

Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике (результаты многоцентрового международного наблюдательного исследования FLU-EE)

В.Х. ФАЗЫЛОВ¹, И.Г. СИТНИКОВ², Е.В. СИЛИНА³, С.Б. ШЕВЧЕНКО³, Л.Н. МОЖИНА⁴, Л.Л. ЗАМЯТИНА⁵,
Г.А. ЕГАНЫАН⁶, Л.Г. ГРОППА⁷, Б.М. КОРСАНТИЯ⁸

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия; ²ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия; ³ФГБОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; ⁴ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия; ⁵Муниципальное медицинское автономное учреждение «Городская поликлиника №5 г. Тюмени», Тюмень, Россия; ⁶Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци, Республика Армения; ⁷Государственный университет медицины и фармации им. Николае Тестемициану, Республика Молдова; ⁸Институт медицинской биотехнологии им. В. Бахуташвили Тбилисского государственного медицинского университета, Грузия

Резюме

Цель исследования. Изучение течения клинической картины гриппа и острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) в повседневной клинической практике с оценкой эффективности и безопасности применяемой противовирусной терапии.

Материалы и методы. В масштабное многоцентровое проспективное наблюдательное исследование включили 18 946 пациентов в возрасте от 18 до 93 лет с установленным диагнозом грипп или ОРВИ, проходивших лечение амбулаторно в 262 центрах России, Армении, Молдовы и Грузии. Согласно дизайну исследования, осуществлялось 3 визита, на каждом из которых проводился подробный медицинский осмотр с определением тяжести отдельных симптомов и заболевания в целом. Проведена динамическая оценка назначаемой в клинической практике лекарственной, в том числе противовирусной, терапии ОРВИ и гриппа, а также наличия осложнений, обуславливающих необходимость назначения системных антибиотиков.

Результаты. Впервые в амбулаторной практике на большой популяции взрослых пациентов получены и проанализированы объективные данные о сроках обращения за медицинской помощью пациентов с гриппом и ОРВИ в зависимости от возраста и степени тяжести заболевания, динамики клинической картины, исхода заболевания, сроков выздоровления, а также проводимой лекарственной терапии ОРВИ и гриппа, позволившие выявить закономерности развития и течения указанных заболеваний. Показаны эффективность и безопасность противовирусного препарата кагоцел в терапии ОРВИ и гриппа, что выражается в улучшении клинической картины заболевания, уменьшении числа пациентов с осложнениями, при которых требуется назначение системных антибиотиков, в 1,5 раза, ускорении регресса симптомов и сокращении сроков выздоровления.

Заключение. Проведенное исследование позволяет повысить уровень объективной оценки развития гриппа и других ОРВИ, спрогнозировать течение и исход заболевания, а также улучшить результаты лечения.

Ключевые слова: грипп, острая респираторная вирусная инфекция, противовирусная терапия, кагоцел.

Treatment for acute respiratory viral infection and influenza in daily clinical practice: Results of the multicenter international observational FLU-EE study

V.KH. FAZYLOV¹, I.G. SITNIKOV², E.V. SILINA³, S.B. SHEVCHENKO³, L.N. MOZHINA⁴, L.L. ZAMYATINA⁵, G.A. YEGANYAN⁶, L.G. GROPPA⁷, B.M. KORSANTIA⁸

¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia; ²Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia; ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁴Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia; ⁵Tyumen City Polyclinic Five, Tyumen, Russia; ⁶Mkhitar Heratsi Yerevan State Medical University, Republic of Armenia; ⁷Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Republic of Moldova; ⁸Bakhtashvili Institute of Medical Biotechnology, Tbilisi State Medical University, Georgia

Purpose: To study the clinical aspects of influenza and acute respiratory viral infection (ARVI) in routine clinical practice, with efficacy and safety of the antiviral therapy evaluation.

Subjects and methods: In the large multicenter prospective observational study were enrolled 18,946 patients aged 18 to 93 years with previously determined diagnosis of influenza or ARVI from 262 outpatient sites in Russia, Armenia, Moldova and Georgia. According to study design, 3 visits were evaluated. On each visit the detailed medical examination, determination of individual symptoms' severity and course of disease were made. The dynamic evaluation of prescribed in routine clinical practice therapy of influenza and ARVI and cases of disease exacerbations with antibiotics concomitant therapy were assessed.

Results: For the first time in outpatient practice on a large population of adult patients the objective data were obtained and analyzed. This data relating to the timing of access to medical care of patients with influenza and ARVI depending on the age and the disease severity, dynamics of clinical picture of the disease, their outcomes, timing recovery, as well as ongoing drug therapy of ARVI and influenza, allowed to identify patterns of development and course of these diseases. The effectiveness and safety of antiviral drug Kagocel for treatment of ARVI and influenza was shown. This is reflected in the improvement of the clinical picture of the disease; reducing the number of patients with exacerbations, requiring the prescription of systemic antibiotics up to 1.5 times; the acceleration of regression of symptoms and recovery periods.

Conclusion: This study allows increase the level of objective **assessment** of the beginning and course of influenza and other ARVIs in outpatient practice, to predict their course and outcome, and to improve the treatment

Keywords: *influenza, acute respiratory viral infection, antiviral therapy, Kagocel.*

АБ — антибиотики
АБП — антибактериальные препараты
ДИ — доверительный интервал

Me — медиана
ОРВИ — острые респираторные вирусные инфекции

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) представляют собой клинически и морфологически схожие острые воспалительные заболевания органов дыхательной системы, возбудителями которых являются пневмотропные вирусы (вирусы гриппа, парагриппа, риновирусы, аденовирусы, реовирусы и др.), поражающие ежегодно население всех стран мира, на примере России — более 30 млн человек [1]. Высокая распространенность ОРВИ и гриппа позволяет констатировать огромный ущерб экономики стран в связи с временной нетрудоспособностью заболевших, а также затратами на их лечение и решением связанных с этим социальных вопросов. Ежегодный суммарный экономический ущерб от гриппа и ОРВИ в нашей стране оценивается экспертами в сумму, достигающую 40 млрд рублей [2].

