

## Результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования применения жидкой формы Анаферона детского в лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей

Б.М. Блохин<sup>1</sup>, О.В. Шамшева<sup>1,2</sup>, Н.Л. Черная<sup>3</sup>, И.Г. Ситников<sup>3</sup>, С.Г. Лазарева<sup>4</sup>,  
Н.Б. Бальцерович<sup>5</sup>, О.А. Перминова<sup>6</sup>, О.В. Жиглинская<sup>7</sup>, М.Ю. Кошавцева<sup>8</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ООО «Центр вакцинопрофилактики "ДИАВАКС (Диагностика и вакцины)» Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия;

<sup>4</sup>ГБУЗ «Детская городская поликлиника №71», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>5</sup>ГБУЗ «Детская городская поликлиника №45», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>6</sup>ГБУЗ Пермского края «Городская детская клиническая поликлиника №5», Пермь, Россия;

<sup>7</sup>ГБУЗ «Городская поликлиника №44 Санкт-Петербурга», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>8</sup>ГБУЗ «Детская городская больница №22», Санкт-Петербург, Россия

## Results of a multicentre double-blind placebo-controlled randomized trial of the liquid form of Anaferon for children in the treatment of acute upper respiratory tract infections

B.M. Blokhin<sup>1</sup>, O.V. Shamsheva<sup>1,2</sup>, N.L. Chernaya<sup>3</sup>, I.G. Sitnikov<sup>3</sup>, S.G. Lazareva<sup>4</sup>,  
N.B. Balzerovich<sup>5</sup>, O.A. Perminova<sup>6</sup>, O.V. Zhiglinskaya<sup>7</sup>, M.Yu. Koshavtseva<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Immunization Services Center "DIAVAX", Moscow, Russia;

<sup>3</sup> Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;

<sup>4</sup> Children's City Out-Patient Clinic No. 71, Saint Petersburg, Russia;

<sup>5</sup> Children's City Out-Patient Clinic No. 45, Saint Petersburg, Russia;

<sup>6</sup> Perm Children's City Out-Patient Clinic No. 5, Perm, Russia;

<sup>7</sup> Children's City Out-Patient Clinic No. 44, Saint Petersburg, Russia;

<sup>8</sup> Children's City Hospital No. 22, Saint Petersburg, Russia

Острые респираторные инфекции (ОРИ) — основная причина заболеваемости детей. Симптоматическая терапия недостаточно эффективна и требует дополнительного назначения лекарственных препаратов с этиотропным механизмом действия. В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании с дизайном superiority была изучена жидкая форма Анаферона детского.

Методы. С использованием интерактивной голосовой системы 142 ребенка от 1 мес до 3 лет 11 мес 29 дней с ОРИ верхних дыхательных путей (ВДП) были рандомизированы в группы детей, получающих Анаферон детский (71) и плацебо (71). Период лечения составил 5 дней, период наблюдения — 14 дней. Первичными критериями эффективности были средняя продолжительность и тяжесть течения респираторного заболевания.

Результаты. Все 142 пациента были рандомизированы и вошли в ИТТ (Intention to treat) анализ; 140 пациентов (по 70 в каждой группе) вошли в РР-анализ. Пациенты группы Анаферона детского имели лучшие результаты по длительности ОРИ по сравнению с группой плацебо ( $87,7 \pm 31,5$  ч против  $103,3 \pm 19,4$  ч;  $p=0,007$ ). Показана эффективность Анаферона детского по таким показателям, как тяжесть течения заболевания (ИТТ-анализ:  $p=0,0004$ ), суммарная выраженность симптомов заболевания (ИТТ-анализ: ANOVA: фактор «Группа»  $p=0,004$ ; фактор «День»  $p<0,0001$ ), доля пациентов с выздоровлением (Log-rank тест;  $p=0,035$ ). Не было различий между группами по сопутствующей терапии (ИТТ-анализ: ANOVA фактор «Группа·День»  $p=0,88$ ), частоте развития бактериальных осложнений ( $p=1,0$ ), нежелательных явлений (критерий Фишера:  $p=0,5321$ ). Зарегистрировано 14 случаев нежелательных явлений (в группе Анаферона детского — 10, в группе плацебо — 4) у 11 пациентов. Клинически значимых нежелательных явлений не было. Ни одно нежелательное явление не имело определенной или вероятной связи с исследуемым препаратом.

Заключение. Анаферон детский показал свою эффективность и безопасность в лечении ОРИ у детей раннего возраста.

**Ключевые слова:** дети, острые респираторные инфекции, противовирусная терапия, интерферон-гамма, рандомизированное плацебо-контролируемое исследование.

**Для цитирования:** Блохин Б.М., Шамшева О.В., Черная Н.Л., Ситников И.Г., Лазарева С.Г., Бальцерович Н.Б., Перминова О.А., Жиглинская О.В., Кошавцева М.Ю. Результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования применения жидкой формы Анаферона детского в лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64(4): 105–113. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–4–105–113

Acute respiratory infections (ARI) are major causes of morbidity in children. Symptomatic treatment is insufficiently effective and requires additional drugs with etiotropic action. This multi-center double blind placebo-controlled randomized clinical study with superiority model design considers a liquid formulation of Anaferon for children.

Methods. The study included 142 children from 1 month to 3 years 11 month 29 days old with ARI of the upper respiratory tract. They were randomized into Anaferon for children and Placebo groups (71 in each group) via interactive voice randomization system. The treatment period was 5 days, observation period — 14 days. The average duration of the symptoms and the severity of the respiratory disease were used as primary efficacy endpoints.

