

Эффективность и безопасность бактериального лизата ОМ-85 в лечении неосложненных острых респираторных инфекций: двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое рандомизированное исследование

О.В. Калюжин^{✉1}, А.В. Горелов¹⁻³, А.Г. Малявин³, А.А. Зайцев^{4,5}, Е.В. Эсауленко⁶, К.Е. Новак⁶, А.С. Быков¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Минобрнауки России, Москва, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Оценить эффективность и безопасность бактериального лизата ОМ-85 в терапии неосложненных острых респираторных инфекций (ОРИ) у взрослых.

Материалы и методы. В двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое рандомизированное исследование включили 556 пациентов (18–60 лет) с легкими и среднетяжелыми ОРИ и отрицательными результатами анализа методом полимеразной цепной реакции на наличие РНК SARS-CoV-2 и экспресс-теста на вирусы гриппа А и В. Больных рандомизировали в две группы: в 1-й ($n=278$) пациенты получали ОМ-85 (Бронхо-мунал[®]) по 1 капсуле (7 мг) в день в течение 10 сут, во 2-й ($n=278$) – плацебо в том же режиме. Первичной конечной точкой стало изменение динамики тяжести симптомов за 3, 5, 7 и 10 дней лечения по шкале Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey (WURSS-21), которая оценивалась по площади под кривой. Дополнительными критериями эффективности были динамика тяжести симптомов по шкале Common Cold Questionnaire (CCQ), время до исчезновения симптомов по WURSS-21 и CCQ, доля пациентов с температурой тела ниже 37°C в каждый день терапии, частота назначения системной антибактериальной терапии.

Результаты. Превосходство ОМ-85 над плацебо по первичной конечной точке выявили на 5, 7 и 10-й день лечения. Доказана эффективность ОМ-85 и по дополнительным критериям. ОМ-85 ускорял исчезновение симптомов ОРИ по шкалам WURSS-21 и CCQ, увеличивал долю пациентов с температурой тела ниже 37°C со 2 по 9-й день. Время, за которое 20% пациентов достигали исчезновения симптомов заболевания по WURSS-21, составило 7 сут у пациентов, принимавших ОМ-85, и 9 дней у получавших плацебо. Бактериальный лизат повышал вероятность полного исчезновения симптомов по CCQ на 45,7% по сравнению с плацебо. Анализ частоты и тяжести нежелательных явлений, лабораторных показателей, данных физикального и инструментального обследований в динамике лечения подтвердил хорошую переносимость и безопасность ОМ-85.

Заключение. Проведенное исследование подтвердило эффективность и безопасность ОМ-85 в комплексном лечении ОРИ у взрослых.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, бактериальный лизат, ОМ-85, Бронхо-мунал, лечение, эффективность, безопасность

Для цитирования: Калюжин О.В., Горелов А.В., Малявин А.Г., Зайцев А.А., Эсауленко Е.В., Новак К.Е., Быков А.С. Эффективность и безопасность бактериального лизата ОМ-85 в лечении неосложненных острых респираторных инфекций: двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое рандомизированное исследование. *Терапевтический архив.* 2023;95(10):850–858.

DOI: 10.26442/00403660.2023.10.202464

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Калюжин Олег Витальевич** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». E-mail: kalyuzhin@list.ru; ORCID: 0000-0003-3628-2436

[✉]**Oleg V. Kalyuzhin.** E-mail: kalyuzhin@list.ru; ORCID: 0000-0003-3628-2436

Горелов Александр Васильевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., проф. каф. детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», зам. дир. по науч. работе ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии», зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-9257-0171

Aleksandr V. Gorelov. ORCID: 0000-0001-9257-0171

Малявин Андрей Георгиевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. фтизиатрии и пульмонологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-6128-5914

Andrey G. Malyavin. ORCID: 0000-0002-6128-5914

Зайцев Андрей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., гл. пульмонолог ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко», зав. каф. пульмонологии (с курсом аллергологии) Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ». ORCID: 0000-0002-0934-7313

Andrey A. Zaytsev. ORCID: 0000-0002-0934-7313

Эсауленко Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ. ORCID: 0000-0003-3669-1993

Elena V. Esaulenko. ORCID: 0000-0003-3669-1993

Efficacy and safety of bacterial lysate OM-85 in the treatment of uncomplicated acute respiratory infections: a double-blind, placebo-controlled, multicenter, randomized trial

Oleg V. Kalyuzhin¹, Aleksandr V. Gorelov¹⁻³, Andrey G. Malyavin³, Andrey A. Zaytsev^{4,5}, Elena V. Esaulenko⁶, Ksenia E. Novak⁶, Anatoliy S. Bykov¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia;

³Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

⁴Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;

⁵Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH), Moscow, Russia;

⁶Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the efficacy and safety of OM-85 in the treatment of uncomplicated acute respiratory infections (ARI) in adults.

