ОБМЕН ОПЫТОМ

⊙ Коллектив авторов, 2024
DOI: 10.18565/epidem.2024.14.4.101-7

Т.Г. ЗУБКОВА[1], М.Г. ПОЗДНЯКОВА[1], А.С. АГАФЬИНА[2], С.А. РОДЫГИН[3], И.А. ПОПОВА[4]

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА «ГАЛАВИТ®» В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОРВИ И ГРИППА У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ДВОЙНОГО СЛЕПОГО ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

[1]НИИ гриппа Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
[2]Городская больница № 40 Курортного района, Санкт-Петербург, Россия;
[3]Городская поликлиника № 43, Санкт-Петербург, Россия;
[4]ООО «Клиника Центральная», Москва, Россия

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) — одни из наиболее распространенных инфекционных заболеваний в мире. Перспективным направлением патогенетической терапии является модуляция иммунного ответа и противовоспалительное действие. В этом аспекте представляет интерес аминодигидрофталазиндион натрия (Галавит®).

Цель исследования. *Оценка эффективности препарата «Галавит®», таблетки подъязычные, в комплексной терапии ОРВИ, в том числе гриппа, у взрослых пациентов по влиянию на продолжительность и тяжесть основных симптомов заболевания.*

Материал и методы. *Проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах. Включены 218 взрослых пациентов с диагнозом ОРВИ (включая грипп) легкой и средней степени тяжести. Случайным образом были сформированы 2 группы по 109 пациентов, которые в течение 10 дней получали в составе комплексной терапии препарат «Галавит»® (основная группа) или плацебо (контрольная группа). К 5-му дню лечения определяли долю пациентов, у которых нормализовалась температура тела (⩽ 36,9 °C). Вторичными конечными точками эффективности были доля пациентов, достигших разрешения основных симптомов; продолжительность повышенной температуры тела, кашля; сроки исчезновения симптомов интоксикации; изменение оценки своего состояния пациентами.*

Результаты. *В основной группе по первичным и вторичным конечным точкам эффективности достигнуто статистически значимое улучшение. К 5-му дню лечения температура нормализовалась у 75,2% пациентов (по данным оценки на визите и дневника) в основной группе по сравнению с 25,7% пациентов (по данным, зарегистрированным при визите в центр) и 31,2% (по данным дневника пациента) в контрольной группе ($p < 0,001$). Отмечено достоверное сокращение продолжительности повышенной температуры, сроков исчезновения симптомов интоксикации и обратного развития катаральных симптомов у пациентов основной группы. Препарат характеризовался хорошей переносимостью, сопоставимой с плацебо.*

Заключение. *Результаты проведенного исследования подтвердили эффективность и безопасность Галавита® для лечения ОРВИ и гриппа при применении в комплексной терапии у взрослых пациентов.*

Ключевые слова: *аминодигидрофталазиндион натрия (Галавит®), острые респираторные вирусные инфекции, грипп.*

Финансирование*. Исследование выполнено при финансовой поддержке ООО «Сэлвим».*

Для цитирования: *Зубкова Т.Г., Позднякова М.Г., Агафьина А.С., Родыгин С.А., Попова И.А. Эффективность лекарственного препарата «Галавит®» в комплексной терапии ОРВИ и гриппа у взрослых пациентов: результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2024; 14(4): 101–7*
DOI: 10.18565/epidem.2024.14.4.101-7

T.G. ZUBKOVA[1], M.G. POZDNYAKOVA[1], A.S. AGAFYINA[2], S.A. RODYGIN[3], I.A. POPOVA[4]

EFFICACY OF «GALAVIT®» IN COMBINATION THERAPY OF ARI AND INFLUENZA IN ADULT PATIENTS: RESULTS OF A MULTICENTER RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PLACEBO-CONTROLLED STUDY

[1]Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia;
[2]City Hospital №. 40, Kurortny District, St. Petersburg, Russia;
[3]City Polyclinic №. 43, St. Petersburg, Russia;
[4]OOO «Central Clinic», Moscow, Russia

Acute respiratory viral infections (ARVI) are among the most common infectious diseases in the world. A promising direction of pathogenetic therapy is the modulation of the immune response and anti-inflammatory action. In this aspect, sodium aminodihydrophthalazinedione (Galavit®) is of interest.
Objective. *Evaluation of the effectiveness of «Galavit®», sublingual tablets, in the complex therapy of ARVI, including influenza, in adult patients by the effect on the duration and severity of the main symptoms of the disease.*
Material and methods. *A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study in parallel groups was conducted. 218 adult patients with a diagnosis of mild-to-moderate ARVI (including influenza) were included. Two groups of 109 patients who received Galavit® (main group) or placebo (control group) as part of combination therapy for 10 days were randomly formed. By the 5th day of treatment, the proportion of patients whose body temperature had returned to normal ⩽ 36.9 °C was determined. Secondary efficacy endpoints were the proportion of patients who achieved resolution of the main symptoms; duration of fever nd cough; time of disappearance of intoxication symptoms; change in patients' assessment of their condition.*
Results. *In the main group, statistically significant improvement in the primary and secondary efficacy endpoints was achieved. By the 5th day of treatment, the temperature had returned to normal in 75.2% of patients (according to assessment data during the visit and diary) in the main group, compared with 25.7% of patients (according to data recorded during a visit to the center) and 31.2% (according to the patient's diary) in the control group ($p < 0.001$). A significant reduction in the duration of fever, the time for intoxication symptoms dissolution, and the reverse development of catarrhal symptoms was noted in patients of the main group. The drug was characterized by good tolerability, comparable to placebo.*
Conclusion. *The results of the study confirmed the efficacy and safety of Galavit® for the treatment of acute respiratory viral infections and influenza when used in combination therapy in adult patients.*