Вклад отдельных респираторных вирусов в структуру заболеваемости ОРВИ зависит от эпидемиологической обстановки в конкретной географической области и времени года. Для гриппа характерны высокая изменчивость, развитие эпидемий и пандемий. По данным Центра экологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д.И. Ивановского РАН, в 2009–2010 гг. во всем мире (в том числе в России) отмечалась пандемия нового штамма вируса гриппа А(H1N1)v [3]. В 2016 г. в России регистрировали грипп типа А(H1N1)pdm09, удельный вес которого в структуре заболеваемости ОРВИ составлял до 60% [4].

Поскольку различные возбудители гриппа и других ОРВИ, имеющие разное строение вириона, различные генетические структуры, рецепторы и жизненный цикл, вызывают развитие схожей клинической картины и идентичных осложнений, патофизиологические изменения зависят от ответа организма хозяина на внедрившийся патоген в большей степени, чем от самого патогена. Поэтому одной из оптимальных точек приложения терапевтического воздействия является прямое воздействие на респираторные вирусы, количество которых более 200, а на иммунную систему организма хозяина.

К противовирусным препаратам, воздействующим на иммунный ответ организма, относятся интерфероны и индукторы интерферонов. Преимуществом использования индукторов интерферонов по сравнению с экзогенными интерферонами является большая физиологичность механизма их действия, заключающаяся в пролонгированной продукции эндогенных интерферонов в физиологических дозах, достаточных для достижения профилактических и терапевтических эффектов, оказывая тем самым антивирусный и иммунокорректирующий эффекты [5]. Кроме того, в отличие от экзогенных интерферонов, которые могут вызвать продукцию антител к ним, индукторы интерферонов таким свойством не обладают.

Одним из таких препаратов является кагоцел, эффективность которого показана в ряде исследований, при этом исследователи регистрировали высокий уровень его безопасности [6–10]. При применении кагоцела с лечебной целью отмечаются более легкое течение заболеваний, снижение выраженности интоксикационного и катарального симптомов, что приводит к уменьшению потребности назначений в симптоматической терапии. При этом наблюдается снижение количества осложнений, и, таким образом, необходимости назначения антибактериальной терапии и муколитических препаратов [9, 10]. Кроме того, профилактический прием кагоцела снижает заболеваемость в 2 раза [10].

Целью настоящего исследования стало изучение течения клинической картины гриппа и ОРВИ в повседневной клинической практике с оценкой эффективности и безопасности применяемой противовирусной терапии.

Материалы и методы

Проведено масштабное многоцентровое проспективное исследование, в которое включали пациентов старше 18 лет с установленным диагнозом гриппа или ОРВИ и назначенной врачом терапией, подписавших информированное согласие на участие и обработку персональных данных.

Проведение исследования «Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике» на территории Российской Федерации одобрено Независимым междисциплинарным Комитетом по этической экспертизе клинических исследований; кроме того, получило одобрение Локального этического комитета Государственного бюджетного учреждения высшего профессионального образования «Казанский государственный медицинский университет». Проведение исследования FLU-EE в Армении, Грузии и на территории Молдовы одобрено «Международным Фрайбургским этическим комитетом», на территории Армении исследование получило одобрение Комитета по Этике ЕрГМУ, в Грузии «Национальным центром контроля заболеваний и общественного здоровья».

Контактная информация:

Силина Екатерина Владимировна — д.м.н., проф. каф. патологии человека; 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; e-mail: silinaekaterina@mail.ru

Сведения об авторах:

Фазылов Вильдан Хайруллаевич — д.м.н., проф., зав. каф. инфекционных болезней

Ситников Иван Германович — д.м.н., проф., зав. каф. инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций

Шевченко Сергей Борисович — д.м.н., проф., проректор по научной работе и профессиональному образованию

Можина Людмила Николаевна — к.м.н., доц. каф. внутренних болезней

Замятина Любовь Леонидовна — врач-инфекционист

Еганян Гагик Азатович — д.м.н., проф. медицины РА, проф. каф. диагностики внутренних болезней

Гропта Лилиана Георгиевна — д.м.н., проф., зав. каф. внутренних болезней, ревматологии и нефрологии

Корсантия Борис Мушневич — д.м.н., проф., рук. отд. иммунореабилитации

К настоящему моменту обработано 18 946 индивидуальных регистрационных карт пациентов в возрасте от 18 до 93 лет (средний возраст $42,7 \pm 15,1$ года, медиана — Ме — 40 лет, межквартильный интервал от 30 до 54 лет), включая 8085 (42,7%) мужчин в возрасте 18—90 лет ($41,2 \pm 14,5$ года, Ме 38 лет) и 10 861 (57,3%) женщин в возрасте 18—93 лет ($43,8 \pm 15,4$ года, Ме 42 года) с установленным диагнозом гриппа или ОРВИ, проходивших амбулаторное лечение в 262 лечебно-профилактических учреждениях (центрах) России, Армении, Молдовы и Грузии и обратившихся за медицинской помощью в течение первой недели заболевания. Итого 24,9% ($n=4714$) пациентов были в возрасте 18—30 лет, 24,1% ($n=4575$) — 31—40 лет, 18,8% ($n=3554$) — 41—50 лет, 17% ($n=3225$) — 51—60 лет, 10,7% ($n=2031$) — 61—70 лет, 4,5% пациентов ($n=847$) старше 70 лет. В среднем мужчины на 4 года моложе женщин ($p < 0,001$), что соответствует популяционным данным.