Materials and methods. A double-blind, placebo-controlled, multicenter, randomized trial included 556 patients (18–60 years old) with mild and moderate ARI and negative results of polymerase chain reaction analysis for SARS-CoV-2 RNA and rapid test for influenza A and B viruses. Patients were randomized into two groups: in the first group ($n=278$), patients received OM-85 (Broncho-munal®) one capsule 7 mg/day for 10 days, while the second group ($n=278$) was treated with placebo in the same regimen. The primary endpoint was the dynamics of the severity of symptoms over 3, 5, 7 and 10 days of treatment according to the 21-item Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey (WURSS-21), which was assessed by the area under the curve. Secondary efficacy criteria were the dynamics of the severity of symptoms according to the Common Cold Questionnaire (CCQ), the time to the resolution of symptoms according to WURSS-21 and CCQ, the proportion of patients with body temperature below 37°C on each day of treatment, frequency of the need for systemic antibacterial therapy.

Results. The superiority of OM-85 over placebo by primary endpoint was observed on the 5th, 7th and 10th days of treatment. OM-85 efficacy has also been proven by secondary criteria. OM-85 shortened the time until the symptoms of ARI resolved according to the WURSS-21 and CCQ, increased the proportion of patients with body temperature below 37°C by 2–9 days. The time needed to resolve the symptoms of disease in 20% of patients according to WURSS-21 was 7 and 9 days in patients taking OM-85 and placebo, respectively. Bacterial lysate increased the probability of complete disappearance of symptoms according to CCQ by 45.7% compared to placebo. The analysis of the frequency and severity of adverse events, laboratory tests, physical and instrumental examination results during treatment confirmed the good tolerability and safety of OM-85.

Conclusion. The study confirmed the efficacy and safety of OM-85 in the complex treatment of ARI in adults.

Keywords: acute respiratory infections, bacterial lysate, OM-85, Broncho-munal, treatment, efficacy, safety

For citation: Kalyuzhin OV, Gorelov AV, Malyavin AG, Zaytsev AA, Esaulenko EV, Novak KE, Bykov AS. Efficacy and safety of bacterial lysate OM-85 in the treatment of uncomplicated acute respiratory infections: a double-blind, placebo-controlled, multicenter, randomized trial. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(10):850–858. DOI: 10.26442/00403660.2023.10.202464

Введение

Бактериальные лизаты уже несколько десятилетий привлекают внимание практикующих врачей и исследователей в контексте неспецифической иммунопрофилактики и иммунотерапии острых респираторных инфекций (ОРИ) [1]. Фармакологические эффекты этой группы лекарственных препаратов обусловлены не только индукцией/стимуляцией адаптивного ответа против патогенов, антигены которых входят в состав лизатов бактерий, но и повышением сопротивляемости многим другим бактериальным и вирусным инфекционным агентам за счет активации врожденных и (опосредованно) приобретенных иммунных реакций против них [2]. Среди бактериальных лизатов по уровню достоверности доказательств эффективности выделяется OM-85 – стандартизованный лиофилизированный лизат 21 штамма восьми распространенных респираторных патогенов (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*). Его действенность и безопасность продемонстрированы в многочисленных рандомизированных

клинических исследованиях, результаты которых подтверждены метаанализами [3–7]. Неоспоримы доказательства эффективности OM-85 в профилактике ОРИ. Вместе с тем для повышения убедительности рекомендаций по использованию этого иммуностимулятора в лечении ОРИ требовались дополнительные подтверждения в рандомизированных контролируемых исследованиях.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность OM-85 в сравнении с плацебо в терапии пациентов с неосложненными ОРИ.

Материалы и методы

Двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое рандомизированное исследование эффективности и безопасности OM-85 (Бронхо-мунал®, Сандоз, д.д., Словения) в лечении ОРИ, организованное компанией АО «Сандоз» и проведенное в 2022 г., одобрено Минздравом России (разрешение №230 от 05.04.2022) и зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov (NCT05588804) [8].

Работу выполнили на базе 14 лечебно-профилактических учреждений Санкт-Петербурга, Москвы и Нижнего

Информация об авторах / Information about the authors

Новак Ксения Егоровна – канд. мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ. ORCID: 0000-0001-9633-4328

Быков Анатолий Сергеевич – д-р мед. наук, проф. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии им. акад. А.А. Воробьева Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». ORCID: 0000-0002-8099-6201