Keywords: *sodium aminodihydrophthalazinedione (Galavit®); acute respiratory viral infections, influenza.*

Financing. *The study was carried out with the financial support of Selvim LLC.*

For citations: *Zubkova T.G., Pozdnyakova M.G., Agafyina A.S., Rodygin S.A., Popova I.A. Efficacy oF «Galavit®» in combination therapy of ari And influenza in adult patients: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled study. Epidemiology and infectious diseases. Current items 2024; 14(4): 101–7 (In Russ.).*
DOI: 10.18565/epidem.2024.14.4.101-7

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются одними из наиболее распространенных заболеваний в мире, для которых характерно наличие катарального воспаления верхних дыхательных путей, повышенной температуры, ринита и нарушение общего состояния разной степени выраженности. Ежегодная заболеваемость ОРВИ в России составляет до 40 млн человек. На ОРВИ приходится около 90% всех регистрируемых случаев инфекционных заболеваний [1, 2].

Профиль циркулирующих возбудителей ОРВИ может различаться в зависимости от природно-климатических зон страны. Наиболее распространенными возбудителями острых инфекционных заболеваний дыхательных путей являются вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, коронавирусы, реовирусы, пикорнавирусы (энтеровирусы, риновирусы, Коксаки и ECHO) и др. [1].

Основными задачами лечения ОРВИ являются предупреждение дальнейшего развития заболевания и профилактика осложнений, которые могут потребовать дополнительного назначения антибиотиков [2]. Это связано с тем, что возбудители острых инфекционных заболеваний дыхательных путей индуцируют иммуносупрессию, как на локальном, так и на системном уровне, что способствует присоединению вторичной бактериальной инфекции [3]. Кроме этого, пациенты с сопутствующими иммунодефицитными состояниями также имеют более высокий риск более тяжелого и длительного течения инфекционно-воспалительных заболеваний [4, 5].

Анализ текущей клинико-эпидемической ситуации показывает, что применение только этиотропной терапии часто не позволяет достичь достаточного контроля над многими острыми и хроническими инфекционными заболеваниями [6]. Следует учитывать, что реактивация хронических инфекций зависит, главным образом, от иммунного статуса пациента [7].

Для лечения ОРВИ, в том числе гриппа, в составе комплексной терапии в настоящее время применяют интерфероны (ИФН) α-2b, индукторы ИФН (тилорон, кагоцел, меглюмина акридонацетат, оксодигидроакридинилацетат натрия и др.), препараты для симптоматической терапии [1, 2]. При этом следует учитывать особенности препаратов. Так, препараты ИФН сокращают период повышенной температуры менее чем на 1 сут, что делает их применение нецелесообразным при кратковременной инфекции [8]. Кроме того, они способны сами вызывать гриппоподобную симптоматику, что может дополнительно ухудшить самочувствие пациентов [9, 10]. Таким образом, в настоящее время набор средств терапии ОРВИ остается недостаточным.

Перспективным направлением патогенетического влияния на воспалительную реакцию в ответ на проникновение инфекционных возбудителей является модуляция иммунного ответа, который регулируют многие звенья, в том числе вовлечение иммунных клеток врожденного и адаптивного иммунитета, продукцию цитокинов и активных форм кислорода (АФК), факторов регенерации и др. [11].

В этом аспекте представляет интерес аминодигидрофталазиндион натрия (Галавит®, ООО «Сэлвим», Россия), обладающий иммуномодулирующим и противовоспалительным эффектом. Его иммуномодулирующее действие связано со способностью избирательно регулировать функционально-метаболическую активность клеток врожденного и адаптивного иммунитета (моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, естественных киллеров и др.) [12, 13]. Препарат стимулирует антителообразование и синтез эндогенных ИФН. Противовоспалительное действие лекарственного препарата обусловлено подавлением чрезмерного синтеза активированными макрофагами провоспалительных цитокинов, АФК и других радикалов, уровень которых определяет степень воспалительной реакции и повреждения тканей [12][1]. Такое двойное действие препарата определяет возможность его применения

на разных стадиях ОРВИ при различной степени тяжести заболевания.

В настоящее время препарат выпускается в форме подъязычных таблеток, порошка для приготовления раствора для внутримышечного введения и в форме ректальных свечей.

Ранее эффективность препарата была продемонстрирована в комплексном лечении пациентов с вирусными и бактериальными заболеваниями [14–18]. Отмечается хорошая переносимость лекарственного средства [14, 19, 20].

В то же время на текущий момент не проводилось многоцентровых клинических исследований для подтверждения эффективности препарата в форме подъязычных таблеток с использованием параметров, учитывающих механизмы действия препарата.

Цель исследования – оценка эффективности препарата «Галавит®», таблетки подъязычные, в комплексной терапии ОРВИ, в том числе гриппа, у взрослых пациентов по влиянию на продолжительность и тяжесть основных симптомов заболевания.

