты с различным механизмом действия и иммуномодуляторы, которые применяют в терапии ОРВИ — селективные ингибиторы вирусной нейраминидазы (осельтамивир и занамивир), индукторы интерферонов и др. [4]. В последние годы обозначены следующие проблемные аспекты этиотропной терапии ОРВИ: ограниченный спектр противовирусных препаратов с прямым воздействием на репликацию возбудителя, узкая направленность их действия и ограничения по применению, связанные с состоянием или возрастом пациента, возрастающая резистентность вирусов к наиболее часто и необоснованно используемым лекарственным средствам, противоречивость данных о клинической эффективности и безопасности препаратов в повседневной практике, недостаточная приверженность пациентов лечению (комплаентность) [5–9].

Всемирная организация здравоохранения в 2019 г. анонсировала глобальную стратегию борьбы с гриппом на 2019–2030 гг., одно из направлений которой — содействие разработке более эффективных противовирусных препаратов, модуляторов иммунного ответа и широко реактивных моноклональных антител [1]. В рамках данной стратегии перспективны дальнейшие исследования и внедрение в клиническую прак-

тику лекарственных средств с комбинированной противовирусной и иммуномодулирующей активностью для лечения гриппа и других ОРВИ.

С этой позиции представляет интерес оригинальный отечественный препарат Панавир® с противовирусным и иммуномодулирующим эффектами (владелец регистрационного удостоверения (РУ) — ООО «Национальная Исследовательская Компания»). Активное вещество препарата — Панавир® (полисахариды побегов растения *Solanum tuberosum*). В проведенных ранее доклинических и клинических исследованиях (во взрослой популяции, у пациентов в возрасте 18 лет и старше) продемонстрирован хороший профиль безопасности и эффективности данного препарата. Панавир® разрешен к медицинскому применению в качестве противовирусного средства в виде раствора для внутривенного введения 0,04 мг/мл (РУ №Р N000299/02 от 07.11.2011), суппозитории ректальные 200 мкг (РУ №ЛС-001696 от 02.12.2011) и геля для наружного и местного применения 0,002% (РУ №ЛС-001697 от 02.12.2011). Препарат рекомендован для лечения герпесвирусных инфекций различной локализации, цитомегаловирусной инфекции, папилломавирусной инфекции и клещевого энцефалита. Препарат Панавир®, суппозитории ректальные 200 мкг разрешен к применению у взрослых по показанию «ОРВИ и грипп в составе комплексной терапии».

В 2017 г. проведено рандомизированное клиническое исследование (РКИ) по оценке эффективности и безопасности препарата Панавир®, суппозитории ректальные 100 мкг, при лечении гриппа и других ОРВИ у детей — PSD-01-2016 (разрешение на проведение РКИ Минздрава России №823 от 29.11.2016). В статье представлены основные результаты данного исследования.

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности препарата Панавир® в лечении гриппа и других ОРВИ у детей на фоне стандартной симптоматической терапии.

Характеристика детей и методы исследования

Данное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ III фазы проводили в эпидемический сезон 2017 г. в 2 российских исследовательских центрах. РКИ выполнено в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. До включения в исследование родители/усыновители участников были ознакомлены с информацией об исследовании и подписывали форму информированного согласия.

В исследование были включены 40 детей (21 мальчик и 19 девочек) в возрасте от 12 до 17 полных лет с диагнозом гриппа или другой ОРВИ.

Критерии включения в исследование: письменно оформленное информированное согласие на участие в исследовании и соблюдение всех указаний врача-исследователя со стороны родителей/усыновителей

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Лукашова Лариса Владимировна — д.м.н., зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-7119-391X 634050 e-mail: luni-april@yandex.ru

Портнягина Елена Владимировна — к.м.н., доц. кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, зав. инфекционной клиникой Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-4063-5329

Хмелева Анастасия Николаевна — врач инфекционной клиники Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2425-9696

Чернышова Наталия Павловна — врач инфекционной клиники Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-1482-1702

634050 Томск, Московский тракт, д. 2

Афанасьева Ольга Ивановна — д.м.н., рук. отделения респираторных вирусных инфекций у детей ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, ORCID: 0000-0002-1229-171X

197376 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17

пациента; возраст пациентов мужского и женского пола от 12 до 17 лет включительно; масса тела от 35 до 70 кг включительно; наличие клинически подтвержденного диагноза гриппа или другой ОРВИ легкой или средней степени тяжести неосложненного течения; появление первых симптомов заболевания не позднее 24 ч до начала Визита 0/1; симптомы заболевания и их выраженность (температура тела в подмышечной впадине от 37,5 °С до 39 °С включительно на протяжении 2 последних измерений с интервалом между измерениями, используемыми для определения данного критерия, не менее 2 ч; наличие не менее 3 симптомов из следующих 9: кашель, затрудненное носовое дыхание, выделения из носа, першение/боль в горле, гиперемия глотки, осиплость голоса, общее недомогание, головная боль, боль в мышцах/суставах); сумма балльной оценки (по шкале от 0 — отсутствие симптома до 5 — наивысшая выраженность симптома) по следующим симптомам: кашель, выделения из носа, общее недомогание — от 3 до 9 баллов включительно; заключение врача-исследователя (с консультацией, при необходимости, независимых врачей-специалистов, не занятых в исследовании) об отсутствии осложнений гриппа/ОРВИ.