В исследовании предусмотрено 3 визита пациента к врачу, промежутки между визитами не регламентировались и врачи придерживались принятой в каждой стране клинической практике лечения больных ОРВИ и гриппом. Согласно полученным данным второй визит осуществлялся через 2—13 дней после первого, в среднем (Ме) — на 3-и (3-и; 4-е) сутки. Третий визит осуществлялся через 3—19 дней после первого, в среднем на 6-е (5-е; 8-е) сутки.

Состояние пациентов оценивали в динамике. На каждом визите при осмотре оценивали 9 клинических симптомов: озноб, слабость, боль в мышцах и/или суставах, ринит, зуд в горле, кашель, склерит или конъюнктивит, головная боль, повышенная температура тела. Данную симптоматику регистрировали в трех качественных вариантах: 1 — отсутствие симптомов, 2 — выраженность средней степени, 3 — тяжелой степени. Кроме того, оценивали общую тяжесть заболевания. Наличие 2 и менее симптомов средней степени выраженности свидетельствовало о легкой тяжести заболевания, тяжелым считали заболевание у пациентов, имеющих 3 и более симптомов тяжелой степени выраженности. Отсутствие каждого из 9 симптомов означало полное выздоровление. На каждом визите измеряли температуру тела, систолическое и диастолическое артериальное давление, частоту сердечных сокращений. Кроме того, проводили оценку назначенной в динамике лекарственной терапии, а также оценку осложнений, при которых требуются назначения антибактериальных препаратов (АБП) для системного использования, собирали информацию о нежелательных явлениях.

Оценку назначаемой терапии согласно протоколу выполняли в зависимости от времени обращения пациента к врачу и разделяли на «раннее назначение» с 1-го по 3-й день с момента появления первых симптомов ОРВИ и гриппа и «позднее назначение» на 4-й день с момента появления первых симптомов и позже.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программы SPSS 17.0 с применением стандартных параметрических и непараметрических критериев оценки статистической значимости. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Описательная статистика качественных параметров представлена в виде частот (абс., %), количественных — минимальное и максимальное значение, медиана (Ме), средние \pm стандартное отклонение, а также нижний и верхний квартиль (межквартильный интервал), 95% доверительный интервал (ДИ) в случае, если параметр имел функцию распределения, отличную от нормального. Нормальным считали распределение, у которого критерий отличия Колмогорова—Смирнова от теоретически нормального распределения был выше 0,05.

Для сравнения двух независимых непараметрических выборок использовали критерий Манна—Уитни, для множественного сравнения — Краскела—Уоллиса. Для сравнения двух зависимых непараметрических выборок использовали критерий Уилкоксона, для множественного сравнения — Фридмана. Количественные данные с нормальным распределением оценивали с помощью теста Стьюдента, а также Ньюмена—Кейлса для множественных сравнений. Качественные переменные сравнивали с помощью критерия χ^2 (Пирсона, анализ таблиц сопряженности). С целью определения взаимосвязи показателей проведен корреляционный анализ по Пирсону.

Результаты

В ходе исследования установлено, что с 1-х суток от появления симптомов ОРВИ и гриппа обратились за медицинской помощью (и начали получать соответствующее лечение) 7437 (39,3%) пациентов, на 2-е сутки от начала заболевания — 7118 (37,6%), на 3-и сутки — 3580 (18,9%), на 4—7-е сутки — 809 (4,3%). Таким образом, раннее обращение, регламентированное протоколом как 1—3-и сутки, регистрируется в 22,3 раза чаще, чем позднее (≥ 4 -и сутки).

Пациенты моложе 50 лет раньше обращались за медицинской помощью. В среднем 96,05% (12 336 из 12 843) пациентов моложе 50 лет включительно обратились к врачу на 1—3-й день заболевания и лишь 3,95% (507 из 12 843) — на 4-е сутки и позднее. Пациенты старше 50 лет обращались за медицинской помощью позднее, 4,95% (302 из 6103) из них пришли к врачу на 4—7-е сутки, что в 1,25 раза чаще, чем в популяции пациентов в возрасте 18—50 лет ($p < 0,001$). Наиболее высокая частота поздних обращений отмечена среди пациентов в возрасте 71—93 лет (7,7%).

При обращении на первом визите основным и преобладающим симптомом заболевания было повышение температуры тела, зарегистрированное у 98% пациентов, причем фебрильная температура тела зарегистрирована в 66,2% случаев, высокая температура (от 38 до 39 °C) — в 28,8%, гиперпиретическая (39 °C и выше) — у 3,1% пациентов (средняя температура на первом визите составила $37,85 \pm 0,50$ °C, Ме 37,8 °C при 95% ДИ от 37,1 до 38,8 °C). Слабость зарегистрирована у 95,4% пациентов, головная боль — у 79,9%, зуд в горле — 79,6%, ринит — 77,5%, боль в мышцах и/или суставах — 76,9%, озноб — 70,9%, кашель — 58,6%; реже регистрировали склерит или конъюнктивит (29,1%). В основном указанные симптомы имели среднюю степень тяжести. Тяжелая степень слабости отмечена у 21,2% пациентов, головной боли — у 13,5%, боли в мышцах/суставах — у 13,3%, ринита — у 12,4%, озноба — 11,7%, зуда в горле — 9,5%, кашля — 8,1%, склерита / конъюнктивита — 1,9% (табл. 1).

Степень тяжести заболевания варьировала от легкой до тяжелой, при этом проявление гриппа и ОРВИ легкой степени тяжести квалифицировалось лишь в 37 (0,2%) случаях, средней — в 16389 (86,5%), тяжелой — 2520 (13,3%). Анализ сроков обращения пациентов за квалифицированной медицинской помощью в зависимости от тяжести заболевания показал, что раньше обращаются и начинают лечиться пациенты с тяжелой клинической симптоматикой ОРВИ и гриппа (табл. 2).