Материал и методы

С октября 2022 г. по март 2024 г. проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2013 г.), трехсторонним соглашением по Надлежащей клинической практике (ICH E6 (R2) GCP) и регламентируется действующим законодательством Российской Федерации и нормативными актами Евразийского экономического союза.

В исследование включали пациентов обоего пола с диагнозом ОРВИ (включая грипп) легкой и средней степени тяжести и с отрицательным результатом анализа на наличие стрептококка группы А (*Streptococcus pyogenes*). Диагноз ставили на основании анамнеза, клинической картины, лабораторных данных. Для определения возбудителя гриппа во время скринингового визита проводили экспресс-тест посредством взятия мазка из ротоглотки и/или носа и последующим иммунохроматографическим анализом образцов. Интервал между появлением первых симптомов заболевания и включением в исследование должен был составлять не более 48 ч по данным анамнеза. Обязательным критерием включения являлось наличие информированного согласия пациента.

В исследование не включали пациентов с осложненным течением ОРВИ, признаками бактериальной инфекции или тяжелого заболевания; прошедших вакцинацию от гриппа в течение 90 дней до включения в исследование; принимавших любые препараты с иммуномодулирующим действием и антибактериальные препараты менее чем за 30 дней до скрининга; пациентов с клинически значимыми отклонениями основных жизненно-важных показателей, клинически значимой патологией (сахарный диабет, неконтролируемая артериальная гипертензия, травмы головного мозга, онкологические заболевания, туберкулез и др.); с положительными результатами на вирус иммунодефицита человека, гепатиты В и С; лиц с наркотической и алкогольной зависимостью; беременных и женщин в период лактации. Прошедшие скрининг участники могли в любой момент досрочно отказаться от участия в исследовании по любой причине.

Пациенты были распределены на 2 группы (по 109 чел. в каждой) методом централизованной блоковой рандомизации в соотношении 1:1 без стратификации по центру. Пациенты основной группы в составе комплексной терапии получали препарат «Галавит®», пациенты контрольной группы – плацебо, по форме и способу применения идентичное исследуемому препарату. Препарат или плацебо принимали подъязычно по 2 таблетки 2 раза в день в течение 5 дней, затем по 1 таблетке 2 раза в день в течение 5 дней.

Первичной конечной точкой эффективности была доля пациентов, у которых нормализовалась температура тела $\leqslant$ 36,9 °С через 96 ч после начала терапии (к 5-му дню лечения).

В качестве вторичных конечных точек эффективности оценивали:

– долю пациентов, у которых отмечено разрешение основных симптомов заболевания (повышение температуры тела, интоксикация, катаральные симптомы) по окончании лечения (на 10-й день терапии). Разрешение симптомов гриппа подтверждается отсутствием симптомов или их снижением до легкой степени тяжести в течение 24 ч;

– долю пациентов со снижением индекса оценки тонзиллофарингита (ОТФ) $\geqslant$ 3 балла на 5-й и 10-й дни лечения по сравнению с исходным значением;

– долю пациентов со снижением индекса разницы интенсивности боли в горле (Sore Throat Pain Intensity Differences, STPID) $\geqslant$ 60 мм на 5-й и 10-й дни лечения по сравнению с исходным значением. STPID представляет собой разницу индексов интенсивности боли в горле на 5-й и 10-й дни лечения по сравнению с исходным значением (на визите рандомизации). Интенсивность боли в горле оценивали по визуальной аналоговой шкале боли в горле (Sore Throat Pain Intensity, STPI);

– продолжительность повышенной температуры (количество дней, в течение которых регистрировалась температура 37,0 °С и выше);

– сроки исчезновения симптомов интоксикации – количество дней от начала заболевания, в течение которых у пациента отмечался хотя бы один из симптомов: озноб, головная боль, боль в мышцах;

– сроки обратного развития катаральных симптомов – количество дней за весь период заболевания, в течение которых у пациента отмечался хотя бы один из симптомов: заложенность носа, ринорея, кашель;

– продолжительность кашля – количество дней за весь период заболевания, в течение которых у пациента отмечался сухой или влажный кашель;

– изменение оценки состояния пациентом (по шкале Лайкерта от «выраженного ухудшения» до «выраженного улучшения»).

В исследование была включена ОТФ как объективный критерий наличия или степени тонзиллофарингита. Индекс ОТФ представляет собой сумму баллов по основным симптомам тонзиллофарингита. Параметры и шкалы оценки для расчета индекса ОТФ представлены в табл. 1.

Безопасность терапии определяли по частоте развития нежелательных явлений (НЯ), серьезных НЯ (СНЯ), изменений основных показателей жизнедеятельности, клинически значимых изменений лабораторных показателей и данных электрокардиографии. Под НЯ понимали любую неблагоприятную и непреднамеренную реакцию, возникшую у пациента после получения лекарственного препарата независимо от наличия причинно-следственной связи с проводимым лечением.

В случае развития любого НЯ, требующего наблюдения, проведения процедур и/или медикаментозного лечения, не разрешенных протоколом исследования,

[1]Регистрационное удостоверение ЛСР-008746/09. Галавит® (аминодигидрофталазиндион натрия). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0d6ba787-359a-47c1-b001- 7e10c7e9091f&t= (дата обращения: 21.10.2024)

аллергической реакции на препарат, СНЯ пациента исключали из исследования.