**Results.** All 142 patients were randomized and included into ITT (Intention to treat) analysis. 140 patients (70 patients in each group) were included into PP-analysis. The patients in the Anaferon for children group had better results with average duration of ARI as compared to the Placebo group ( $87.7 \pm 31.5$  h vs.  $103.3 \pm 19.4$  h;  $p = 0.007$ ). The authors marked efficacy of Anaferon for children in such parameters as disease severity (ITT-analysis:  $p = 0.0004$ ), total severity of disease symptoms (ITT-analysis: ANOVA: "Group" factor  $p = 0.0004$ ; "Day" factor  $p < 0.0001$ ), and percentage of recovered patients (Log-rank test,  $p = 0.035$ ). There were no discrepancies between the groups in concomitant therapy (ITT-analysis: ANOVA "Group-Day" factor  $p = 0.88$ ), bacterial complications frequency ( $p = 1.0$ ), adverse effects (Fisher criteria:  $p = 0.5321$ ). The authors registered 14 cases of adverse events (10 cases in Anaferon group and 4 cases in Placebo group) in 11 patients. None of the adverse events had a certain or probable relation to the studied drug.

**Conclusion.** Anaferon for children proved their efficiency and safety in young children with ARI.

**Key words:** children, acute respiratory infection, antiviral therapy, interferon-gamma, randomized, placebo-controlled study.

**For citation:** Blokhin B.M., Shamsheva O.V., Chernaya N.L., Sitnikov I.G., Lazareva S.G., Balzerovich N.B., Perminova O.A., Zhiglinskaya O.V., Koshavtseva M.Yu. Results of a multicentre double-blind placebo-controlled randomized trial of the liquid form of Anaferon for children in the treatment of acute upper respiratory tract infections. *Ros Vestn Perinatol i Peditr* 2019; 64(4): 105–113 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-105-113

**О**стрые респираторные инфекции (ОРИ) — самые распространенные заболевания у детей и взрослых во всем мире [1]. Восприимчивость к ОРИ всеобщая и высокая. Максимальная заболеваемость отмечается у детей первых месяцев и лет жизни [2, 3]. В среднем за год ребенок болеет ОРИ от 4 до 10 раз [2–4]. Симптоматическое лечение с использованием антипиретиков, назальных деконгестантов недостаточно эффективно и обуславливает необходимость назначения лекарственных препаратов с этиотропным механизмом действия [5]. Широкий спектр

респираторных патогенов и отсутствие препаратов этиотропного действия обуславливают необходимость создания лекарственных средств, обладающих универсальной противовирусной активностью [6, 7]. Основными требованиями применения их у детей служат простота в использовании [8] и доказанная эффективность.

Анаферон детский (жидкая лекарственная форма) — противовирусное средство, содержащее в качестве активного фармацевтического ингредиента аффинно очищенные антитела к интерферону-гамма (ИФН $\gamma$ ), подвергнутые технологической обработке (сверхвысокие разведения)\*, в ходе которой высвобождается особая активность, названная релиз-активностью [9]. Препарат индуцирует образование эндогенных интерферонов (ИФН $\gamma$ , ИФН $\alpha/\beta$ ), а также сопряженных с ними цитокинов (интерлейкина-2, -4, -10), улучшает лиганд-рецепторное взаимодействие ИФН $\gamma$  со своим рецептором, стимулирует функциональную активность фагоцитов и естественных киллеров, Т-эффекторов, Т-хелперов (Тх), является индуктором смешанного Тх1- и Тх2- иммунного ответа [9, 10]. Проведенные ранее клинические исследования показали эффективность и безопасность твердой лекарственной формы (таблетки) Анаферона детского для лечения и профилактики ОРИ [11].

В данной работе представлены результаты исследования новой жидкой лекарственной формы Анаферона детского.

**Цель исследования:** анализ эффективности и безопасности Анаферона детского (капли) в условиях двойного слепого плацебо-контроля.

## Материалы и методы исследования

**Дизайн исследования.** Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование проводилось на базе 8 амбулаторных центров Российской Федерации в период с января по апрель 2015 г. во время сезонного подъема заболеваемости гриппом и ОРИ.

\* Инструкция по медицинскому применению препарата Анаферон детский ([https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=27ff05f1-491a-4000-a2ee-e23178277825&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=27ff05f1-491a-4000-a2ee-e23178277825&t=))

© Коллектив авторов, 2019

**Адрес для корреспонденции:** Блохин Борис Моисеевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0003-4762-5975  
e-mail: blokhinb@gmail.com

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Шамшева Ольга Васильевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой инфекционных болезней у детей педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, генеральный директор ООО «Центр вакцинопрофилактики "ДИАВАКС (Диагностика и вакцины)"», ORCID: 0000-0002-6033-6695  
117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Черная Наталия Леонидовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой поликлинической педиатрии Ярославского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-2647-0679

Ситников Иван Германович — д.м.н., проф., зав. кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и детских болезней Ярославского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2821-433X  
150000 Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Лазарева Светлана Геннадьевна — врач-аллерголог, СПб ГБУЗ «Детская городская поликлиника №71» Санкт-Петербург, Россия  
194354, Санкт-Петербург, проспект Энгельса, 44, корпус 1  
Бальцерovich Нина Борисовна — районный аллерголог-иммунолог, СПб ГБУЗ «Детская городская поликлиника №45»,  
ORCID: 0000-0001-8356-2284