Общее число назначаемых врачами и получаемых пациентами препаратов на протяжении всего исследования варьировало от 1 до 11, в среднем (Ме) — 3 препарата, включая от 1 до 8 препаратов (Ме=3) для лечения при ОРВИ и гриппе. Наиболее часто назначали противомикробные средства для системного использования (группа J по кодам АТХ) — 93,3%, а также лекарственные средства для лечения патологии дыхательной системы (R) — 58,8%. Другие препараты применялись значительно реже: средства для коррекции расстройств пищеварительного тракта и обмена веществ (группа А) — 11%; препараты, влияющие на кроветворение и кровь (В) — 2,3%; лекарственные средства для лечения сердечно-сосудистой патологии (С) — 8,7%; для лечения заболеваний кожи (D) — 1,9%, моче-

Таблица 1. Симптомы ОРВИ и гриппа, выявленные на первом визите, и степень их выраженности (n=18 946)

Симптом	Степень тяжести			
	нет	средняя	тяжелая	нет данных
Озноб	5465 (28,8%)	11 219 (59,2%)	2213 (11,7%)	49 (0,3%)
Слабость	848 (4,5%)	14 061 (74,2%)	4012 (21,2%)	25 (0,1%)
Боль в мышцах/суставах	4343 (22,9%)	12 048 (63,6%)	2522 (13,3%)	33 (0,2%)
Ринит	4198 (22,2%)	12 327 (65,1%)	2351 (12,4%)	70 (0,4%)
Зуд в горле	3806 (20,1%)	13 285 (70,1%)	1797 (9,5%)	58 (0,3%)
Кашель	7791 (41,1%)	9567 (50,5%)	1534 (8,1%)	54 (0,3%)
Склерит, конъюнктивит	13 324 (70,3%)	5150 (27,2%)	369 (1,9%)	103(0,5%)
Головная боль	3775 (19,9%)	12 580 (66,4%)	2560 (13,5%)	31 (0,2%)
Повышенная температура тела	367 (1,9%)	12 540 (66,2%)	6033 (31,8%)	6 (0,03%)

Таблица 2. Распределение пациентов по степени тяжести и срокам обращения за медицинской помощью (n=18 946)

Степень тяжести	Частота	Сроки обращения			Всего
		1-е сутки	2–3-и сутки	≥4-е сутки	
Легкая	абс.	10	25	2	37
	% тяжесть	27%	67,6%	5,4%	100%
	% начала лечения	0,1%	0,2%	0,2%	0,2%
Средняя	абс.	6408	9255	726	16 389
	% тяжесть	39,1%	56,5%	4,4%	100,0%
	% начало лечения	86,2%	86,5%	89,7%	86,5%
Тяжелая	абс.	1019	1420	81	2520
	% тяжесть	40,4%	56,3%	3,2%	100%
	% начало лечения	13,7%	13,3%	10,0%	13,3%
Итого	абс.	7437	10 700	809	18 946
	%	39,3%	56,5%	4,3%	100%

половой системы (G) — 0,1%; гормональные препараты (H) — 0,2%; противоопухолевые и иммунные препараты (L) — 1,2%; средства для коррекции расстройств костно-мышечной системы (M) — 25,5%; органов чувств (S) — 0,9%; прочие препараты (V) — 0,3%.

Для лечения больных гриппом и ОРВИ использовали следующие лекарственные средства: группа А — витамины (5,9%) и стоматологические средства для местного применения (4,6%); группа D — антисептики и дезинфицирующие препараты (1,8%) и противомикробные средства (0,02%); группа J — системные антибиотики — АБ (9,3%), системные противовирусные средства прямого действия (91,4%) и бактерицидные вакцины (0,1%); группа L — иммуностимуляторы (1,1%); группа M — производные пропионовой кислоты (17,2%) и другие нестероидные противовоспалительные средства (6,3%); группа N — неопиоидные анальгетики (25,0%); группа R — местные назальные препараты (адреномиметики — 24,3%, назальные кортикостероиды и прочие местные средства — 4,9%), средства для лечения горла (антисептики — 13,7%, местные АБ — 10,6%, прочие средства — 0,1%), применяемые при кашле и простудных заболеваниях средства (отхаркивающие, кроме комбинации с противокашлевыми (29%), противокашлевые, кроме комбинации с отхаркивающими (2,3%), отхаркивающие в комбинации с противокашлевыми (0,4%), другие комбинации для лечения простудных заболеваний (0,2%)); группа S — препараты для лечения глаз (0,6%), препараты для лечения заболеваний уха (0,03%).

Системные АБ в связи с появлением осложнений гриппа и ОРВИ назначены 1764 (9,3%) пациентам. Наиболее часто применяли препараты групп пенициллина

(3,9%) и макролиды (3,6%). Частота назначения системных АБ увеличивалась пропорционально тяжести заболевания, возрасту пациентов и срокам начала лечения. При начале лечения в первые 3 дня заболевания антибиотикотерапия проводилась 8,6% пациентов, при отсроченном лечении — 26,1% ($p < 0,001$). Наименьшее число осложненный гриппа и ОРВИ, требующих назначения АБ (менее 10%), зарегистрировано при начале лечения в первые 3 дня от момента появления клинических симптомов у пациентов моложе 50 лет. Максимальное число осложненный, сопряженных с назначением системных АБ (более 20%) зарегистрировано при позднем начале лечения (≥ 4 -е сутки) у пациентов старше 30 лет. Установлена прямая корреляция сроков начала лечения ОРВИ и гриппа с назначением АБП для системного использования, а также возраста пациентов с назначением АБП для системного использования.