Статистический анализ был проведен с помощью пакета прикладных программ R 4.x.x. За уровень статистической значимости было принято значение $p < 0,05$. Распределение количественных показателей оценивали при помощи критерия Шапиро–Уилка. Для описания количественных показателей использовали среднее значение (M), стандартное отклонение среднего (SD), медиану (Me) с минимальным и максимальным значением (min–max). Сравнение количественных показателей выполняли посредством *t*-критерия Стьюдента или критерия Вилкоксона в зависимости от характера распределения.

Качественные (порядковые и категориальные) данные представлены с помощью абсолютных (количество наблюдений) и относительных (процент) частот. Для сравнения категориальных показателей использовали критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера (в случае, если в любой из ячеек таблицы сопряженности ожидаемые частоты были меньше 5). При применении критерия χ^2 Пирсона в случае дихотомических (бинарных) переменных использовали поправку Йетса (поправка на непрерывность).

Специальных методов замещения пропущенных данных в процессе анализа не применяли.

Результаты

В исследование были включены 218 пациентов обоего пола европеоидной расы в возрасте от 18 до 66 лет. Все пациенты завершили исследование в объеме процедур согласно протоколу. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, частоте установленных диагнозов (табл. 2).

Первичная конечная точка была достигнута. По данным дневника к 5-му дню лечения температура тела нормализовалась (⩽ 36,9 °C) у 82 (75,2%) пациентов в основной группе по сравнению с 34 (31,2%) пациентами в контрольной группе ($p < 0,001$). По данным осмотра на визите соответствующие значения составили 82 (75,2%) и 28 (25,7%) пациентов ($p < 0,001$). При разделении по основному заболеванию (ОРВИ, грипп А и В), доля пациентов, у которых нормализовалась температура тела, также была достоверно выше в основной группе ($p < 0,001$, см. рисунок).

В основной группе 102 (93,6%) пациента по данным дневника и 104 (95,4%) пациента по результатам осмотра на визите достигли разрешения основных симптомов заболевания (повышение температуры тела, интоксикация, катаральные симптомы) на момент окончания лечения (10-й день). В контрольной группе на момент завершения лечения симптомы разрешились у 82 (75,2%) и 81 (74,3%) пациента соответственно ($p < 0,001$).

В основной группе была достоверно больше доля пациентов, у которых снизился индекс ОТФ – 3 балла на 5-й и 10-й день лечения: 43 (39,5%) и 93 (85,3%) пациента соответственно. В контрольной группе эти изменения констатировали у 12 (11,0%) и 72 (66,1%) пациентов соответственно; различия были статистически значимы ($p < 0,001$ на 5-й день и $p = 0,0016$ на 10-й день лечения).

У 14 (12,8%) пациентов основной группы к 5-му дню лечения и у 65 (59,6%) пациентов к 10-му дню индекс STPID снизился не менее чем на 60 мм по сравнению с 7 (6,4%) и 28 (25,7%) пациентами в контрольной группе ($p = 0,1684$ и $p < 0,001$ соответственно).

В основной группе продолжительность повышенной температуры, составившая 3,92 ± 1,56 дня, была достоверно меньше ($p < 0,001$), чем в контрольной (6,12 ± 2,51 дня).

Таблица 1. Индекс ОТФ
Table 1. ATP index

Параметр	Балл		
	0	1	2
Температура тела (полость рта)	⩽ 37 °C	37,1–38,2 °C	⩾ 38,3 °C
Цвет слизистой оболочки полости рта и глотки	Розовая	Красная	Бордовая
Энантемы (экссудаты, пузырьки, петехии) в полости рта и глотки	Нет	Немногочисленные	Многочисленные
Увеличение количества шейных лимфатических узлов	Нет	Небольшое	Значительное
Шейный лимфаденит (болезненная чувствительность)	Нет	Легкий или средне выраженный	Тяжелый

Таблица 2. Исходная характеристика пациентов основной и контрольной групп
Table 2. Initial characteristics of patients in the main and control groups