193312, Санкт-Петербург, Товарищеский пр., д. 10, корпус 3

Перминова Ольга Алексеевна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии, ГБУЗ Пермского края «Городская детская клиническая поликлиника №5»,  
ORCID: 0000-0002-6194-1408

614000 Пермь, ул. Советской Армии, д. 10

Жиглинская Ольга Владимировна — педиатр, аллерголог-иммунолог, СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №44»,  
ORCID: 0000-0002-0562-9380

192212 Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 25

Кошавцева Марина Юрьевна — зав. инфекционно-боксированным отделением СПб ГБУЗ «Детская городская больница №22»  
196657 Санкт-Петербург, Колпино, Заводской пр., 1

**Участники.** В исследование включали амбулаторных пациентов — мальчиков и девочек — в возрасте от 1 мес до 3 лет включительно с клиническими проявлениями ОРИ верхних дыхательных путей в течение 1-х суток от начала заболевания. Пациентов включали равномерно (соотношение 1:1) в соответствии с их принадлежностью к той или иной возрастной группе: 1 мес — 1 год 11 мес 29 дней; 2 года — 3 года 11 мес 29 дней. Число пациентов в группах было одинаковым.

**Критерии включения и исключения.** Критериями включения были клинически установленный диагноз ОРИ верхних дыхательных путей — температура тела не менее 37,8 °C на момент осмотра врачом; выраженность симптомов  $\geq 3$  баллов (как минимум 1 общий симптом и 1 симптом со стороны носа/горла и грудной клетки); первые 24 ч от начала проявлений ОРИ.

Критериями исключения были наличие показаний к госпитализации или назначению антибактериальных препаратов, подозрение на начальные проявления заболеваний, имеющих сходную с ОРИ симптоматику (другие инфекционные заболевания, гриппоподобный синдром в дебюте системных заболеваний соединительной ткани), первичный или вторичный иммунодефицит, онкологические и аутоиммунные заболевания, поливалентная аллергия, обострение или декомпенсация хронического заболевания, прием запрещенных сопутствующих препаратов в течение 2 нед до включения в исследование, а также психическое расстройство или злоупотребление алкоголем/наркотиками родителями/усыновителями пациента.

**Процедуры исследования и терапия.** Дизайн исследования представлен в таблице 1. Первый визит осуществлялся на дому. После подписания формы информированного согласия проводилось общеклиническое обследование пациента со сбором анамнеза, регистрацией демографических данных, сопутствующей терапии и объективным осмотром пациента с оценкой тяжести симптомов ОРИ.

Родителям/законным представителям пациента был выдан дневник и проведен инструктаж по его заполнению. В нем отмечались значения аксиллярной температуры тела (ежедневно утром и вечером) и выраженность основных симптомов ОРИ в баллах, которые в дальнейшем использова-

лись для подсчета суммарного индекса тяжести заболевания при статистической обработке данных.

Период наблюдения составил 14 сут. Температуру тела пациента фиксировал врач в ходе объективного осмотра на 1, 3 и 6-й дни и родитель/усыновитель, ухаживающий за ребенком (2 раза в день — утром и вечером на 1–5-й дни).

Тяжесть симптомов заболевания исследователь оценивал во время объективного осмотра пациента на 1, 3 и 6-й дни, а также регистрировал по данным дневника пациента (заполненного ранее проинструктированным родителем) на 2–5-й день. На основании балльной оценки тяжести всех симптомов заболевания (включая температуру тела) при последующей статистической обработке подсчитывали суммарный индекс тяжести ОРИ. Он был использован в целях построения кривой и подсчета «площади под кривой» для оценки тяжести течения болезни. Суммарный индекс тяжести ОРИ рассчитывался на основе балльной оценки 11 показателей по шкале от 0 до 3 баллов в зависимости от выраженности симптомов — общих (измененная или нарушенная активность/нарушенное поведение, нарушенный аппетит или отказ от кормления, болезненный/отличающийся от обычного внешний вид, нарушенный/измененный сон), со стороны носа (выделения из носа, заложенность носа/затрудненное носовое дыхание, чихание), со стороны горла и грудной клетки (хрипота/охриплость голоса, боль в горле, кашель), и температуры тела ( $\leq 37,3^\circ\text{C}$ ,  $37,4\text{--}38,0^\circ\text{C}$ ,  $38,1\text{--}39,0^\circ\text{C}$ ,  $\geq 39,1^\circ\text{C}$ ). При отсутствии симптома ему присваивалось 0 баллов, легкая, умеренная и сильная выраженность каждого симптома оценивалась в 1, 2 и 3 балла соответственно. Значение суммарного индекса могло варьировать от 0 (полное отсутствие симптомов) до 33 баллов (все оцениваемые симптомы выражены максимально).

Визит 2 (3-й день) и визит 3 (6-й день) осуществлялись на дому или в медицинском центре. В ходе визитов врач осматривал пациента и оценивал динамику выраженности симптомов, регистрировал сопутствующую терапию, контролировал заполнение дневника, дополнительно оценивал комплаентность (6-й день). На 14-й ( $\pm 1$ ) день проводился телефонный контрольный визит (визит 4) с целью опроса родителей о состоянии пациента, наличии/отсутствии у него осложнений, возможном применении антибактериальных препаратов.

Таблица 1. Дизайн исследования.