Ksenia E. Novak. ORCID: 0000-0001-9633-4328

Anatoliy S. Bykov. ORCID: 0000-0002-8099-6201

Новгорода. В исследование включили 556 мужчин и женщин в возрасте от 18 до 60 лет с симптомами легкой и средней тяжести ОРИ и отрицательными результатами анализа методом полимеразной цепной реакции на наличие РНК SARS-CoV-2 и экспресс-теста на вирус гриппа. Пациентов рандомизировали в 2 группы по 278 человек. Рандомизация проводилась с помощью модуля электронной системы сбора данных EDC (Electronic Data Capture, EDC), которая обеспечивала присвоение пациенту уникального кода рандомизации на основании группы лечения. В 1-й группе («ОМ-85») пациенты получали ОМ-85 по 1 капсуле (7 мг) ежедневно в течение 10 дней; во 2-й группе («Плацебо») – плацебо в том же режиме. Все пациенты при необходимости получали стандартную терапию, включающую применение парацетамола (при температуре тела выше 38,5°C в дозе до 4 г/сут), комплексное лечение ринита/ринофарингита (увлажняющие/элиминационные средства, назальные деконгестанты). Применение иммуномодулирующих и/или иммуностимулирующих противовирусных препаратов, системных или местных антибактериальных средств, системных, ингаляционных или назальных глюкокортикостероидов, противокашлевых, мукоактивных, бронхолитических препаратов, нестероидных противовоспалительных препаратов системного действия, ингаляции антибактериальными, антисептическими средствами и щелочными растворами были запрещены. Температуру тела регистрировали ежедневно в течение 10 суток лечения утром до приема препарата и вечером. Физикальный осмотр, оценку жизненно важных показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений – ЧСС, частота дыхательных движений – ЧДД, температура тела), электрокардиографию (ЭКГ) проводили на этапе скрининга, на 5 и 10-й день лечения. Клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи осуществляли на этапе скрининга и на 10-е сутки. Тяжесть симптомов пациент оценивал ежедневно в течение 10 сут с использованием валидированной шкалы Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey (WURSS-21) [9], а врач-исследователь – в 1, 5 и 10-й день по шкале Common Cold Questionnaire (CCQ) [10].

Шкала WURSS-21 включает 10 пунктов домена симптомов (насморк, заложенность носа, чиханье, боль в горле, першение в горле, кашель, охриплость, головная боль, заложенность грудной клетки, чувство усталости) и 11 пунктов домена способностей (мыслить ясно, хорошо спать, легко дышать, ходить, подниматься по лестнице, заниматься физическими упражнениями, выполнять повседневные действия, работать вне дома, работать дома, взаимодействовать с людьми, жить своей личной жизнью). Первые 20 пунктов оценивали по 8-балльной шкале (от 0 до 7), последний пункт – по 7-балльной шкале (от 0 до 6). Шкала CCQ оценивает выраженность восьми основных симптомов (общих, назальных, со стороны горла и грудной клетки) по 4-балльной шкале (от 0 до 3).

Первичной конечной точкой (ПКТ) оценки эффективности терапии были изменения динамики тяжести симптомов за 3, 5, 7 и 10 дней лечения по шкале WURSS-21, которая оценивалась по площади под кривой (AUC), рассчитанной по правилу трапеции. Превосходство над плацебо по ПКТ считали доказанным, если верхняя граница 95% доверительного интервала (ДИ) для разности AUC в группах («ОМ-85» минус «Плацебо») находилась ниже 0.

Дополнительными критериями эффективности служили динамика тяжести симптомов по шкале CCQ, оцениваемая в 1, 5 и 10-й день терапии; время до исчезновения

симптомов заболевания по шкале WURSS-21 и CCQ; доля пациентов с температурой тела ниже 37°C в каждый день терапии; частота назначения системной антибактериальной терапии (АБТ).

Оценку безопасности лечения проводили на основании регистрации нежелательных явлений (НЯ), анализа клинически значимых изменений лабораторных показателей (клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи), анализа жизненно важных показателей (артериальное давление, ЧСС, ЧДД, температура тела), физикального обследования, ЭКГ в динамике. НЯ считалось любое неблагоприятное явление, возникшее у пациентов при проведении исследования, независимо от связи с приемом препаратов исследования. Лабораторные сдвиги представляли собой НЯ только в случае клинической значимости или необходимости терапевтического вмешательства. В группах сравнения оценивали общее количество НЯ, их тяжесть и частоту, число серьезных НЯ, долю пациентов, у которых зарегистрировано как минимум одно НЯ и прервавших лечение из-за их возникновения. Все НЯ суммировались по классу системы органов (SOC – System Organ Class) и предпочтительному термину (PT – Preferred Term) в соответствии со словарем MedDRA, ver. 21.1 (Медицинский словарь для регуляторной деятельности, Medical Dictionary for Regulatory Activities), а также по связи с исследуемым препаратом и степени тяжести.

Анализ эффективности проводили для популяции пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом РР (546 пациентов: 272 участника в группе «ОМ-85» и 274 – в группе «Плацебо»). Дополнительно провели оценку ПКТ с учетом стратификации анализируемой популяции по выраженности клинических проявлений ОРИ с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), включающего в себя такие факторы, как группа терапии («ОМ-85» или «Плацебо») и степень тяжести симптомов (легкая или средняя).

Анализ безопасности провели на популяции по назначенному лечению (ИТТ – Intention-To-Treat) 556 пациентов: 278 участников в группе «ОМ-85» и 278 – в группе «Плацебо».