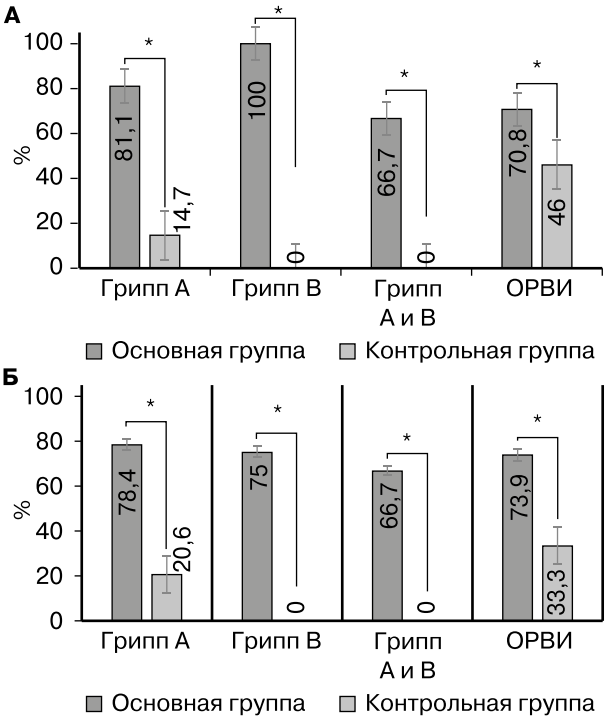
Показатель	Основная группа (n = 109)	Контрольная группа (n = 109)	p
Пол, абс. (%):			0,1156
женский	66 (66,55)	78 (71,56)	
мужской	43 (39,45)	31 (28,44)	
Основной диагноз, абс. (%):			0,5640
грипп А	37 (33,94)	34 (31,19)	
грипп В	4 (3,67)	9 (8,26)	
грипп А и В	3 (2,75)	3 (2,75)	
ОРВИ	65 (59,63)	63 (57,80)	
Возраст, годы, Me (min–max)	41,0 (18,0–66,0)	38,0 (18,0–63,0)	0,9529
Масса тела, кг, Me (min–max)	72,0 (48,0–109,0)	70,0 (47,0–130,0)	0,8016
Рост, см, Me (min–max)	168,0 (154,0–194,0)	169,0 (151,0–196,0)	0,4748

Рисунок. Доли пациентов, у которых нормализовалась температура тела ⩽ 36,9° к 5-му дню лечения, с учетом разделения по основному заболеванию по данным дневника пациента (А) и данным осмотра на визите (Б)

* $p < 0{,}001$.

Figure. Proportions of patients with normalized body temperature ⩽ 36.9° by day 5 of treatment, taking into account the division by the underlying disease according to the patient diary data (A) and according to the examination data during the visit (Б)

* $p < 0{,}001$.



Кроме этого, в основной группе сроки купирования симптомов интоксикации (4,09 ± 1,88 дня), сроки обратного развития катаральных симптомов (6,70 ± 1,73 дня) и продолжительность кашля (4,65 ± 2,8 дня) были статистически значимо меньше, чем в контрольной (5,99 ± 2,73, 8,26 ± 1,76 и 7,26 ± 3,43 дня соответственно), ($p < 0{,}001$).

Изменение оценки состояния пациентом (по шкале Лайкерта от «выраженного ухудшения» до «выраженного улучшения») отмечалось уже на 5-й день лечения ($p < 0{,}001$) и сохранялось на 10-й день ($p < 0{,}001$), а доля пациентов с выраженным улучшением в основной группе (40 (36,70%) и 90 (82,57%) пациентов на 5-й и 10-й день соответственно) была больше, чем в контрольной группе (18 (16,51%) и 58 (53,21%) обследованных соответственно).

Профиль безопасности препарата «Галавит®» достоверно не отличался от плацебо. Частота развития НЯ в основной – 52 (47,59%) и в контрольной – 57 (52,41%) группе статистически значимо не отличалась ($p = 0{,}5104$). Не выявлено достоверных отличий между группами в распределении НЯ по количеству на одного пациента ($p = 0{,}7965$). Наиболее частым НЯ в обеих группах была головная боль. Распределение НЯ по наличию причинно-следственной связи с назначенным лечением также статистически значимо не отличалось между группами ($p = 0{,}4574$). В ходе исследования зарегистрировано 1 (0,53%) СНЯ в основной группе. Ни одно из зарегистрированных НЯ (СНЯ) не приводило к отмене препарата. В основной группе на 5-й день лечения чаще отмечали отклонения от нормы количества эритроцитов в крови – 11 (10,09%) чел. против 3 (2,75%) чел. в контрольной группе, а в контрольной группе на 10-й день лечения – более высокую частоту отклонений от нормы количества тромбоцитов в крови – 8 (7,41%) по сравнению с 1 (0,92%) в основной группе. Ни одно из отклонений не было клинически значимым.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показывают, что аминодигидрофталазиндион натрия эффективен в лечении ОРВИ у взрослых и обладает сопоставимым с плацебо профилем безопасности, что согласуется с данными, полученными ранее в одноцентровых исследованиях [14, 15, 19–21, 23].

Более высокая эффективность препарата у пациентов с ОРВИ (включая грипп), по-видимому, обусловлена его многонаправленным действием на клеточный иммунитет и противовоспалительным действием [12, 13]. Препарат нормализует фагоцитарную активность моноцитов/макрофагов, бактерицидную активность нейтрофилов и цитотоксическую активность натуральных киллеров. Благодаря восстановлению сниженной активности клеток врожденного и адаптивного иммунитета он повышает резистентность организма к инфекционным заболеваниям бактериальной, вирусной и грибковой этиологии, способствует более быстрой элиминации возбудителя из организма, сокращает частоту, выраженность и длительность инфекций и предупреждает осложнения [11, 12]. Кроме того, нормализуется антителообразование, повышается функциональная активность антител, опосредованно регулируется выработка эндогенных ИФН α и γ клетками-продуцентами [11, 12, 21]. С этими эффектами препарата может быть связано достоверное сокращение сроков исчезновения симптомов интоксикации и обратного развития катаральных симптомов ОРВИ.