Table 1. Study design.

День 1 (Визит 1)	День 3 (Визит 2)	День 6 (Визит 3)	День 14±1 (Визит 4)
Сбор анамнеза, осмотр пациента. Включение и рандомизация. Начало лечения (Анаферон детский или плацебо)	Лечение и заполнение дневника. Осмотр исследователем	Осмотр исследователем	Отсроченный «телефонный» визит

При соответствии критериям включения и в отсутствие критериев исключения на визите 1 (День 1) пациента включали в исследование и рандомизировали в одну из двух групп: пациенты 1-й группы принимали жидкую форму Анаферона детского по следующей схеме: внутрь, вне приема пищи по 10 капель на прием, в первые 2 ч каждые 30 мин, затем до конца дня еще 3 раза через равные промежутки времени, со 2-х по 5-е сутки — по 10 капель 3 раза в день. Продолжительность терапии 5 сут. Пациенты 2-й группы получали плацебо, аналогичное по внешнему виду и органолептическим свойствам исследуемому препарату, по схеме приема Анаферона детского в течение 5 сут.

Пациенты обеих групп могли получать симптоматическую терапию ОРИ верхних дыхательных путей исходя из принятых стандартов лечения, включая отхаркивающие средства, муколитики, назальные деконгестанты, при необходимости — дезинтоксикационную терапию, а при развитии бактериальных осложнений ОРИ — антибактериальные препараты. В случае повышения температуры тела  $>38,5^{\circ}\text{C}$  (или  $38,0^{\circ}\text{C}$  для пациентов с хроническими заболеваниями легких, сердца или нервной системы) были разрешены следующие жаропонижающие средства: парацетамол 120 мг/мл, ибупрофен 100 мг/5 мл, метамизол натрия (для детей  $>3$  мес и  $\geq 5$  кг массы тела только по назначению врача — для оказания неотложной помощи при некупируемой парацетамолом/ибупрофеном гипертермии, парентерально). Разрешенные жаропонижающие средства выдавались родителям при первом посещении. Другие жаропонижающие, все противовирусные (кроме исследуемого препарата), иммуностимуляторы и иммунодепрессанты, иммунные сыворотки и иммуноглобулины, вакцины, противоопухолевые препараты были запрещены.

**Критерии эффективности (первичные и вторичные точки).** Средняя длительность заболевания по данным дневника пациента и тяжесть течения болезни были первичными критериями эффективности. Суммарный индекс тяжести ОРИ подсчитывался на основании балльной оценки выраженности всех симптомов заболевания (температура тела, общие симптомы, симптомы со стороны носа/горла и грудной клетки) в каждый из 5 дней лечения и использовался в целях построения кривой и подсчета «площади под кривой» для оценки тяжести течения ОРИ.

Вторичными критериями эффективности были доля пациентов с выздоровлением на 2, 3, 4 и 5-й дни наблюдения, средняя длительность лихорадки (температуры тела  $>37,3^{\circ}\text{C}$ ), средние значения утренней и вечерней температуры тела, доля пациентов с нормализацией температуры тела на 2–5-й дни наблюдения ( $\leq 37,3^{\circ}\text{C}$ ), число приемов жаропонижающих препаратов, доля пациентов, у которых отмечено ухудшение заболевания (бактериальные осложнения, госпитализация).

**Определение размера выборки.** Оценку размера выборки для анализа эффективности проводили с учетом превосходства исследуемого препарата над плацебо (дизайн «superiority»). Предполагалось, что разница между средней длительностью заболевания в группе Анаферона детского и группе плацебо составит не менее 0,5 дня, а стандартное отклонение в обеих группах не будет превышать 1,0 дня. Вероятность ошибки первого рода « $\alpha$ » допускалась менее 5%, а мощность статистических критериев « $P=(1-\beta)$ » принималась равной 80%. Использовались двусторонние статистические критерии. Исходя из указанных предположений и возможного выбывания не менее 10% пациентов в процессе скрининга, а также в ходе исследования по различным причинам требовалось включение как минимум 142 пациентов (по 71 пациенту в каждую группу).

Пациенты были рандомизированы в группы Анаферона детского и плацебо с использованием интерактивной голосовой системы на основе генератора случайных чисел. Эта система обеспечивала правильное и равномерное распределение пациентов по группам лечения в зависимости от возраста и пола. Внутри групп лечения пациенты были стратифицированы в соотношении 1:1 по возрасту: 1 мес — 1 год 11 мес 29 дней; 2 года — 3 года 11 мес 29 дней. О том, в какую группу включен пациент, не было известно ни исследователям, ни пациентам (и их родителям).

**Статистика.** Для оценки непрерывных и интервальных случайных величин использовали такие критерии, как  $t$ -критерий Стьюдента или критерий Вилкоксона (в зависимости от результата проверки данных на нормальность распределения) и однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Для оценки частот и пропорций применяли точный критерий Фишера, критерий  $\chi^2$ , тест Log-rank. В качестве поправки на множественность сравнений применяли критерий Бонферрони. Обработку данных и все статистические расчеты производили с использованием статистического пакета SAS-9,3.