Критерии отказа от включения в исследование: длительность проявления клинических симптомов более 24 ч; температура тела более 39 °С; мононуклеоз; хронические заболевания ЛОР-органов (синуситы, отиты, тонзиллит); реакции гиперчувствительности в анамнезе к препаратам исследования или их компонентам, а также к препаратам стандартной симптоматической терапии; наличие клинически и/или лабораторно диагностированного осложненного течения основного заболевания, в том числе в виде бактериальной инфекции верхних и/или нижних дыхательных путей; необходимость стационарного лечения гриппа/ОРВИ; тяжелые сопутствующие заболевания, требующие назначения антибиотиков и стероидных противовоспалительных средств; беременность или период лактации; декомпенсированная сердечно-сосудистая патология, врожденные дефекты или тяжелые хронические заболевания легких, почечная или печеночная недостаточность (острая или хроническая); наличие в анамнезе онкологических заболеваний, иммунодепрессивных состояний, выраженных аллергий, сахарного диабета и других выраженных эндокринных расстройств, туберкулеза, алкогольной или наркотической зависимости, неврологических и психических заболеваний; вакцинация от сезонного гриппа менее чем за 12 мес до начала исследования; прием запрещенных в настоящем исследовании препаратов, а также любых исследуемых препаратов и зарегистрированных препаратов вне рамок показаний в инструкции по медицинскому применению (в том числе участие в клинических исследованиях, кроме неинтервен-

ционных) в течение 1 мес до включения пациента в исследование и в течение всего периода исследования; прием пациентом других противовирусных препаратов менее чем за 30 дней до начала исследования; тяжелое течение гриппа или других ОРВИ; любое другое состояние или заболевание, препятствующее, по мнению врача-исследователя, участию пациента в исследовании; дети-сироты и дети, оставшиеся без попечения родителей; участие в другом клиническом исследовании на момент подписания информированного согласия, а также, в случае участия в предыдущем клиническом исследовании не ранее чем через 3 мес после его окончания.

Первичным критерием эффективности выбран срок выздоровления пациентов. Учитывали следующие критерии выздоровления больных: нормализация температуры тела в течение не менее 3 последовательных суток; 0 баллов по симптомам интоксикации и катаральным симптомам; отсутствие осложнений; нормализация количества лейкоцитов и лимфоцитов и СОЭ. В качестве дополнительного критерия эффективности рассматривали число пациентов, у которых достигнут успех лечения (нормализация аксиллярной температуры тела не позднее чем через 48 ч терапии). Вторичные критерии эффективности: сроки нормализации температуры тела, исчезновения симптомов интоксикации и катаральных симптомов; количество респираторных и прочих осложнений основного заболевания; число случаев потребности в назначении антибактериальной терапии; число случаев перехода ОРВИ/гриппа в тяжелую форму; суммарная доза парацетамола/ибупрофена, принятого в ходе исследования; ответ на лечение по шкале IMOS (Integrative Medicine Outcome Scale), с точки зрения врача-исследователя; удовлетворенность результатами лечения родителями/усыновителями пациентов по шкале IMPSS (Integrative Medicine Patient Satisfaction Scale).

Для оценки безопасности использовали следующие параметры: наличие и характер нежелательных явлений и тяжелых нежелательных явлений, их степень тяжести, связь с исследуемым препаратом/препаратом сравнения и исход.

Дизайн исследования — двойное слепое, сравнительное, плацебо-контролируемое РКИ в параллельных группах.

Исследование осуществляли при амбулаторном приеме пациентов. Участников исследования рандомизировали в одну из групп. Пациенты группы Панавир® применяли исследуемый препарат ректально, по 1 суппозиторию (100 мкг) вечером перед сном, в течение 7 дней. Пациенты группы Плацебо получали препарат сравнения по схеме применения Панавира®. Участникам исследования назначали по показаниям лекарственные средства для стандартной симптоматической терапии гриппа и других ОРВИ: парацетамол/ибупрофен, ксилометазолин (капли назальные), амброксол, аскорбиновая кислота, комплексные

поливитаминные препараты в периоде реконвалесценции заболевания. Общая продолжительность участия пациента в исследовании составила не менее 7 и не более 14 дней.