Установлены противовоспалительный и антиоксидантный эффекты препарата. Так, он обратимо ингибирует продукцию противовоспалительных цитокинов (ФНО-α, интерлейкины 1 и 6) при гиперактивации макрофагов, что приводит к нормализации активности последних и восстановлению уровня цитокинов [22]. В результате снижается аутоагрессия и уменьшается повреждение тканей [23]. Противовоспалительным действием препарата может быть обусловлено улучшение локальной (снижение индекса STPID и индекса ОТФ, облегчение катаральных симптомов, кашля) и общей симптоматики, в том числе сокращение продолжительности периода повышенной температуры.

Модулирующие действие на врожденный и приобретенный иммунитет и противовоспалительная активность обеспечивают эффективность препарата независимо от возбудителя вирусной инфекции. Благоприятный профиль безопасности делает возможным его применение у лиц обоего пола в широком возрастном диапазоне.

Использование препарата в форме подъязычных таблеток обеспечивает быстрое начало действия уже в ротовой полости и наступление эффекта как на системном уровне, так и на уровне местного иммунного ответа [24, 25].

Заключение

Таким образом, результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования подтвердили эффективность препарата «Галавит®» в форме подъязычных таблеток для лечения

ОРВИ и гриппа у взрослых пациентов при применении в составе комплексной терапии. Он хорошо переносился пациентами и по частоте НЯ (СНЯ) не отличался статистически значимо от плацебо. Механизм действия препарата (иммуномодулирующий, противовоспалительный и антиоксидантный, регенеративный), а также данные клинических исследований позволяют рекомендовать его в качестве важного компонента патогенетической терапии инфекционных воспалительных заболеваний любой этиологии.

Литература/References

1. Грипп и другие ОРВИ в период продолжающейся пандемии COVID-19: профилактика и лечение: Методические рекомендации. М., 2022. 48 с. https://fmba.gov.ru/upload/iblock/e94/ae892ecoprkk8gthhwl3lzr2etrhurv6/MR-FMBA-Gripp-i-ORVI_utv.pdf?ysclid=m2hca53h3f25050003
[Influenza and other acute respiratory viral infections during the ongoing COVID-19 pandemic: prevention and treatment. Methodological recommendations]. Moscow, 2022. 48 p. (In Russ.). https://fmba.gov.ru/upload/iblock/e94/ae892ecoprkk8gthhwl3lzr2etrhurv6/MR-FMBA-Gripp-i-ORVI_utv.pdf?ysclid=m2hca53h3f25050003
2. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у детей: Клинические рекомендации. М., 2023. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/25_2
[Acute respiratory viral infections (ARVI) in children: Clinical guidelines]. Moscow, 2023. (In Russ.). https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/25_2
3. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Дифференцированная иммунокоррекция у детей с частыми респираторными инфекциями. М.: Оверлей, 2009. 144 с.
Mizernitsky L., Melnikova I.M. [Differentiated immunocorrection in children with frequent respiratory infections]. Moscow: Overlay, 2009. 144 p. (In Russ.)
4. Tuano K.S., Seth N., Chinen J. Secondary immunodeficiencies: An overview. Annals of Allergy, Asthma & Immunology 2021; 127(6): 617–26. DOI: 10.1016/j.anai.2021.08.413
5. Хаитов Р.М., Атауллаханов Р.И., Шульженко А.Е. (ред.). Иммунотерапия: Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 768 с.
Khaitov R.M., Ataullakhanov R.I., Shulzhenko A.E. (eds.) [Immunotherapy: a guide for doctors. 2nd ed., revised and enlarged]. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 768 p. (In Russ.).
6. Корженевский А.А., Корженевская Н.П. Иммунотерапия на современном этапе: виды и тактика применения. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина 2022; 26(4): 404–21. DOI: 10.22363/2313-0245-2022-26-4-404-421
Korzhenevsky A.A., Korzhenevskaya N.P. [Immunotherapy at the modern stage: types and tactics of application]. RUDN Journal of Medicine 2022; 26(4): 404–421. (In Russ.) DOI: 10.22363/2313-0245-2022-26-4-404-421
7. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Ильина Н.И. Обоснование стратегии неспецифической иммунопрофилактики активной ВЭБ-инфекции. Иммунология 2021; 42(6): 686–96. DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-6-686-696.