С учетом объема выборок для их сравнения по количественным показателям использовали *t*-тест Стьюдента в качестве основного метода, поскольку в силу центральной предельной теоремы он обладает большей мощностью, чем непараметрические тесты [11]. Оценку различий групп по критерию Манна–Уитни (*M-U*) проводили как дополнительный метод анализа. Для сравнения выборок по категориальным переменным использовали точный тест Фишера или критерий χ^2 в зависимости от количества наблюдений в одной ячейке (<5 или ≥ 5). Во всех случаях использовали двусторонние тесты. Время до исчезновения симптомов заболевания по шкале WURSS-21 и CCQ оценивали по методу Каплана–Мейера, а также с помощью регрессионной модели Кокса. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Оценка эффективности по шкале WURSS-21

Различия сравниваемых групп по ПКТ (изменению динамики тяжести симптомов по шкале WURSS-21, выраженной в виде AUC), отражающие превосходство ОМ-85 над плацебо и подтвержденные с помощью параметрических и непараметрических критериев, выявили с 5-го дня лечения (табл. 1). Разница по AUC между группами, а также ее ста-

Таблица 1. Влияние ОМ-85 на динамику тяжести ОРИ по шкале WURSS-21 в сравнении с плацебо (AUC)

Table 1. Effect of OM-85 vs placebo (AUC) on the acute respiratory infections (ARI) severity change assessed using WURSS-21

Время оценки	Параметр	Группа «ОМ-85»	Группа «Плацебо»
10 дней	M	112,93	135,91
	SD	66,61	79,05
	95% ДИ	(104,90; 120,96)	(126,5; 145,33)
	<i>p</i> (<i>t</i> -тест)	0,0003	
	<i>p</i> (<i>M-U</i>)	0,0009	
	Разница (95% ДИ)	-22,98 (-35,35; -10,61)	
	7 дней	M	103,04
SD		57,85	60,76
95% ДИ		(96,07; 110,01)	(110,51; 124,99)
<i>p</i> (<i>t</i> -тест)		0,0041	
<i>p</i> (<i>M-U</i>)		0,0044	
Разница (95% ДИ)		-14,71 (-24,74; -4,67)	
5 дней		M	84,52
	SD	43,18	42,28
	95% ДИ	(79,32; 89,73)	(87,39; 97,46)
	<i>p</i> (<i>t</i> -тест)	0,0322	
	<i>p</i> (<i>M-U</i>)	0,0270	
	Разница (95% ДИ)	-7,90 (-15,12; -0,67)	
	3 дня	M	51,46
SD		22,95	21,46
95% ДИ		(48,69; 54,22)	(50,81; 55,93)
<i>p</i> (<i>t</i> -тест)		0,318	
<i>p</i> (<i>M-U</i>)		0,273	
Разница (95% ДИ)		-1,91 (-5,66; 1,85)	

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–4: SD – стандартное отклонение (standart diviation), M – среднее значение.

статистическая значимость возрастала к 10-м суткам, а верхняя граница 95% ДИ этой разницы за 5, 7 и 10 дней лечения была ниже 0, т.е. не пересекала заложенную протоколом границу превосходства.

Дополнительный двухфакторный дисперсионный анализ показал, что различия между группами по AUC за 5, 7 и 10 дней сохранились после введения поправки на исходную тяжесть симптомов (легкая или средняя).

Кривые, отражающие ежедневный мониторинг тяжести клинических проявлений ОРИ по сумме баллов домена симптомов WURSS-21 в сравниваемых группах, статистически значимо разошлись с 3 по 10-е сутки лечения, подтверждая эффективность ОМ-85 (рис. 1).

Превосходство ОМ-85 над плацебо по домену способностей (повседневной активности) WURSS-21 выявили с 5

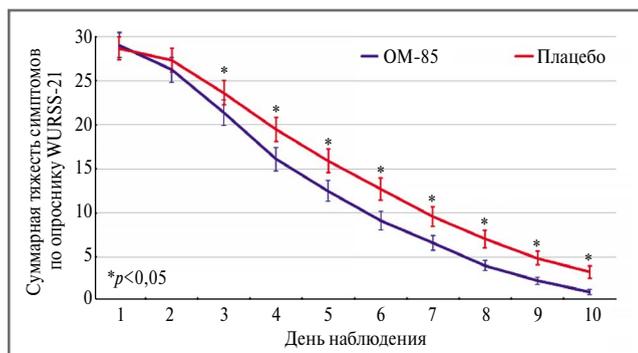


Рис. 1. Влияние ОМ-85 на тяжесть клинических проявлений ОРИ (сумму баллов домена симптомов шкалы WURSS-21) в сравнении с плацебо (диапазон значений $M \pm SD$).

Fig. 1. Effect of OM-85 vs placebo on the severity ARI clinical manifestations (sum of WURSS-21 symptom domain scores) ($M \pm SD$).

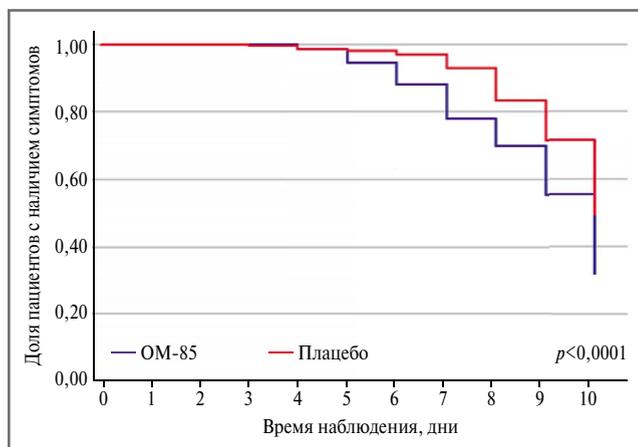


Рис. 2. Кривые Каплана–Мейера для данных по времени до исчезновения симптомов ОРИ по шкале WURSS-21 в группах пациентов, получавших ОМ-85 или плацебо.