Дизайн исследования с процедурами визитов представлен на рис. 1.

Статистический анализ данных проводили с использованием языка статистического программирования R, в варианте сборки от Microsoft R Application Network (R версии 3.4.0 (2017-04-21)).

При расчете размера выборки учитывали следующие аспекты: статистические тесты проводили для односторонней гипотезы о превосходстве эффекта от применения исследуемого препарата над плацебо; критический уровень значимости при проверке статистических гипотез p принимали равным 0,05; мощность критериев — 80%. В качестве критерия эффективности для расчета размера выборки использованы данные по частоте нормализации температуры тела не позднее 48 ч терапии. В связи с отсутствием клинических данных об эффективности исследуемого препарата Пана-

вир®, суппозитории ректальные 100 мкг, по первичному критерию эффективности, принятому в настоящем исследовании, для расчета размера выборки были взяты результаты проведенных ранее исследований по применению противовирусных препаратов с иммуномодулирующим эффектом: ожидаемая частота нормализации температуры тела не позднее 48 ч терапии в группе Плацебо составляла около 30%, в группе Арбидола® — около 60% и в группе Ингавирина® — около 90% [10]. Таким образом, нормализация температуры тела должна наступать не позднее 48 ч лечения в 60–90% (в среднем 75%) случаев лечения препаратами с иммуномодулирующим эффектом. На основании данного статистического положения число участников составило 32 (по 16 в каждой группе). С учетом коэффициента ожидаемого досрочного выбывания включенных пациентов из исследования до 20% размер выборки составил 40 участников.

В статистическом анализе использовали двухвыборочный критерий Стьюдента для нормально распределенных данных и U-критерий Манна–