## Результаты

**Характеристика исследуемых групп.** Всего в исследование с клиническими проявлениями ОРИ верхних дыхательных путей были включены и рандомизированы 142 пациента (total set), по 71 участнику в каждую группу. Период включения пациентов в исследование — с 22 января по 15 апреля 2015 г. Последний зарегистрированный пациент завершил исследование 29 апреля 2015 г. Число пациентов выборки total set совпадало с числом «включенных и рандомизированных пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата»; эта выборка использовалась для оценки безопасности и переносимости исследуемой терапии ( $n=142$ ; safety population). Все рандомизированные пациенты ( $n=142$ ) составили выборку full analysis set; на основании резуль-



татов лечения больных из этой выборки проводили intention to treat (ITT-set) анализ эффективности. Выборку для РР-анализа (Per protocol) составили 140 пациентов: 70 — из группы Анаферона детского и 70 — из группы плацебо. Подробная информация представлена на рисунке.

Сопутствующие хронические заболевания, не являющиеся критериями исключения участников, наблюдались у 30% детей в группе Анаферона детского и у 34% участников группы плацебо.

Демографические характеристики пациентов приведены в табл. 2. Существенных различий в возрастном и половом распределении между группами не наблюдалось (в обеих анализируемых выборках — ИТТ и РР). Средний возраст всех участников исследования составил  $1,8 \pm 1,0$  года в группе исследуемого препарата и  $1,9 \pm 1,0$  года в группе плацебо; в этих группах было 36 (51%) и 32 (45%) девочки соответственно (ИТТ-анализ, без существенной разницы). Детей младше 2 лет в группе Анаферона детского было 59%, в том числе до 1 года — 25%, в группе плацебо — 52 и 28% соответственно.

Степень тяжести общих и катаральных симптомов у детей обеих групп варьировала от легкой до тяжелой. Средний суммарный индекс тяжести заболевания, рассчитанный на основании выраженности всех симптомов ОРИ, включая лихорадку, составил  $11,8 \pm 3,9$  балла в группе Анаферона детского и  $12,5 \pm 4,7$  балла в группе плацебо. Статистический анализ показал, что обе группы были сопоставимы по степени тяжести как отдельных симптомов ОРИ, так и по суммарному индексу.

В обеих группах большинству пациентов были назначены разрешенные сопутствующие препараты, в основном жаропонижающие (>50% участников) и средства для ирригационно-элиминационной

терапии (>70%). Статистический анализ (точный тест Фишера) не выявил существенных различий в этих параметрах между группами, за исключением сопутствующего использования назальных деконгестантов, которые у детей группы Анаферона детского применяли в 2 раза реже (10% против 24% в группе плацебо;  $p=0,04$ ). Антибиотики были назначены 6 (8%) детям в группе Анаферона детского и 6 (8%) детям в группе плацебо.

**Анализ эффективности. Первичные критерии эффективности (конечные точки).** Эффективность исследуемого препарата представлена по результатам ИТТ-анализа в соответствии с действующими рекомендациями [12, 13] (не отличаются от РР-анализа по большинству критериев из-за небольшой разницы между ИТТ- и РР-анализом). Средняя продолжительность ОРИ в группе Анаферона детского (1-я группа) составила  $87,7 \pm 31,5$  ч (95% доверительный интервал — ДИ: 80,3–95,2 ч) или  $3,7 \pm 1,3$  дня (95% ДИ: 3,3–4,0 дня) при медиане времени 96 ч, минимуме 24 ч и максимуме 120 ч. У пациентов группы плацебо (2-я группа) длительность ОРИ составила  $103,3 \pm 19,4$  ч (95% ДИ: 98,7–107,9 ч) или  $4,3 \pm 0,8$  дня (95% ДИ: 4,1–4,5 дня), медиана — 108 ч, минимальная продолжительность 48 ч, максимальная 120 ч. Статистический анализ с помощью критерия Вилкоксона показал, что средняя длительность ОРИ у пациентов группы Анаферона детского статистически значимо отличалась от продолжительности заболевания у детей группы плацебо (ИТТ-анализ:  $p=0,007$ ).

Площадь под кривой для суммарного индекса тяжести у детей, принимавших Анаферон детский (1-я группа), составила  $25,6 \pm 17,2$  (баллы·дни) против  $33,6 \pm 17,7$  (баллы·дни) у пациентов группы плацебо (2-я группа). Медиана площади под кривой у детей 1-й группы была 20,0 (баллы·дни), а ее колебания —

Таблица 2. Демографические показатели пациентов в исследуемых группах

Table 2. Demographic characteristics of the study population

№	Показатель	Анаферон детский	Плацебо	Всего	Статистика
1	Возраст, годы, среднее ± стандартное отклонение (медиана; минимум—максимум)				
	ITT [71/71]	1,8±1,0 (1,7; 0,2—3,6)	1,9±1,0 (1,9; 0,3—3,9)	1,9±1,0 (1,8; 0,2—3,9)	t= −0,5; p=0,60
	PP [70/70]	1,8±1,0 (1,6; 0,2—3,6)	1,9±1,0 (1,9; 0,3—3,9)	1,9±1,0 (1,8; 0,2—3,9)	t= −0,6; p=0,57
2	Пол, абс. (%)				
	ITT [71/71]				
	мальчики	35 (49)	39 (55)	74 (52)	χ²=0,5; p=0,50
	девочки	36 (51)	32 (45)	68 (48)	
	PP [70/70]				
	мальчики	34 (49)	39 (56)	73 (52)	χ²=0,7; p=0,40
	девочки	36 (51)	31 (44)	67 (48)	

Примечание. ИТТ — ИТТ-анализ; РР — РР-анализ. Непрерывные данные (возраст) анализировались с помощью  $t$ -критерия Стьюдента, категориальные данные (половая принадлежность) — с помощью критерия  $\chi^2$  или точного критерия Фишера.