Fig. 2. Kaplan–Meier curves for time to resolution of ARI symptoms according to the WURSS-21 score in groups of patients treated with OM-85 vs placebo.

по 10-й день лечения (табл. 2), а по суммарному баллу этой шкалы – с 4-х суток (табл. 3).

Сравнение групп по времени до исчезновения симптомов заболевания по шкале WURSS-21 с помощью метода Каплана–Мейера выявило превосходство бактериального лизата над плацебо (рис. 2). Время, за которое 20% пациентов достигали полного исчезновения симптомов, составило 7 дней в группе «ОМ-85», а в группе «Плацебо» – 9 дней. На 10-е сутки лечения около 50% пациентов в группе «Плацебо» еще имели симптомы ОРИ, тогда как в группе «ОМ-85» клинические проявления заболевания сохранялись лишь у 30% пациентов.

Ускорение исчезновения симптомов ОРИ по шкале WURSS-21 под влиянием ОМ-85 подтверждено и при анализе данных с помощью регрессии Кокса. Различия между группами по этому критерию сохранялись при поправках на пол, возраст и исходную тяжесть симптомов. В среднем ОМ-85 увеличивал шансы полного исчезновения симптомов ОРИ за 10 суток более чем в 1,5 раза ($HR=1,621$, 95% ДИ 1,300–2,021; $p<0,001$).

Таблица 2. Показатели повседневной активности пациентов с ОРИ, получавших ОМ-85 или плацебо (сумма баллов домена способностей шкалы WURSS-21)**Table 2.** Daily activity scores of patients with ARI treated with OM-85 vs placebo (sum of WURSS-21 activity & function domain scores)

Параметр	День 1		День 2		День 3		День 4		День 5	
	ОМ-85	Плацебо								
<i>n</i>	270	273	271	274	271	274	271	274	271	274
<i>M</i>	36,0	34,4	31,9	32,0	26,5	27,2	20,4	22,6	15,1	18,1
<i>SD</i>	17,9	17,5	17,8	17,1	17,8	17,0	16,4	16,2	14,0	16,2
95% ДИ	(33,9; 38,2)	(32,4; 36,5)	(29,8; 34,0)	(30,0; 34,1)	(24,4; 28,7)	(25,2; 29,3)	(18,5; 22,4)	(20,7; 24,5)	(13,4; 16,8)	(16,2; 20,0)
<i>p</i> (<i>t</i> -тест)	0,295		0,918		0,634		0,118		0,0222	
<i>p</i> (<i>M-U</i>)	0,335		0,894		0,541		0,081		0,0401	
Параметр	День 6		День 7		День 8		День 9		День 10	
	ОМ-85	Плацебо								
<i>n</i>	272	274	272	274	272	274	272	274	272	274
<i>M</i>	11,1	14,1	8,2	11,3	4,8	7,6	2,4	5,2	0,9	3,6
<i>SD</i>	12,4	14,6	10,8	13,5	7,7	11,3	4,9	9,3	3,3	8,7
95% ДИ	(9,6; 12,6)	(12,4; 15,9)	(6,9; 9,5)	(9,7; 12,9)	(3,9; 5,8)	(6,3; 9,0)	(1,8; 3,0)	(4,1; 6,3)	(0,5; 1,3)	(2,5; 4,6)
<i>p</i> (<i>t</i> -тест)	0,0088		0,0035		0,0007		<0,0001		<0,0001	
<i>p</i> (<i>M-U</i>)	0,0092		0,0048		0,0121		0,0005		<0,0001	

Таблица 3. Ежедневный мониторинг суммарного балла по шкале WURSS-21 в группах пациентов с ОРИ, получавших ОМ-85 или плацебо**Table 3.** Daily monitoring of the overall WURSS-21 score in the groups of patients with ARI treated with OM-85 vs placebo