Противовирусная терапия для системного использования (группа J05A) назначалась 17 316 (91,4%) пациентам, при этом индуктор интерферона препарат кагоцел получали 17 266 (91,1%) пациентов. На основании проведенной противовирусной терапии пациентов разделили на 2 группы. В 1-ю группу вошли 17 266 пациентов, получавших препарат кагоцел в соответствии с инструкцией, начиная с первого визита. Возраст этих пациентов варьировал от 18 до 93 лет (средний возраст $42,4 \pm 15,0$ года; Me=40 лет), в том числе 7404 (42,9%) мужчин и 9862 (57,1%) женщин. Во 2-ю группу (сравнения) вошли 1680 пациентов в возрасте от 18 до 89 лет (средний возраст $45,7 \pm 15,7$ года; Me=44 лет), 681 (40,5%) мужчин и 999 (59,5%) женщин, не получавших в составе терапии

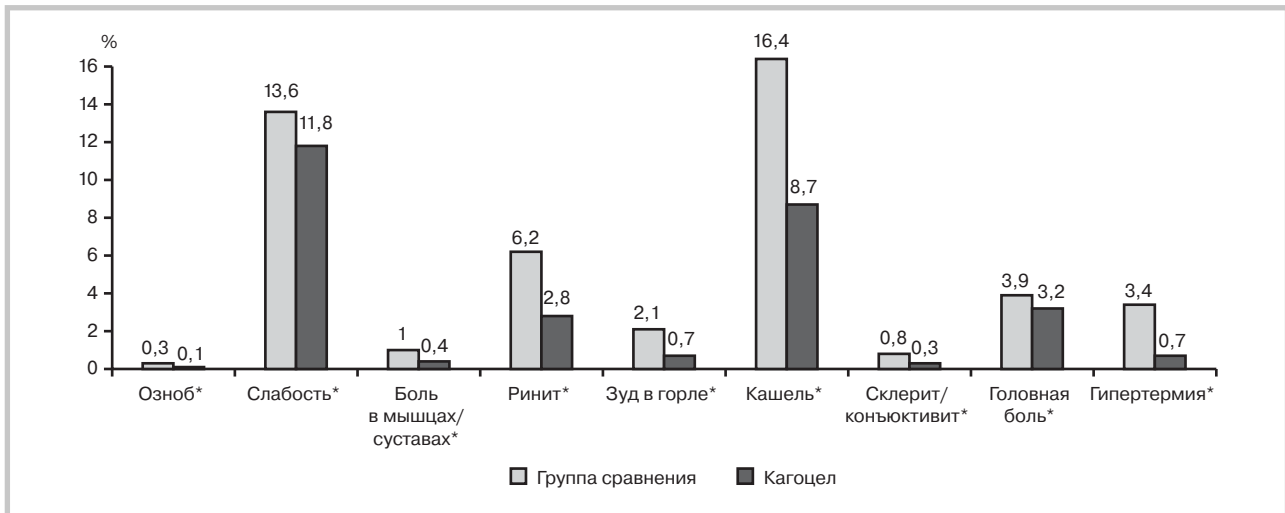


Рис. 1. Клиническая симптоматика на третьем визите у пациентов, получавших и не получавших кагоцел (* — для различий между группами $p < 0,05$; χ^2).

кагоцел. Обе группы по срокам обращения за медицинской помощью к врачу и началу лечения были однородны ($p = 0,378$). Среди пациентов, получавших кагоцел, на 1-й день болезни за квалифицированной медицинской помощью обратились 6751 (39,1%), на 2–3-и сутки от момента появления клинических симптомов — 9785 (56,7%), на 4-е сутки и позднее — 730 (4,2%). В группе сравнения — 686 (40,8%), 915 (54,5%) и 79 (4,7%) соответственно. Таким образом, раннее обращение зарегистрировано в 16 536 (95,8%) случаев в группе пациентов, принимавших кагоцел, и в 1601 (95,3%) случаев в группе сравнения ($p > 0,05$).

Сравнительный анализ динамики клинической картины заболевания показал, что у пациентов, получавших кагоцел, снижение частоты симптомов более выражен, чем у пациентов группы сравнения (рис. 1). К конечной точке исследования (к третьему визиту) жалобы на такой симптом, как озноб в группе кагоцела регрессировали в 352,5 раза относительно первого визита, в группе сравнения — в 251,0 раза. Частота регистрации такого симптома, как слабость, к третьему визиту уменьшилась в группе кагоцела в 8,1 раза, в группе сравнения — в 7,2 раза; боль в мышцах и суставах — в 190,0 и 86,2 раза соответственно; ринит — в 27,9 раза и 11,3 раза соответственно; зуд в горле — в 114,3 раза и 36,0 раза соответственно; кашель — в 6,7 и 3,7 раза соответственно; склерит и/или конъюнктивит — в 93,0 и 51,4 раза соответственно; головная боль — в 24,0 и 22,4 раза; гипертермия — в 139,9 и 29,2 раза соответственно. В обеих группах динамика клинической симптоматики достигала статистической значимости ($p < 0,001$), при этом снижение частоты такого симптома, как озноб в группе кагоцела в 1,40 раза больше, чем в группе сравнения, слабость — в 1,11 раза; боль в мышцах/суставах — в 2,20 раза; ринит — в 2,47 раза, склерит/конъюнктивит — в 1,81 раза; кашель — в 1,81 раза, зуд в горле — в 3,18 раза выше ($p < 0,05$). Наибольшее различие зарегистрировано по симптому гипертермия, снижение частоты которой к третьему визиту в группе кагоцела был в 4,79 раза больше, чем в группе сравнения ($p < 0,01$).