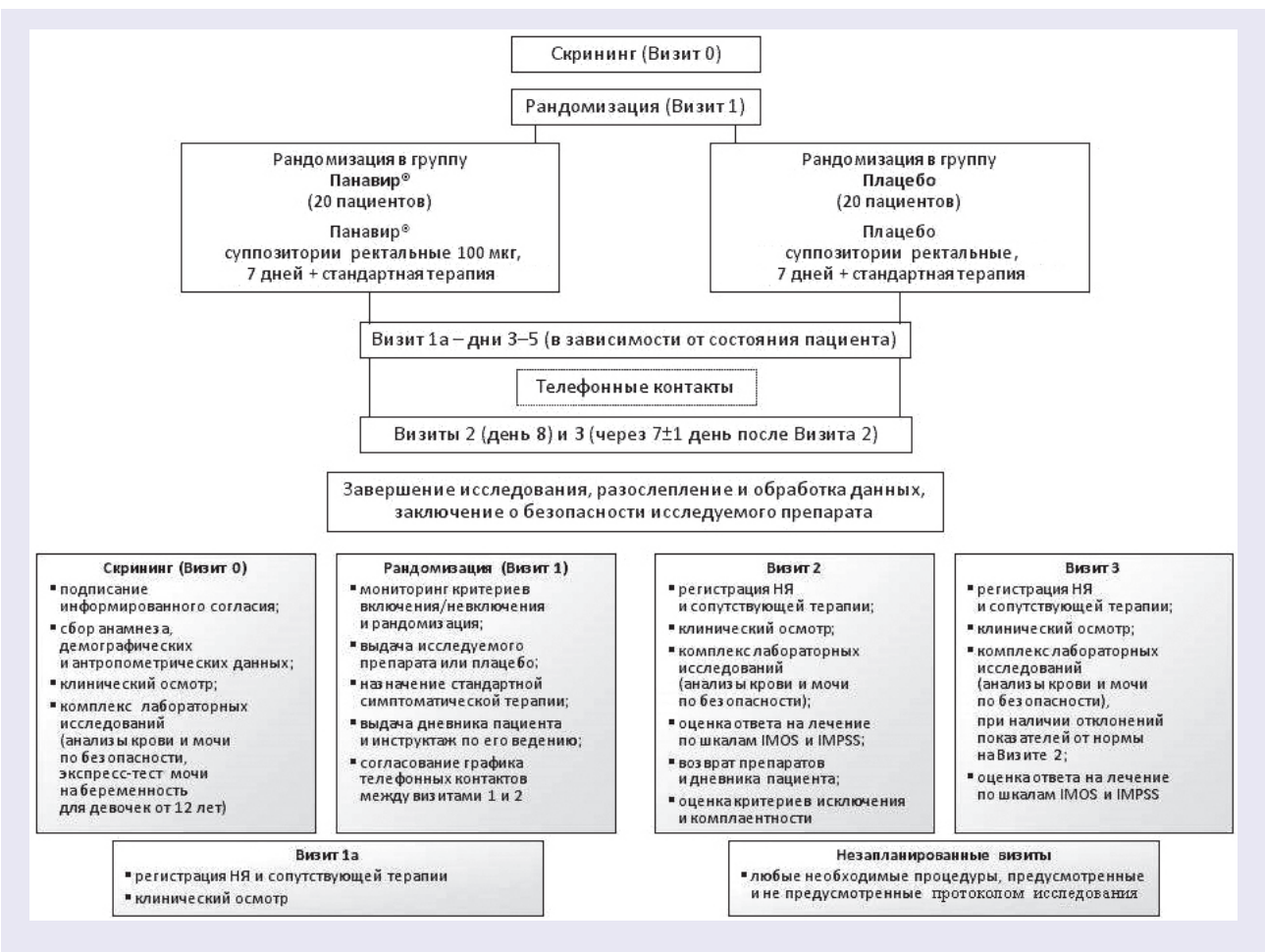


Рис. 1. Дизайн исследования.
НЯ — нежелательные явления.
Fig. 1. Study design.
НЯ — adverse events.

Уитни для данных, законы распределения которых отличались от нормального. Проверку нормальности данных осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Однородность данных проверяли с использованием критерия Фридмана.

Для описания количественных переменных, распределенных по нормальному закону, определяли среднее значение (М), стандартное отклонение (СО) и 95%-й доверительный интервал (95% ДИ). Для описания количественных данных, распределенных по отличному от нормального закону распределения, вычисляли медиану (Ме) и межквартильный диапазон (МКД). Для описания категориальных переменных (измеренных по номинальной шкале) применяли частоты и доли, а также 95% ДИ для доли; обработка категориальных данных проведена с использованием таблиц частот и сопряженности, точного критерия Фишера, критерия равенства частот и критерия χ^2 Пирсона.

Результаты

При статистическом анализе на исходном этапе зарегистрирована сопоставимость групп Панавир® и Плацебо по полу, возрасту и массе тела пациентов (табл. 1).

Результаты анализа эффективности. При оценке эффективности терапии по первичному критерию зарегистрирован более короткий средний срок выздоровления в группе Панавир® – 4,5 дня (95% ДИ 3,3–5,7 дня) в сравнении с аналогичным показателем в группе Плацебо – 7,4 дня (95% ДИ 6,6–8,1 дня; $p=0,0003$). При мониторинге дополнительного критерия эффективности выявлено достижение успеха лечения у 85% пациентов группы Панавир® (95% ДИ 62,1–96,8%) и всего у 30% больных группы Плацебо (95% ДИ 11,9–54,3%; $p=0,001$). Интервальная оценка различий между группами свидетельствует, что исследуемый препарат Панавир® превосходит плацебо как минимум на 24,7% в отношении успеха лечения (рис. 2).

Данные исследования эффективности терапии по вторичным критериям представлены в табл. 2 и на рис. 3 и 4. В группе Панавир® зафиксированы более короткие средние сроки нормализации температуры тела и регресса проявлений интоксикационного и катарального синдромов. При статистическом анализе суммарных доз парацетамола/ибупрофена, принятого в процессе исследования, определены медианы суммарных доз препарата: в группе Панавир® – 500,0 мг (МКД 507,0 мкг), в группе Плацебо –

Таблица 1. Демографические и антропометрические показатели обследованных пациентов

Table 1. Demographic and anthropometric indicators of the patients

Группа	Параметр	Возраст, годы	Масса тела, кг	
Панавир® (n=20)	М	14,6	51,9	
	СО	1,1	9,3	
	95% ДИ	13,8–15,5	47,5–56,2	
	Min–max	12,0–17,0	38,0–74,0	
	Ме	14,5	49,0	
	МКД	3,0	11,8	
Плацебо (n=20)	М	13,6	48,2	
	СО	1,6	9,9	
	95% ДИ	12,9–14,5	43,5–52,9	
	Min–max	12,0–17,0	32,0–70,0	
	Ме	13,0	47,5	
	МКД	2,3	10,3	
p		0,078	0,240	
Распределение пациентов по полу				
Группа	Пол	Абс.	%	95% ДИ
Панавир® (n=20)	Мужской	9	45	23,1–68,5%
	Женский	11	55	31,5–76,9%
Плацебо (n=20)	Мужской	12	60	36,1–80,9%
	Женский	8	40	19,1–63,9%
p			0,527	

Примечание. М – среднее значение; СО – стандартное отклонение; ДИ – доверительный интервал; Ме – медиана; МКД – межквартильный диапазон.