Параметр	День 1		День 2		День 3		День 4		День 5	
	ОМ-85	Плацебо								
<i>n</i>	266	272	269	273	271	273	271	273	271	273
<i>M</i>	65,1	63,0	58,3	59,3	47,9	50,8	36,5	42,0	27,6	33,9
<i>SD</i>	27,2	25,9	27,9	26,0	28,6	26,4	26,2	26,0	23,0	26,1
95% ДИ	(61,8; 68,4)	(59,9; 66,1)	(54,9; 61,6)	(56,2; 62,4)	(44,5; 51,4)	(47,6; 53,9)	(33,4; 39,7)	(38,9; 45,1)	(24,9; 30,4)	(30,8; 37,0)
<i>p</i> (<i>t</i> -тест)	0,362		0,647		0,229		0,0157		0,0030	
<i>p</i> (<i>M-U</i>)	0,430		0,629		0,166		0,0106		0,0033	
Параметр	День 6		День 7		День 8		День 9		День 10	
	ОМ-85	Плацебо								
<i>n</i>	271	273	271	273	271	273	271	274	271	274
<i>M</i>	20,2	26,8	14,8	20,8	8,9	14,6	4,7	10,0	1,9	6,8
<i>SD</i>	20,3	24,1	17,4	22,0	12,0	18,9	8,1	15,3	5,5	13,9
95% ДИ	(17,8; 22,7)	(23,9; 29,6)	(12,7; 16,9)	(18,2; 23,4)	(7,4; 10,3)	(12,3; 16,8)	(3,7; 5,6)	(8,2; 11,8)	(1,2; 2,6)	(5,2; 8,5)
<i>p</i> (<i>t</i> -тест)	0,0007		0,0005		<0,0001		<0,0001		<0,0001	
<i>p</i> (<i>M-U</i>)	0,0002		0,0001		0,0001		<0,0001		<0,0001	

Оценка эффективности по шкале ССQ

При отсутствии статистически значимых межгрупповых различий по тяжести симптомов ОРИ по шкале ССQ до начала терапии и в 1-й день лечения выраженность клинических проявлений заболевания в группе «ОМ-85» на 5

и 10-й день существенно ниже, чем в группе «Плацебо» (табл. 4).

Выявлены различия между группами, говорящие о превосходстве ОМ-85 над плацебо, по долям пациентов с полным исчезновением и различной степенью тяжести

Таблица 4. Тяжесть симптомов ОРВИ у пациентов, получавших ОМ-85 или плацебо, по шкале ССQ**Table 4. CCQ score for severity of ARI symptoms in patients treated with OM-85 vs placebo**

Параметр	Визит 0		День 1		День 5		День 10	
	ОМ-85	Плацебо	ОМ-85	Плацебо	ОМ-85	Плацебо	ОМ-85	Плацебо
<i>n</i>	272	274	243	249	272	274	272	274
<i>M</i>	9,0	9,1	9,3	9,4	3,6	4,8	0,6	1,7
<i>SD</i>	3,4	3,4	3,3	3,4	2,5	3,5	1,1	2,6
95% ДИ	(8,6; 9,4)	(8,74; 9,55)	(8,8; 9,7)	(8,98; 9,83)	(3,3; 3,9)	(4,42; 5,25)	(0,5; 0,8)	(1,35; 1,97)
<i>p</i> (<i>t</i> -тест)	0,635		0,627		<0,0001		<0,0001	
<i>p</i> (<i>M-U</i>)	0,562		0,744		0,0001		<0,0001	
Разница (95% ДИ)	-0,1 (-0,7; 0,4)		-0,1 (-0,7; 0,4)		-1,2 (-1,7; -0,7)		-1,0 (-1,4; -0,7)	

Таблица 5. Число и доля пациентов с исчезновением и различной степенью тяжести симптомов ОРВИ по шкале ССQ в группах «ОМ-85» и «Плацебо»**Table 5. Number and proportion of patients with resolution and different severity of ARI symptoms according to the CCQ scale in the OM-85 and placebo groups**

Суммарная степень тяжести	Визит 0		День 1		День 5		День 10	
	ОМ-85	Плацебо	ОМ-85	Плацебо	ОМ-85	Плацебо	ОМ-85	Плацебо
0	0/272 (0,0%)	0/274 (0,0%)	0/243 (0,0%)	0/249 (0,0%)	24/272 (8,8%)	7/274 (2,6%)	184/272 (67,7%)	136/274 (49,6%)
1–4	13/272 (4,8%)	12/274 (4,4%)	12/243 (4,9%)	12/249 (4,8%)	168/272 (61,8%)	159/274 (58,0%)	84/272 (30,9%)	102/274 (37,2%)
5–9	139/272 (51,1%)	140/274 (51,1%)	105/243 (43,2%)	112/249 (45,0%)	74/272 (27,2%)	73/274 (26,6%)	4/272 (1,5%)	29/274 (10,6%)
10–14	102/272 (37,5%)	102/274 (37,2%)	114/243 (46,9%)	106/249 (42,6%)	6/272 (2,2%)	30/274 (11,0%)	0/272 (0,0%)	6/274 (2,2%)
15–22	18/272 (6,6%)	20/274 (7,3%)	12/243 (4,9%)	19/249 (7,6%)	0/272 (0,0%)	5/274 (1,8%)	0/272 (0,0%)	1/274 (0,4%)
<i>p</i> (точный критерий Фишера)	0,991		0,567		<0,001		<0,001	

симптомов ОРВИ по шкале ССQ на 5 и 10-й день лечения (табл. 5).

С использованием метода Каплана–Мейера установили, что ОМ-85 сокращал время до исчезновения симптомов заболевания по шкале ССQ в сравнении с плацебо (рис. 3).