от 5,5 до 74,3 (баллы·дни). Аналогичные показатели в группе плацебо составили 28,3, 11,8 и 108,5 (баллы·дни). Полученные результаты свидетельствовали, что тяжесть течения ОРИ у детей, получавших Анаферон детский, была существенно ниже, чем у детей группы плацебо; это подтверждали результаты статистического анализа с помощью критерия Вилкоксона ( $p=0,0004$ ).

Таким образом, использование Анаферона детского в жидкой форме приводило к значительному уменьшению длительности заболевания и выраженности симптомов ОРИ.

*Вторичные критерии эффективности (конечные точки).* Динамика выздоровления также различалась в группах исследования препарата и плацебо. Доля пациентов с выздоровлением на 2-й день в группе Анаферона детского составила 9,9% (против 0 в группе плацебо), на 3-й день – 29,6% (против 4,2% в группе плацебо) и на 4-й день – 39,4% (против 18,3% в группе плацебо). Доля пациентов с выздоровлением в течение всех 5 дней лечения по результатам Log-rank-теста в группе Анаферона детского статистически значимо отличалась от доли пациентов в группе плацебо (с поправкой Бонфферони:  $p=0,035$ ).

Наблюдалась тенденция, не достигшая статистической значимости, в сокращении продолжительности лихорадки –  $47,3 \pm 30,3$  ч против  $57,0 \pm 31,6$  ч (ИТТ-анализ: критерий Вилкоксона,  $p=0,051$ ). Использование Анаферона детского в жидкой форме способствовало сокращению периода лихорадки (температура тела  $>37,3$  °C) с  $57,0$  ч ( $2,4 \pm 1,3$  дня) до  $47,3$  ч ( $2,0 \pm 1,3$  дня); медиана 36 ч (1,5 дня) в группе Анаферона детского и 60 ч (2,5 дня), т.е. на 24 ч больше, чем в группе плацебо.

Средняя температура тела у пациентов от исходных  $38,2 \pm 0,3$  °C существенно снизились уже на 2-й день лечения. В группе Анаферона детского средняя утренняя температура тела на 2-й день составила  $37,4 \pm 0,7$  °C, вечерней –  $37,4 \pm 0,8$  °C; в группе плацебо –  $37,6 \pm 0,7$  и  $37,5 \pm 0,8$  °C соответственно. В последующие дни лечения температура тела в течение суток оставалась в пределах нормы также в обеих группах. Однофакторный дисперсионный анализ для повторных измерений (one-way repeated measures ANOVA) показал статистически значимое изменение утренней и вечерней температуры тела к концу курса лечения в обеих группах (ИТТ-анализ, фактор «День»,  $p<0,0001$ ), но не выявил различий