Применение кагоцела позитивно влияло на течение ОРВИ и гриппа, что выражалось также в уменьшении

числа пациентов с осложнениями данных заболеваний и получавших системные АБП в 1,51 раза — с 13,4% (225 из 1680) до 8,9% (1539 из 17 266) ($p < 0,001$). При «раннем обращении» (на 1–3-и сутки заболевания) применение кагоцела способствовало сокращению числа осложнений и приему системных АБ в 1,52 раза с 12,5 до 8,2%, при «позднем» лечении — в 1,24 раза — с 31,6 до 25,5%. При этом наиболее эффективным оказалось лечение больных ОРВИ и гриппом с первых суток от момента появления клинических симптомов. В группе кагоцела системные АБ применены в 5,9% (398 из 6751) случаев, в группе сравнения — в 11,7% (80 из 686) случаев, что в 1,98 раза чаще ($p < 0,001$; рис. 2, а).

Кагоцел в составе комплексной терапии ОРВИ и гриппа был эффективен при любой степени тяжести заболевания (см. рис. 2, б). Среди пациентов, у которых на первом визите установлена легкая степень тяжести ОРВИ и гриппа, АБ назначили только одному пациенту из группы сравнения (7,7%). Среди всех включенных в исследование пациентов, у которых на первом визите установлена средняя степень тяжести ОРВИ и гриппа, системные АБ назначали в 8,7% (1427 из 16 389) случаев, в том числе в группе кагоцела — в 8,4% и в группе сравнения — в 12,8% ($p < 0,001$). Среди всех пациентов, у которых на первом визите установлена тяжелая степень ОРВИ и гриппа, системные АБ назначали в 13,5% (339 из 2520) случаев, в том числе в группе кагоцела — в 13,1% (272 из 2077) и в группе сравнения — в 15,1% (67 из 443). Таким образом, включение препарата кагоцел в состав терапии гриппа и ОРВИ достоверно приводило к улучшению клинической картины заболевания, что выражалось в более существенном и опережающем группу сравнения регрессе основных анализируемых симптомов заболевания, снижении частоты возникновения осложнений и назначения системных АБ. Итогом благотворных влияний препарата кагоцел стали улучшение результатов лечения и ускорение сроков выздоровления. В группе сравнения полное купирование всех симптомов гриппа и ОРВИ к конечной точке исследования зарегистрировано в 70,8% (1190 из 1680) случаев, а в группе кагоцела — в 77,9% (13 445 из 17 266), что в 1,1 раза больше ($p < 0,001$).

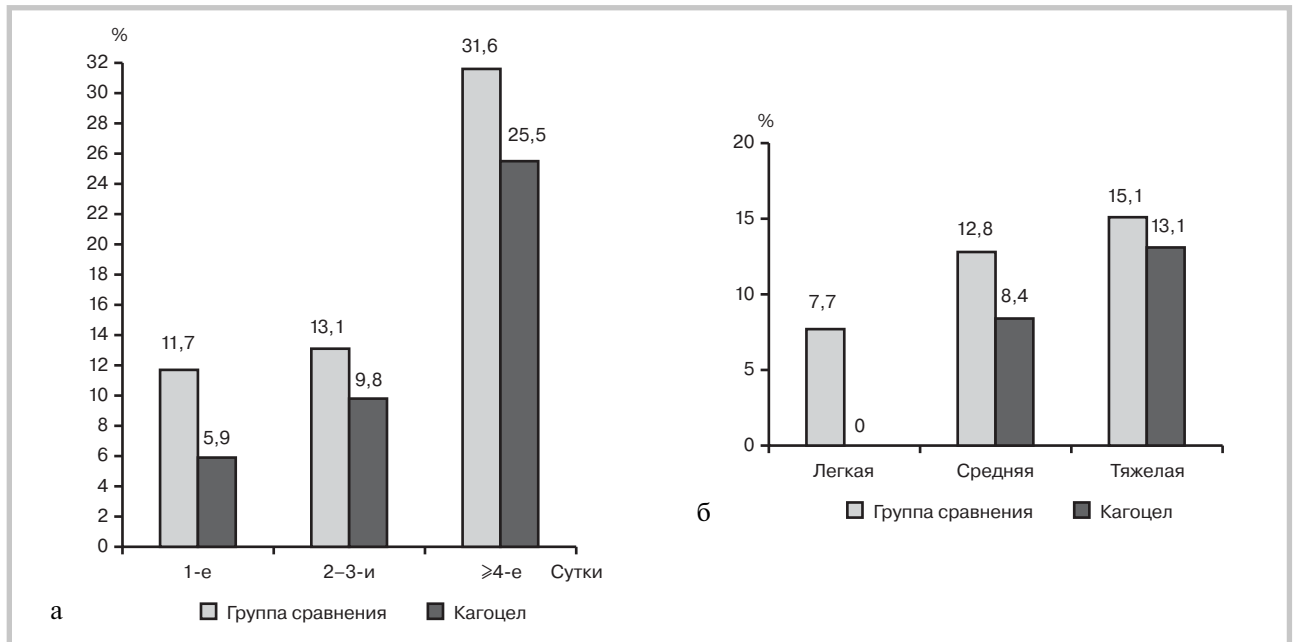


Рис. 2. Частота (%) назначения АБП для системного применения в группах пациентов, принимавших и не принимавших кагоцел.

а — в начале терапии на 1, 2—3-и и ≥4-е сутки заболевания ($n=18\,946$; $p<0,05$; χ^2); б — при различной степени тяжести, установленной на первом визите ($n=18\,946$; $p<0,05$; χ^2).

Анализ сроков выздоровления в зависимости от исходной тяжести заболевания выявил преимущества кагоцела у больных с тяжелым течением гриппа и ОРВИ, у которых при дополнительном назначении кагоцела удалось сократить сроки лечения в среднем на 1 день с 8 до 7 дней ($p<0,01$) (рис. 3). При этом за счет купирования катаральных симптомов и интоксикации у пациентов значительно улучшается качество жизни, что ввиду высокой и повсеместной распространенности ОРВИ может приводить к улучшению показателей социальной сферы и сокращению экономических потерь.