Превосходство ОМ-85 в этом отношении также подтверждалось с помощью регрессии Кокса. Разница между группами была статистически значимой и с учетом поправки на пол, возраст и исходную тяжесть симптомов. В среднем вероятность полного исчезновения симптомов за 10 дней по шкале ССQ в группе «ОМ-85» в 1,5 раза выше, чем в группе «Плацебо» (HR=1,457, 95% ДИ 1,167–1,819; *p*=0,001).

Снижение температуры тела

Прием ОМ-85 увеличивал долю пациентов со снижением температуры тела ниже 37° со 2 по 9-й день терапии (табл. 6). На 10-й день математически подтвержденные межгрупповые различия по этому критерию исчезали.

Необходимость системной АБТ

Системную АБТ назначили в связи с осложнениями основного заболевания 5 пациентам: 2 – в группе «ОМ-85»,

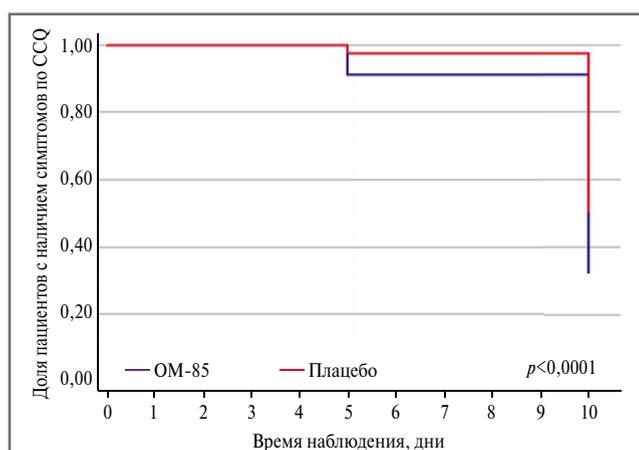


Рис. 3. Кривые Каплана–Мейера для данных по времени до исчезновения симптомов ОРВИ по шкале ССQ в группах пациентов, получавших ОМ-85 или плацебо.

Fig. 3. Kaplan–Meier curves for time to resolution of ARI symptoms according to the CCQ scale in groups of patients treated with OM-85 vs placebo.

Таблица 6. Доля пациентов со снижением температуры тела ниже 37°C в группах «ОМ-85» и «Плацебо»

Table 6. Proportion of patients with a decrease in body temperature below 37°C in the OM-85 and placebo groups

Время оценки	День 1		День 2		День 3		День 4		День 5	
	ОМ-85	Плацебо								
Утро	8/194 (4,1%)	5/197 (2,5%)	24/267 (9,0%)	14/268 (5,2%)	62/269 (23,1%)	42/268 (15,7%)	103/269 (38,3%)	78/268 (29,1%)	161/269 (59,9%)	122/269 (45,4%)
<i>p</i>	0,382		0,090		0,031		0,024		0,001	
Вечер	9/261 (3,5%)	8/266 (3,0%)	28/241 (11,6%)	13/256 (5,1%)	55/238 (23,1%)	36/256 (14,1%)	97/239 (40,6%)	75/256 (29,3%)	132/239 (55,2%)	105/255 (41,2%)
<i>p</i>	0,775		0,008		0,010		0,008		0,002	
Время оценки	День 6		День 7		День 8		День 9		День 10	
	ОМ-85	Плацебо								
Утро	180/269 (66,9%)	160/270 (59,3%)	209/269 (77,7%)	178/270 (65,9%)	234/269 (87,0%)	211/269 (78,4%)	249/267 (93,3%)	229/268 (85,5%)	260/270 (96,3%)	233/272 (85,7%)
<i>p</i>	0,066		0,002		0,009		0,003		<0,001	
Вечер	166/239 (69,5%)	133/255 (52,2%)	184/239 (77,0%)	163/254 (64,2%)	204/239 (85,4%)	199/254 (78,4%)	223/241 (92,5%)	212/256 (82,8%)	71/78 (91,0%)	76/90 (84,4%)
<i>p</i>	<0,001		0,002		0,044		0,001		0,198	

Таблица 7. НЯ со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения у пациентов, получавших ОМ-85 или плацебо

Table 7. Respiratory, thoracic and mediastinal adverse events in patients receiving OM-85 or placebo

Класс/группа НЯ	Тяжесть	Группа «ОМ-85» (n=278)		Группа «Плацебо» (n=278)		<i>p</i>
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Все нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Легкая	5	1,8	20	7,2	0,004
	Средняя	2	0,7	2	0,7	
	Тяжелая	0	0,0	1	0,4	
Кашель	Легкая	2	0,7	14	5,0	0,002
	Средняя	0	0,0	1	0,4	
Заложенность носа	Легкая	1	0,4	2	0,7	1,000
	Средняя	1	0,4	1	0,4	
Першение в горле	Легкая	2	0,7	1	0,4	1,000
	Средняя	0	0,0	1	0,4	
Ринорея	Легкая	0	0,0	1	0,4	1,000
	Средняя	1	0,4	0	0,0	
Боль в ротоглотке (орофарингеальная)	Легкая	0	0,0	1	0,4	1,000
Дисфония	Легкая	0	0,0	1	0,4	1,000
Легочная эмболия	Тяжелая	0	0,0	1	0,4	1,000
Некардиальная боль в грудной клетке	Легкая	1	0,4	0	0,0	1,000
Одышка	Легкая	0	0,0	1	0,4	1,000
Сухость в горле	Легкая	0	0,0	1	0,4	1,000
Чиханье	Легкая	1	0,4	0	0,0	1,000

3 – в группе «Плацебо». Статистически значимых различий в потребности антибактериальных средств между группами не выявили. Троице пациентам назначили амоксициллин/клавуланат, двоим – азитромицин.