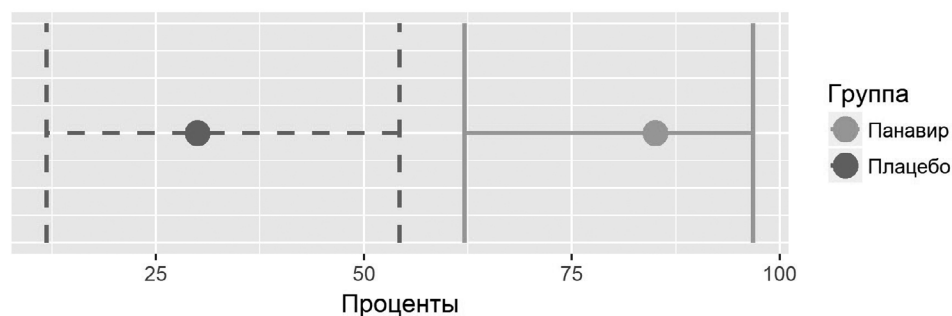


Рис. 2. Частота достижения успеха лечения в группах Панавир® и Плацебо.
Fig. 2. Treatment success rates in Panavir® and Placebo groups.

750,0 мг (МКД 988,5 мкг); различия между группами статистически незначимы ($p=0,423$).

При оценке ответа на лечение по шкале IMOS врачи-исследователи отмечали «полное выздоровление» в 100% случаев в группе Панавир® и в 90% случаев в группе Плацебо (в 10% случаев состояние оценено как «значительное улучшение») на Визите 2 и у всех пациентов обеих групп на Визите 3. Результатов «умеренное или незначительное улучшение», «без изменений» и «ухудшение» не фиксировали.

Анализ удовлетворенности результатами лечения родителями/усыновителями пациентов по шкале IMPSS показал «полную удовлетворенность» от эффекта применения препарата у большинства респондентов группы Панавир® и у 1/4 лиц группы Плацебо на Визите 2 ($p=0,0008$). На Визите 3 межгрупповых статистически значимых различий в оценке удовлетворенности результатами лечения не выявлено.

В течение периода наблюдения не регистрировали случаев перехода инфекционного процесса в тяжелую форму и осложнений основного заболевания,

а также случаев потребности в назначении антибактериальной терапии.

Результаты анализа безопасности. В течение периода наблюдения отмечена хорошая переносимость препарата Панавир® и плацебо у всех испытуемых. В процессе исследования зарегистрировано 6 нежелательных явлений – 3 у 2 (10%) пациентов в группе Панавир® и 3 у 3 (15%) пациентов в группе Плацебо.

В структуре нежелательных явлений в группе Панавир® фигурировали относительный лимфоцитоз (2 случая) и увеличение СОЭ (1 случай), в группе Плацебо – диарея (2 случая) и сыпь (1 случай). Все случаи нежелательных явлений были легкой степени. В группе Панавир® связь нежелательных явлений с приемом препарата оценена как сомнительная, в группе Плацебо – как вероятная (1), возможная (1) и сомнительная (1). В 2 случаях нежелательных явлений в группе Панавир® и 3 случаях в группе Плацебо отмечен исход «выздоровление без последствий». В 1 случае нежелательных явлений в группе Панавир® зарегистрированное умеренное повышение относи-

Таблица 2. Динамика клинических проявлений в группах Панавир® и Плацебо
Table 2. Dynamics of clinical manifestations in the Panavir® and Placebo groups

Группа	Параметр	Сроки нормализации температуры тела, ч	Сроки исчезновения симптомов интоксикации, дни	Сроки исчезновения катаральных симптомов, дни
Панавир® (n=20)	М	39,1	2,9	3,4
	СО	16,4	1,7	2,1
	95% ДИ	31,4–46,7	2,6–3,3	2,9–3,8
	Min–max	0–60	2–7	2–7
	Me	48,0	2,0	2,0
	МКД	23,7	0,0	0,0
Плацебо (n=20)	М	76,1	4,3	5,6
	СО	36,6	2,5	2,4
	95% ДИ	59,0–93,3	3,7–4,9	5,1–6,1
	Min–max	0–120	2–14	2–14
	Me	96,0	3,0	7,0
	МКД	48,0	0,0	0,0
p		0,002	0,0005	0,00003