Solomay T.V., Semenenko T.A., Ilina N.I. [Substantiation of the strategy of nonspecific immunoprophylaxis of active EBV infection]. Immunologiya 2021; 42 (6): 686–96. (In Russ.) DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-6-686-696
8. Шарипова Е.В., Бабаченко И.В., Левина А.С., Григорьев С.Г. Противовирусная терапия ОРВИ и гриппа у детей в стационарных условиях. Журнал Инфектологии 2018; 10(4): 82–8. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-4-82-88
Sharipova E.V., Babachenko I.V., Levina A.S., Grigoriev S.G. [Antiviral therapy of acute respiratory viral infection and influenza in children in a hospital]. Journal Infectology 2018; 10(4): 82–8. (In Russ.). DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-4-82-88
9 Тукач А.И., Фитилев С.Б., Шкребнева И.И., Возжаев А.В., Якушев В.А. Некоторые аспекты безопасности нового отечественного препарата пегилированного интерферона альфа «Альгерон» (результаты клинического исследования I фазы). Вестник Российского университета дружбы народов. Серия Медицина. 2014; (2): 114–8.
Tukach A.I., Fitilev S.B., Shkrebneva I.I., Vozzhaev A.V., Yakushev V.A. [Some aspects of safety of the new Russian pegylated interferon-A medication «Algeron» (phase 1 clinical trial)]. RUDN Journal of Medicine 2014;(2): 114–8. (In Russ.).
10. Кирилюк А.А., Петрище Т.Л. Противовирусные лекарственные средства как основной аспект фармацевтической помощи при заболеваниях, вызванных острыми респираторными вирусными инфекциями и вирусом гриппа. Рецепт 2019; 22(5): 727–43.
Kirilyuk A., Petrishche T. [Antiviral Medicines as a Major Aspect of Pharmaceutical Care for Diseases Caused by Acute Respiratory Viral Infections and Influenza Virus]. Recipe 2019; 22(5): 727–42 (In Russ.).
11. Филиппова О.В. Макрофаг как мишень противовоспалительной терапии. РМЖ 2024; (6): 52–7.
Filippova O.V. [Macrophage as a target in anti-inflammatory therapy]. RMJ 2024; (1): 1–8. (In Russ.).
12. Боковикова Т.Н., Багирова В.Л., Черникова Е.П. Новый препарат «Галавит»: методы анализа и стандартизации. Фарматека 1999; (2): 53–5.
Bokovikova T.N., Bagirova V.L., Chernikova E.P. [The new drug galavit: methods of analysis and standardization]. Pharmateca 1999; (2): 53–5. (In Russ.).
13. Латышева Т.В., Сетдикова Н.Х., Манько К.С. Вторичные иммунодефициты. Возможности использования отечественного иммуномодулятора Галавит. Цитокины и воспаление 2005; 4(3): 95–9.
Latysheva T.V., Setdikova N.H., Manko K.S. [Secondary immunodeficiency. Possibilities of using the domestic immunomodulator galavit]. Cytokines and Inflammation 2005; 4(3): 95–9. (In Russ.).
14. Румянцев А.Г., Щербина А.Ю. Эффективность препарата «Галавит» у часто и длительно болеющих детей старше 6 лет. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2008; (6): 100–1.
Rumyantsev A.G., Shcherbina A.Yu. [The effectiveness of the drug Galavit in frequently and long-term ill children older than 6 years]. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2008; (6): 100–1. (In Russ.).
15. Сологуб Т.В., Осиновец О.Ю. Применение иммуномодулирующего препарата «Галавит» в комплексной терапии гриппа. Клиницист 2012; (2): 76–80.
Sologub T.V., Osinovets O.Yu. The use of the immunomodulating drug galavit in the complex therapy of influenza]. Clinician 2012; (2): 76–80. (In Russ.).
16. Дядина К.С., Земсков А.М., Бережнова Т.А., Михайлова М.Д., Земскова В.А., Добросоцких Г.В. Перспективы иммунотерапии гнойно-воспалительных заболеваний. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020; (2): 81–9.
Dyadina K.S., Zemskov A.M., Berezhnova T.A., Mikhailova M.D., Zemskova V.A., Dobrosotskikh G.V. [Prospects of immunotherapy of purulent-infl ammatory diseases]. Journal of New Medical Technologies. Electronic edition 2020; (2): 81–9. (In Russ.).
17. Свиридова С.П., Нехаев И.В., Сытов А.В., Николаева Е.В., Блиндарь В.Н., Боровкова Н.В. и др. Периоперационная иммунокоррекция в условиях гиперкатаболизма у онкохирургических больных. Вестник РОНЦ имени Н.Н. Блохина 2008; (3): 51–6.