Важно отметить высокий уровень безопасности препарата кагоцел. Зарегистрировано всего 14 случаев нежелательных явлений, которые предположительно могут иметь связь с приемом препарата (0,08%), при этом наиболее часто регистрировались аллергические реакции. Все случаи нежелательных явлений были нетяжелыми, кодировались врачами как легкой и средней степени тяжести. Кроме того, зарегистрировано всего 7 (0,04%) случаев неэффективности препарата.

Обсуждение

Проведенное когортное международное исследование FLU-EE «Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике» с включением 18 946 пациентов разного возраста показало, что к врачам первичного звена в 86,5% случаев обращаются пациенты со средней степенью выраженности заболевания. Пациенты с симптомами ОРВИ и гриппа легкой степени обращаются значительно реже (0,2%), предпочитая лечиться самостоятельно или не лечиться. В 13,3% случаев регистрируется тяжелая степень клинических проявлений гриппа и ОРВИ, которая при анализе по возрасту пациентов наиболее характерна для

старших возрастных групп, нередко страдающих различными хроническими соматическими заболеваниями. К сожалению, в первый день появления симптомов ОРВИ и гриппа, когда лечение максимально эффективно, за квалифицированной медицинской помощью обращаются 39,3% пациентов, на 2-й день — 37,6%, на 3-й день — 18,9%, на 4-й день и позднее — 4,3% пациентов. Несмотря на то что в ходе терапии достаточно быстро купируются симптомы ОРВИ и гриппа, к третьему визиту (в среднем через 6 сут) полное выздоровление по всем анализируемым симптомам наступило у 77,2% человек. В основном

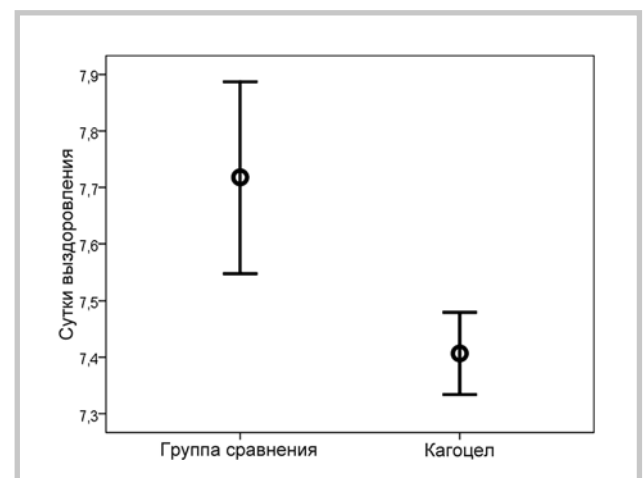


Рис. 3. Сроки выздоровления пациентов с тяжелым течением заболевания, принимавших и не принимавших препарат кагоцел (представлены среднее и 95% ДИ; $p<0,01$; критерий Манна—Уитни).

Таблица 3. Динамика симптомов ОРВИ и гриппа на втором-третьем визитах

Симптом	Группа	Отсутствие симптомов	Тяжесть симптомов		Нет данных
			легкой и средней степени	тяжелой степени	
		Второй визит			
Озноб**	сравнение	1349 (80,3%)	310 (18,5%)	3 (0,2%)	18 (1,1%)
	Кагоцел	15 516 (89,9%)	1694 (9,8%)	14 (0,1%)	42 (0,2%)
Слабость**	сравнение	263 (15,7%)	1374 (81,8%)	33 (2,0%)	10 (0,6%)
	Кагоцел	5046 (29,2%)	11924 (69,1%)	276 (1,6%)	20 (0,1%)
Боль в мышцах/суставах**	сравнение	1141 (67,9%)	514 (30,6%)	6 (0,4%)	19 (1,1%)
	Кагоцел	13 448 (77,9%)	3711 (21,5%)	64 (0,4%)	43 (0,2%)
Ринит	сравнение	656 (39,0%)	1009 (60,1%)	9 (0,5%)	6 (0,4%)
	Кагоцел	6904 (40,0%)	10167 (58,9%)	125 (0,7%)	70 (0,4%)
Зуд в горле**	сравнение	1019 (60,7%)	631 (37,6%)	6 (0,4%)	24 (1,4%)
	Кагоцел	10 030 (58,1%)	7095 (41,1%)	102 (0,6%)	39 (0,2%)
Кашель**	сравнение	797 (47,7%)	824 (49,0%)	46 (2,7%)	13 (0,8%)
	Кагоцел	9243 (53,5%)	7692 (44,5%)	298 (1,7%)	33 (0,2%)
Склерит, конъюнктивит**	сравнение	1470 (87,5%)	178 (10,6%)	4 (0,2%)	28 (1,7%)
	Кагоцел	15 946 (92,4%)	1212 (7,0%)	8 (0,05%)	100(0,6%)
Головная боль**	сравнение	916 (54,5%)	733 (43,6%)	21 (1,3%)	10 (0,6%)
	Кагоцел	11 824 (68,5%)	5326 (30,8%)	83 (0,5%)	33 (0,2%)
Повышенная температура тела**	сравнение	376 (22,4%)	1252 (74,7%)	49 (2,9%)	3 (0,2%)
	Кагоцел	8854 (51,3%)	8302 (48,1%)	100 (0,6%)	10 (0,1%)
		Третий визит			
Озноб**	сравнение	1653 (98,4%)	4 (0,2%)	1 (0,1%)	22 (1,3%)
	Кагоцел	17 135 (99,2%)	26 (0,2%)	1 (0,01%)	104 (0,6%)
Слабость*	сравнение	1438 (85,6%)	227 (13,5%)	2 (0,1%)	13 (0,8%)
	Кагоцел	15 119 (87,6%)	2045 (11,8%)	4 (0,02%)	98 (0,6%)
Боль в мышцах/суставах	сравнение	1642 (97,7%)	16 (1,0%)	0	22 (1,3%)
	Кагоцел	17 100 (99,0%)	63 (0,4%)	1 (0,01%)	102(0,6%)
Ринит**	сравнение	1559 (92,8%)	102 (6,1%)	1 (0,1%)	18 (1,1%)
	Кагоцел	16 685 (95,6%)	479 (2,8%)	1 (0,01%)	101 (0,6%)
Зуд в горле*	сравнение	1624 (96,7%)	35 (2,1%)	0	21 (1,3%)
	Кагоцел	17 043 (98,7%)	122 (0,7%)	2 (0,01%)	99 (0,6%)
Кашель**	сравнение	1391 (82,8%)	273 (16,3%)	2 (0,1%)	14 (0,8%)
	Кагоцел	15 662 (90,7%)	1490 (8,6%)	11 (0,1%)	103 (0,6%)
Склерит, конъюнктивит*	сравнение	1638 (97,5%)	13 (0,8%)	0	29 (1,7%)
	Кагоцел	17 112 (99,1%)	52 (0,3%)	0	102 (0,6%)
Головная боль	сравнение	1595 (94,9%)	65 (3,9%)	0	20 (1,2%)
	Кагоцел	16 587 (96,1%)	573 (3,3%)	3 (0,02%)	103 (0,6%)
Повышенная температура тела**	сравнение	1610 (95,9%)	56 (3,3%)	2 (0,1%)	12 (0,7%)
	Кагоцел	17 056 (98,8%)	115 (0,7%)	0	95 (0,5%)