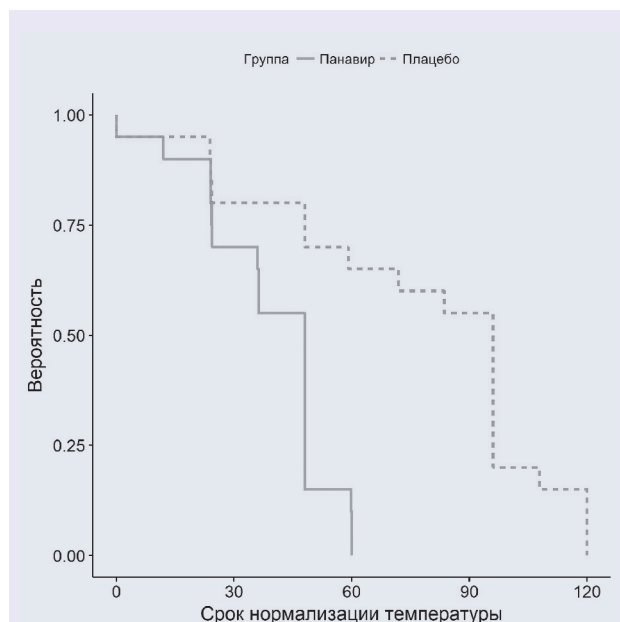


Рис. 3. Оценки Каплана–Мейера для времени до нормализации температуры тела (в часах) в группах Панавир® и Плацебо.

Fig. 3. Kaplan–Meier estimates for time to normalization of body temperature (in hours) in Panavir® and Placebo groups.

тельного количества лимфоцитов до 48%, что соответствовало стадии инфекционного процесса, в связи с чем исход данного нежелательного явления был оценен как «неприменимо». Статистически значимых межгрупповых различий по частоте, степени тяжести, связи с приемом препарата и исходах нежелательных явлений не зафиксировано.

В процессе наблюдения в обеих группах не зарегистрировано случаев развития тяжелых нежелательных явлений и досрочного выбывания пациентов из исследования.

Среднее значение показателя приверженности к терапии составило почти 100%.

Обсуждение

Результаты РКИ продемонстрировали статистически значимое превосходство препарата Панавир® над плацебо по первичным и вторичным критериям эффективности (в соответствии с протоколом исследования) в лечении гриппа и ОРВИ у детей 12–17 лет на фоне стандартной симптоматической терапии. В группе Панавир® зарегистрированы более короткие средние сроки выздоровления пациентов (4,5 дня против 7,4 дня в группе Плацебо), нормализации температуры тела (39,1 ч против 76,1 ч соответственно)