Sviridova S.P., Nekhaev I.V., Sytov A.V., Nikolaeva E.V., Blindar V.N., Borovkova N.V. et al. [Perioperative immunocorrection in conditions of hypercatabolism in oncosurgical patients]. Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS 2008; (3): 51–6. (In Russ.).

18. Циклаури В.Т., Заботина Т.Н., Короткова О.В., Соловьев С.С., Матякин Е.Г., Кадагидзе З.Г. Влияние Галавита на фагоцитарную активность клеточного иммунитета у онкологических больных. Российский биотерапевтический журнал 2012; (2): 61–5.
Tsiklauri V.T., Zabotina T.N., Korotkova O.V., Soloviev S.S., Matyakin E.G., Kadagidze Z.G. [The effect of Galavit on the phagocytic activity of cellular immunity in cancer patients]. Russian Biotherapeutic Journal 2012; (2): 61–5. (In Russ.).
19. Трухан Д.И., Багишева Н.В., Мордык А.В., Небесная Е.Ю. Аминодигидрофталазиндион натрия в профилактике, лечении и реабилитации пациентов с заболеваниями органов дыхания. Consilium Medicum 2021; 23(3): 296–303. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200839
Trukhan D.I., Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Heavenly E.Yu. [Aminodihydrophthalazinedione sodium in the prevention, treatment and rehabilitation of patients with respiratory diseases]. Consilium Medicum 2021; 23(3): 296–303. (In Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200839
20. Латышева Т.В., Щербакова О.В. Клинические аспекты использования отечественного иммуномодулятора Галавита. Фарматека 2004; (7): 51–4.
Latysheva T.V., Shcherbakova O.V. [Clinical aspects of the use of the domestic immunomodulator Galavit]. Pharmateca 2004; (7): 51–4. (In Russ.).
21. Колесов С.В., Можейко М.Е., Труфанов Г.С., Горбатюк Д.С. Профилактика коронавирусной инфекции COVID-19 аминодигидрофталазиндионом натрия (Галавит®) у медицинских работников «красной зоны»: результаты многоцентрового наблюдательного исследования. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение 2022; 11(1): 93–101. DOI: 10.33029/2305-3496-2022-11-1-93-101
Kolesov S.V., Mozheyko M.E., Trufanov G.S., Gorbatyuk D.S. [Prevention of COVID-19 coronavirus infection with aminodihydrophthalazinedione sodium (Galavit®) in medical staff of the "red zone": results of the multicenter observational study]. Infectious Diseases: News, Opinions, Training 2022; 11(1): 93–101. (In Russ.). DOI: 10.33029/2305-3496-2022-11-1-93-101)
22. Мурашко А.В., Мурашко А.А. Современные подходы к терапии ВЗОМТ. Медицинский совет 2014; (9): 103–5.
Murashko AV, Murashko A.A. [Current approaches to the treatment of PID]. Medical Council 2014; (9): 103–5. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2014-9-103-105
23. Сологуб Т.В., Осиновец О.Ю. Иммуномодуляторы в комплексной терапии ОРВИ: возможности применения препарата «Галавит». РМЖ 2013; (3): 144–6.
Sologub T.V., Osinovets O.Yu. [Immunomodulators in the complex therapy of ARVI: possibilities of using the drug Galavit]. RMJ 2013; (3): 144–6. (In Russ.).
24. Барышникова М.А., Орлова О.Л., Шпрах З.С., Уколова Е.М., Полозкова А.П., Партолина С.А. и др. Разработка новой лекарственной формы Галавита в виде сублингвальных таблеток. Российский биотерапевтический журнал 2006; (1): 86–90.
Baryshnikova M.A., Orlova O.L., Shprakh Z.S., Ukolova E.M., Polozkova A.P., Partolina S.A. et al. [Development of the galavit new pharmaceutical dosage form as sublingual tablets]. Russian Journal of Biotherapeutics 2006; (1): 86–90. (In Russ.).
25. ПРИМА: педиатрические рекомендации по иммуномодулирующим препаратам в амбулаторной практике (консенсус). 2-е изд., перераб. и доп. М: РГ-Пресс, 2017. 80 с.
[PRIMA: pediatric guidelines for immunomodulatory drugs in outpatient practice (consensus)]. 2nd ed., revised and enlarged. M: RG-Press, 2017. 80 p. (In Russ.).

Поступила 24.10.2024
Received 24.10.2024
Принята в печать 30.10.2024
Accepted 30.10.2024

Сведения об авторах:

Зубкова Татьяна Геннадьевна – к.м.н., заведующая клинико-диагностическим отделением, НИИ гриппа Минздрава России. Санкт-Петербург, Россия; tatyana.zubkova@influenza.spb.ru; https://orcid.org/0000-0001-8241-2567

Позднякова Марина Георгиевна – к.м.н., старший научный сотрудник, врач-терапевт. НИИ гриппа Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; pozdnjakova72@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-4915-3326

Агафьина Алина Сергеевна – к.м.н., врач-невролог первой категории, заведующая отделом доклинических и клинических исследований, городская больница № 40 Курортного района, Санкт-Петербург, Россия; a.agafina@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-2598-4440

Родыгин Сергей Александрович – главный врач, городская поликлиника № 43, Санкт-Петербург, Россия; doktordygin@rambler.ru; https://orcid.org/0009-0008-4663-665X

Попова Инга Александровна – к.м.н. врач-оториноларинголог, ООО «Клиника Центральная»; доцент кафедры патологической физиологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия: popova_i_a_2@staff.sechenov.ru; https://orcid.org/0000-0002-6899-9012

Information about the authors:

Tatyana G. Zubkova, Cand. Med. Sci., Head, Clinical Diagnostic Department, Research Institute of Influenza. St. Petersburg, Russia; tatyana.zubkova@influenza.spb.ru; https://orcid.org/0000-0001-8241-2567

Marina G. Pozdnyakova, Cand. Med. Sci., Senior Researcher, Practitioner, General Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia; pozdnjakova72@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-4915-3326

Alina S.Agaf'ina, Cand. Med. Sci., Neurologist of the First Qualification Category, Head, Preclinical and Clinical Research Department, City Hospital № 40, Kurortny District. St. Petersburg, Russia; a.agafina@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-2598-4440

Sergey A. Rodygin, Chief Physician, City Polyclinic № 43, St. Petersburg, Russia; doktordygin@rambler.ru; https://orcid.org/0009-0008-4663-665X

Inga A. Popova, Cand. Med. Sci., Otolaryngologist, OOO «Central Clinic»; Associate Professor, Department of Pathological Physiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia: popova_i_a_2@staff.sechenov.ru; https://orcid.org/0000-0002-6899-9012

Вклад авторов. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.
Authors contributions. All the authors have made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

Конфликт интересов. Исследователи получали гранты в рамках договора с медицинским учреждением на сбор материала в рамках данного исследования от ООО «Сэлвим».
Conflict of interest. The researchers received grants under an agreement with a medical institution to collect material for this study from Salvim LLC.