Примечание. Повышение температуры тела средней степени тяжести — 37–37,9 °С, тяжелой — ≥38 °С. Различия между группами достоверны (* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$).

продолжительным был симптом слабости. Астения является характерной после перенесенного ОРВИ и гриппа и наиболее выражена у пациентов старших возрастных групп. Системные АБ в связи с присоединением бактериальных осложнений ОРВИ назначены 9,3% пациентам, причем при «позднем» начале лечения частота назначения АБ в 3 раза превышала таковую у пациентов, начавших лечение в первые 3 дня, что лишний раз подтверждает важность раннего начала оказания квалифицированной медицинской помощи.

Заключение

На большой когорте пациентов показано, что назначение противовирусного препарата кагоцел позитивно

влияет на течение ОРВИ и гриппа. Это выражается в улучшении клинической картины заболевания, уменьшении числа получавших системные АБП пациентов с осложнениями в 1,5 раза, а также в сокращении сроков выздоровления, главным образом, у больных с тяжелым течением заболевания. Важно подчеркнуть, что кагоцел в составе комплексной терапии гриппа и ОРВИ продемонстрировал эффективность у пациентов разного возраста и степени тяжести заболевания, вне зависимости от времени назначения, даже при запоздалом лечении на фоне высокого уровня безопасности.

Полученные данные крайне важны для понимания особенностей течения гриппа и других ОРВИ, а также особенностей применения препарата кагоцел, патогенетически воздействующего на течение ОРВИ и гриппа, в

повседневной клинической практике. Проведенное исследование позволяет более точно прогнозировать течение и исход ОРВИ и, главное, улучшить результаты лечения и качество жизни пациентов.

Благодарности. Авторы искренне благодарят всех специалистов, участвующих в исследовании.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Романцов М. Г., Киселев О. И., Сологуб Т. В. Этиопатогенетическая фармакотерапия ОРВИ и гриппа. *Лечащий врач*. 2011;2:92-96.
2. Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О мерах по профилактике гриппа в сезон 2016—2017 гг. Ссылка активна на 15.09.2016. http://www.61.rospotrebnadzor.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=6031:-----2016-2017-&catid=86:2009-12-25-16-35-09&Itemid=88/
3. Львов Д. К., Бурцева Е. И., Лаврищева В. В. Информация Центра экологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. ДИ Ивановского РАМН об итогах эпидемического сезона 2009—2010 гг. по гриппу и ОРВИ (с 40-й недели 2009 г. по 22-ю неделю 2010 г.) в мире и России. *Вопросы вирусологии*. 2011;1:44-49.
4. Лобзин Ю. В., Бабаченко И. В., Васильев В. В., Усков А. Н. Особенности гриппа у детей, современные возможности лечения и профилактики. *Consilium medicum*. 2016;18(3):12-17.
5. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Использование индукторов интерферона при вирусных инфекциях. *Вопросы вирусологии*. 2015;60(2):5-10.
6. Харламова Ф.С., Кладова О.В., Учайкин Ф.С., Сергеева Э.М., Нестеренко В.Г., Легкова Т.П., Фельдфикс Л.И. Возможности применения противовирусного препарата Кагоцел для профилактики и лечения гриппа и других острых респираторных инфекций у часто болеющих детей младшего возраста. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;53:26-35.
7. Кареткина Г.Н. Применение индукторов интерферонов для лечения и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. *Лечащий врач*. 2009;9(10):1-5.
8. Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Кладова О.В., Фомина В.Л., Знаменская А.А., Фетисова Л.Я. Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей. *Лечащий врач*. 2011;11(1):13-20.
9. Логвиненко И.И., Воевода М.И. Возможности терапии острых респираторных заболеваний у работающих в условиях воздействия вредных производственных факторов низкой интенсивности. *Consilium medicum*. 2016;3(18):110-115.
10. Кареткина Г.Н. Грипп, ОРВИ: проблемы профилактики и лечения. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2015;4:25-34.

Поступила 22.09.2016