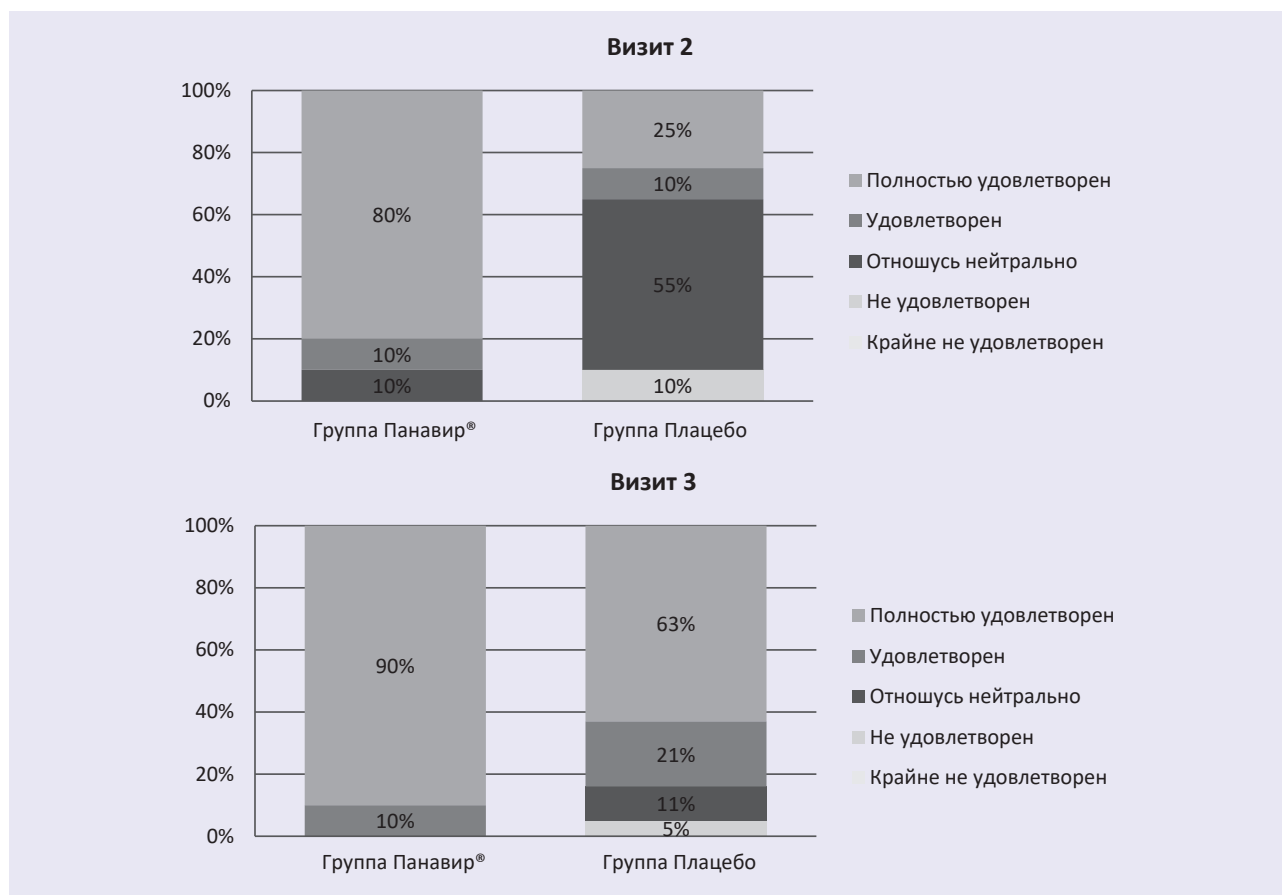


Рис. 4. Распределение респондентов групп Панавир® и Плацебо по удовлетворенности результатами лечения (оценка по шкале IMPSS) на Визитах 2 и 3.

Fig. 4. Distribution of respondents in Panavir® and Placebo groups satisfaction with treatment results (IMPSS score) at Visits 2 and 3.

и регресса проявлений интоксикационного (2,9 дня против 4,3 дня соответственно) и катарального (3,4 дня против 5,6 дня соответственно) синдромов. При мониторинге дополнительного критерия эффективности зафиксировано достижение успеха лечения у 85% пациентов группы Панавир® относительно 30% больных группы Плацебо с превосходством по данному критерию исследуемого препарата над плацебо как минимум на 24,7%. Полученные данные согласуются с опубликованной информацией по иммуномодулирующему препарату Ингавирин®, которая была использована для обоснования объема выборки в настоящем исследовании, с предполагаемым порогом достижения успеха лечения 75% [10]. На момент окончания курса терапии отмечена полная удовлетворенность результатами лечения родителями/усыновителями пациентов (в соответствии с данными анкетирования по шкале IMPSS) в 80% случаев в группе Панавир® относительно 25% случаев в группе Плацебо.

В процессе исследования установлены высокая комплаентность, хорошая переносимость сравниваемых препаратов и сопоставимая частота нежелательных явлений в группах Панавир® (10%) и плацебо (15%), а также не зафиксировано статистически значимых межгрупповых различий в степени тяжести, связи с приемом препарата и исходах нежелательных явлений.

В периоде наблюдения не зарегистрировано случаев выбытия пациентов и существенных отклонений от протокола исследования, которые могли бы повлиять на эффективность и безопасность.

Таким образом, препарат Панавир® обладает большей терапевтической эффективностью в сравне-

нии с плацебо и не отличается от препарата сравнения по профилю безопасности. Препарат Панавир® с комбинированным противовирусным и иммуномодулирующим эффектом перспективен для применения в терапии гриппа и других ОРВИ в педиатрической практике.

Заключение

Анализ приведенных данных позволяет сформулировать следующие положения.

1. Препарат Панавир® — эффективное и безопасное лекарственное средство для лечения гриппа и других ОРВИ у детей возрастной категории 12–17 лет на фоне стандартной симптоматической терапии.

2. Курсовое применение препарата Панавир® в лекарственной форме суппозитории ректальные в суточной дозе 100 мкг в течение 7 дней приводит к сокращению сроков выздоровления пациентов, нормализации температуры тела и регресса проявлений интоксикационного и катарального синдромов.

3. На фоне терапии препаратом Панавир® не зарегистрировано случаев формирования тяжелой формы, респираторных и иных осложнений инфекционного процесса и, соответственно, показаний к назначению антибактериальной терапии.

4. При терапии препаратом Панавир® не выявлено нежелательных явлений с достоверной степенью связи с его приемом.