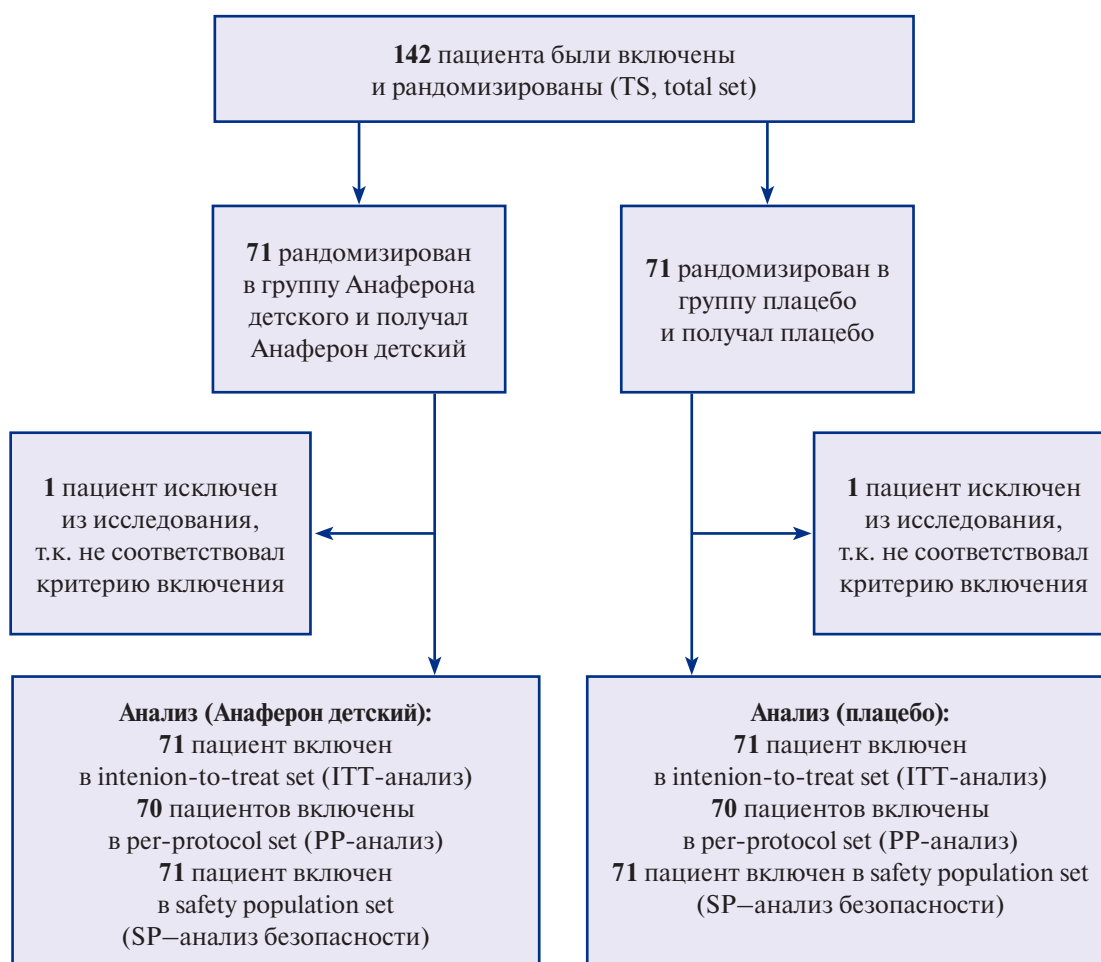


Рисунок. Схема движения пациентов в ходе клинического исследования.

Figure. The scheme of movement of patients in the clinical study.

между группами (ИТТ-анализ, фактор «Группа»,  $p=0,44$ ) либо различий во взаимодействии двух факторов (ИТТ-анализ, фактор «Группа·День»,  $p=0,62$ ).

Несмотря на сходную динамику средних результатов термометрии, доля детей с нормальной температурой тела на 2-й день лечения исследуемым препаратом была в 2 раза выше, чем на фоне приема плацебо (28,2% против 12,7%). Статистический анализ (критерий  $\chi^2$ ) подтвердил положительное влияние Анаферона детского на снижение доли больных с лихорадкой на 2-е сутки (ИТТ-анализ,  $p=0,022$ ).

Положительное влияние Анаферона детского на выраженность симптомов заболевания подтвердилось результатами анализа изменений суммарного индекса тяжести ОРИ на 1, 3 и 6-й дни наблюдения пациентов. Если при включении в исследование обе группы были сопоставимы по тяжести заболевания, то в последующие дни суммарный индекс тяжести ОРИ в группе Анаферона детского по данным объективного осмотра врача снизился до  $6,0 \pm 4,7$  баллов на 3-й день и  $1,9 \pm 2,7$  баллов на 6-й день, что было значительно ниже, чем в группе плацебо ( $8,0 \pm 4,6$  и  $2,8 \pm 4,8$  баллов соответственно) и по сравнению с исходным уровнем (ИТТ-анализ: ANOVA, фактор «Группа» —  $p=0,004$ ; фактор «День» —  $p<0,0001$ ).

Анализ применения жаропонижающей терапии не выявил различий между двумя группами (ИТТ-анализ: ANOVA, фактор «Группа·День»;  $p=0,88$ ). Таким образом, преимущества лечения Анафероном детским, которые доказаны результатами анализа по первичным и вторичным конечным точкам, достигались за счет самого препарата и не зависели от применения дополнительных симптоматических средств, в том числе антипиретиков.

**Анализ безопасности.** Всего в ходе исследования выявлено 14 нежелательных явлений (10 в группе Анаферона детского и 4 в группе плацебо) у 11 пациентов: у 7 (9,9%) в группе исследуемого препарата и у 4 (5,6%) — в группе плацебо. В 5 случаях нежелательных явлений (4 в группе Анаферона детского и 1 в группе плацебо) никакие действия не предпринимались. В 9 случаях (6 в 1-й группе и 3 во 2-й группе) была назначена дополнительная терапия. Все нежелательные явления наблюдались до их полного разрешения (выздоровления пациента). Не было выявлено ни одного клинически значимого нежелательного явления. В группе Анаферона детского ни одно из зарегистрированных нежелательных явлений не имело определенной (или достоверной)

связи с применением препарата. В группе плацебо был 1 случай нежелательного явления с возможной связью с назначением препаратов и 3 случая, в которых связь отсутствовала.

Частотный анализ не выявил существенных различий между группами по числу пациентов с нежелательными явлениями (критерий Фишера:  $p=0,5321$ ) и по общему числу нежелательных явлений в группах.

## Обсуждение

В данном исследовании изучалась возможность использования новой жидкой формы Анаферона детского для лечения ОРИ верхних дыхательных путей у детей первых 3 лет жизни. Исследование показало, что Анаферон детский в жидкой форме обладают преимуществом при лечении ОРИ по сравнению с плацебо.

В ходе исследования также показаны безопасность и хорошая переносимость Анаферона детского в жидкой форме. Клинически значимых нежелательных явлений не было выявлено. Ни одно из зарегистрированных нежелательных явлений не имело определенной (достоверной) связи с приемом исследуемого препарата. Частотный анализ не выявил статистически значимых различий между числом пациентов с нежелательными явлениями в обеих группах.

То, что исследование проводилось в одной стране в течение одного эпидемического сезона, является его ограничением. Другим ограничением было отсутствие сведений о предыдущей вакцинации пациентов. Преимущества данного исследования заключаются в его многоцентровом двойном слепом дизайне, достаточном числе участников и новой простой в использовании лекарственной форме оригинального активного детского препарата. Дальнейшие исследования должны проводиться с учетом полученных результатов и с применением их в более широкой популяции.

Исследование было зарегистрировано на [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT03162458).