5. Применение препарата Панавир® сопровождается высоким уровнем приверженности к терапии и удовлетворенности результатами лечения родителями/усыновителями пациентов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Global influenza strategy 2019–2030. Geneva: World Health Organization, 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311184/9789241515320-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> [Accessed 23.12.2020]
2. *Juliano A.D., Roguski K.M., Chang H.H., Muscatello D.J., Palekar R., Tempia S. et al.* Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet* 2018; 391(10127): 1285–1300. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33293-2
3. 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; 145–147. [About the condition of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2019. State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2020; 145–147. (in Russ.)]
4. *Пшеничная Н.Ю., Булгакова В.А., Волчкова Е.В., Карева Е.Н., Селькова Е.П., Городин В.Н.* Обзор текущих и перспективных направлений противовирусной терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций в России. *Терапевтический архив* 2019; 91(11): 105–109. [*Pshenichnaya N.Yu., Bulgakova V.A., Volchkova E.V., Kareva E.N., Sel'kova E.P., Gorodin V.N.* Review of current and future directions of antiviral therapy of influenza and acute respiratory viral infections in Russia. *Terapevticheskii arkhiv* (Therapeutic archive) 2019; 91(11): 105–109. (in Russ.)] DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000454
5. *Леонов Д.А., Карнаухова Е.Ю., Зубкова Т.Г., Шахланская Е.В.* Оценка эффективности схемы лечения ОРВИ, включающей этиотропную (энисамия йодид) и симптоматическую терапию. *Терапевтический архив* 2020; 92 (3): 50–55. [*Lioznov D.A., Karnaukhova E.Yu., Zubkova T.G., Shahlanskaya E.V.* Evaluation of the effectiveness of the ARVI treatment regimen, including etiotropic (enisamia iodide) and symptomatic therapy. *Terapevticheskij arkhiv* (Therapeutic archive) 2020; 92 (3): 50–55. (in Russ.)] DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000572
6. *Yacine A., Boivin G.* A Review of Clinical Influenza A and B Infections With Reduced Susceptibility to Both Oseltamivir and Zanamivir. *Open forum infectious diseases* 2017; 4(3): 1–10. DOI: 10.1093/ofid/ofx105
7. *Ono H., Okamura M., Fukushima A.* Similarity of Clinically Significant Neuropsychiatric Adverse Reactions Listed in Package Inserts between the Anti-influenza Drugs Oseltamivir and Amantadine (Possibility Attributable to Common Pharmacological Effects). *Yakugaku Zasshi* 2018; 138(9): 1201–1215. DOI: 10.1248/yakushi.18-00022

8. Дондурей Е.А., Образцова Е.В., Семилетко Ю.С., Овчинникова Н.В., Головачева Е.Г., Осидак Л.В. и др. Противовирусная терапия ОРВИ у детей в современной клинической практике. Медицинский совет 2019; 2: 183–187. [Dondurei E.A., Obraztsova E.V., Semiletko Yu.S., Ovchinnikova N.V., Golovacheva E.G., Osidak L.V. et al. Antiviral therapy for acute respiratory viral infections in children in modern clinical practice. Meditsinskii sovet (Medical Council) 2019; 2: 183–187. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2019-2-183-187
9. Рациональная терапия острых респираторных заболеваний у детей. Обзор выступлений С.В. Зайцевой. Consilium Medicum. Педиатрия 2019; 4: 32–38. [Rational therapy of acute respiratory diseases in children. Review of S.V. Zaitseva. Consilium Medicum. Pediatriya 2019; 4: 32–38. (in Russ.)] DOI: 10.26442/26586630.2019.4.190748
10. Колобухина Л.В., Малышев Н.А., Меркулова Л.Н., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю. Изучение эффективности и безопасности нового противовирусного препарата Ингавирин® при лечении больных гриппом. Русский медицинский журнал. Болезни дыхательных путей 2008; 16 (22): 1502–1506. [Kolobukhina L.V., Malyshev N.A., Merkulova L.N., Burtseva E.I., Shchelkanov M.Yu. Study of the efficacy and safety of the new antiviral drug Ingavirin® in the treatment of patients with influenza. Russkii meditsinskii zhurnal. Bolezni dykhatel'nykh putei (Russian medical journal. Diseases of Respiratory Tract) 2008; 16 (22): 1502–1506. (in Russ.)]

Поступила: 24.11.20

Received on: 2020.11.24

Источник финансирования

Исследование финансировалось за счет ООО «Национальная Исследовательская Компания» (Россия). Статистический анализ и текущие расходы на обработку статьи были предоставлены ООО «Национальная Исследовательская Компания».

Source of financing

The study was funded by the National Research Company LLC (Russia). Statistical analysis and running costs for processing the article were provided by National Research Company LLC.

Конфликт интересов

Панавир® — коммерческий препарат, производимый и реализуемый ООО «Национальная Исследовательская Компания». Лукашова Л.В., Афанасьева О.И., Портнягина Е.В., Хмелева А.Н., Чернышова Н.П. получили грант исследователя от ООО «Национальная Исследовательская Компания» на проведение клинического исследования.

Conflict of interests

Panavir® is a commercial drug manufactured and marketed by National Research Company LLC. Lukashova L.V., Afanasyeva O.I., Portnyagina E.V., Khmeleva A.N., Chernyshova N.P. received a research grant from National Research Company LLC to conduct a clinical trial.

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

The authors of this article have confirmed that there is no other possible conflict of interest that needs to be reported.