## Заключение

Полученные в ходе исследования результаты показали, что препарат Анаферон детский в виде жидкой лекарственной формы «капли для приема внутрь» является эффективным и безопасным средством для лечения острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей у детей грудного и раннего возраста.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Инфекционные болезни. Национальное руководство. Под. ред. Н. Ющука, Ю. Венгерова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 1058. [Infectious disease. National guideline. N. Yushchuk, Yu. Vengerov (eds). Moscow: GEOTAR-Media, 2009; 1058. (in Russ)].
2. Клинические рекомендации «Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей». М.: Союз педиатров России, 2018. [https://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_orvi2018.pdf](https://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_orvi2018.pdf) [Clinical guidelines «Acute respira-

- tory diseases (ARI) in children. Moscow: Union of pediatricians of Russia, 2018. (in Russ)].
3. Педиатрия. Национальное руководство. Под ред. А.А. Баранова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 2: 1024. [Pediatrics. National guideline. A.A. Baranov (ed.). Moscow: GEOTAR-Media, 2009; 2: 1024. (in Russ)].
  4. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей: практическое руководство. М.: ПедиатрЪ, 2012; 280. [Tatochenko V.K. Respiratory Diseases in children: a practical guide. Moscow: Peditr, 2012; 280. (in Russ)].
  5. Fahey T., Stocks N., Thomas T. Systematic review of the treatment of upper respiratory tract infection. Arch Dis Child 1998; 79(3): 225–230.
  6. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005; 356. [Ershov F.I., Kiselev O.I. Interferons and their inductors. Moscow: GEOTAR-Media, 2005; 356. (in Russ)].
  7. Каннер Е.В., Горелов А.В. Сочетанные острые респираторные инфекции у детей. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы 2017; 3: 72–77. [Kanner E.V., Gorelov A.V. Mixed acute respiratory infections in children. Epidemiologia i infekcionnye bolezni. Actual'nye voprosy 2017; 3: 72–77. (in Russ)].
  8. WHO Model List of Essential Medicines for Children, 4th list. World Health Organization. [http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/4th\\_EMLc\\_FINAL\\_web\\_8Jul13.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/4th_EMLc_FINAL_web_8Jul13.pdf). Published April, 2013. Accessed January 12, 2018.
  9. Epstein O. The spatial homeostasis hypothesis. Symmetry. 2018; 10(4): 103. DOI:10.3390/sym10040103
  10. Энштейн О.И. Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного» гомеостаза. Успехи физиологических наук 2013; 44(3): 54–76. [Epstein O.I. The Phenomenon of release activity and the hypothesis of «spatial» homeostasis. Uspekhi fiziologicheskikh nauk 2013; 44(3): 54–76. (in Russ)].
  11. Лобзин Ю.В., Де Роза Ф., Эсауленко Е.В. Отечественные и зарубежные исследования анаферона детского: эффективность, безопасность и опыт применения (обзор литературы). Журнал инфектологии. 2015; 7(4): 23–31.
  12. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical principles for clinical trials. International Conference on Harmonisation E9 Expert Working Group. Stat Med 1999; 18(15): 1905–1942.
  13. Ranganathan P., Pramesh C.S., Aggarwal R. Common pitfalls in statistical analysis: Intention-to-treat versus per-protocol analysis Perspect Clin Res 2016; 7(3): 144–146. DOI: 10.4103/2229-3485.184823

Поступила: 27.05.19

Received on: 2019.05.27

*Источник финансирования:*

Исследование финансировалось за счет гранта ООО НПФ «Материя Медика холдинг» (Москва, Россия). Регистрационный номер [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) – NCT03162458. Статистический анализ и текущие расходы на обработку статей были предоставлены ООО НПФ «Материя Медика Холдинг».

*Source of financing:*

The study was financed by a grant from ООО NPF «Materia Medica holding» (Moscow, Russia). The study was funded by ООО NPF 'Materia Medica Holding' and registered at [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (NCT03162458). Statistical analysis and current expenses for the processing of articles were provided by «Materia Medica holding».

*Конфликт интересов:*

Анаферон детский — коммерческий препарат, производимый и реализуемый ООО НПФ «Материя Медика Холдинг». Блохин Б.М., Лазарева С.Г., Бальзерович Н.Б., Перминова О.А., Жиглинская О.В., Шамшева О.В., Черная Н.Л., Ситников И.Г., Кошавцева М.Ю. получили грант исследователя от ООО НПФ «Материя Медика Холдинг» на проведение клинических испытаний.

*Conflict of interest:*

Anaferon for children is a commercial drug produced and sold by «Materia Medica holding». Blokhin B.M., Lazareva S.G., Balzerovich N.B., Perminova O.A., Zhiglinskaya O.V. Shamsheva O.V., Chernaya N.L., Sitnikov I.G., Koshavtseva M.Yu. received a grant researcher from «Materia Medica holding» to conduct clinical trials.

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

The authors of this article confirmed the lack of other conflict of interest, which should be reported.



# ЗАБОТИТСЯ КАК МАМА



ПУСТЬ ДЕТИ РАСТУТ  
БЕЗ ГРИППА И ПРОСТУД!



РН 000372/01



ЛП-003928

**Лауреат ежегодной премии «Марка №1 в России»  
«Противовирусное средство»**

ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»,  
127473, Москва, 3-й Самотечный переулок, д. 9, тел.: (495) 684-43-33

[www.anaferon.ru](http://www.anaferon.ru)

[vk.com/all\\_mother](https://vk.com/all_mother)

[www.shoolofcare.ru](http://www.shoolofcare.ru)

тел./факс: 8 (495) 684-43-43

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

реклама