Нежелательные явления

Всего зарегистрировали 179 эпизодов НЯ у 147 пациентов: у 62 (22,3%) в группе «ОМ-85» и у 85 (30,6%) в группе «Плацебо». Чаще всего наблюдали желудочно-кишечные

расстройства (31/147, 5,6%), по которым межгрупповых различий не выявили, и нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (30/147, 5,4%), которых существенно меньше в группе «ОМ-85» (табл. 7). Наиболее частыми НЯ были кашель (17/147, 3,1%) и головная боль (14/147, 2,5%), которые могли быть обусловлены основным заболеванием, а также диарея (11/147, 2%). В группе «Плацебо» зафиксировали одно серьезное НЯ (легочная эмболия), не связанное с ис-

следуемым препаратом, из-за которого пациента досрочно исключили из исследования.

По мнению исследователей, всего 7 легких НЯ в группе «ОМ-85» и 13 легких НЯ в группе «Плацебо» могли быть связанными с приемом исследуемого препарата.

В подавляющем большинстве случаев (89,4%) развитие НЯ не требовало отмены исследуемого препарата и других медикаментозных и немедикаментозных мер. Существенных различий между группами в этом плане не выявлено.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований

Лабораторные показатели, имеющие клиническое значение в отношении безопасности, на всем протяжении исследования статистически значимо не отличались между группами.

По данным ЭКГ не выявили существенных межгрупповых различий.

Результаты оценки жизненно важных показателей

В обеих группах к 5 и 10-му дню отмечали математически подтвержденное снижение ЧСС, ЧДД и диастолического артериального давления ($p < 0,05$) по сравнению с показателями, зарегистрированными во время скринингового визита.

Физикальный осмотр

Выявили статистически значимые различия между группами на 10-й день по общему состоянию ($p = 0,006$), состоянию слизистых оболочек ($p < 0,001$), лимфатической системы ($p = 0,013$) и дыхательной системы ($p < 0,001$), что подтверждает эффективность ОМ-85.

Обсуждение

Выявленная в ходе исследования способность ОМ-85 снижать тяжесть симптомов ОРВИ и сокращать время до их исчезновения как по шкале WURSS-21, так и по CCQ повышает убедительность клинических рекомендаций по применению этого бактериального лизата в лечении ОРВИ. Отдельно следует отметить более раннюю нормализацию температуры тела у пациентов, принимавших ОМ-85, по сравнению с плацебо-группой.

Ускорение исчезновения симптомов ОРВИ при лечении с применением ОМ-85 может иметь важное социально-экономическое значение: в осенне-зимний период ОРВИ являются причиной более 90% всех обращений за амбулаторной помощью, обуславливая огромное количество пропущенных рабочих дней и значительные денежные издержки на лекарственные препараты.

Полученные результаты согласуются с материалами других клинических исследований эффективности этого бактериального лизата. По данным метаанализа J. Yin и соавт., включившего 53 рандомизированных клинических исследования с участием 4851 пациента детского возраста, применение ОМ-85 вызывало не только снижение частоты респираторных инфекций по сравнению с контрольными группами, но и сокращение длительности этих заболеваний, в частности продолжительности лихорадки. Кроме того, прием ОМ-85 приводил к снижению потребности в АБТ [12].

Благоприятный профиль безопасности ОМ-85 как средства лечения ОРВИ, выявленный в исследовании, согласуется с результатами целого ряда ранее проведенных исследований в разных целевых популяциях [13–15], а также с обширными данными пострегистрационного применения этого препарата.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало эффективность и безопасность бактериального лизата ОМ-85 в комплексном лечении ОРВИ у взрослых.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие финансовых и других конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare no financial and no other conflicts of interest related to the publication of this article.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Проведение исследования организовано АО «Сандоз». Материал опубликован при финансовой поддержке АО «Сандоз». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. The study was initiated by JSC Sandoz. The paper was published with the financial support of JSC Sandoz. In preparing the manuscript, the authors maintained the independence of opinion.

Список сокращений

АБТ – антибактериальная терапия
ДИ – доверительный интервал
НЯ – нежелательные явления
ОРВИ – острые респираторные инфекции
ПКТ – первичная конечная точка
ЧДД – частота дыхательных движений
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография
ANOVA (analysis of variance) – дисперсионный анализ
AUC (area under the curve) – площадь под кривой; параметр биодоступности, характеризующий суммарную концентрацию лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения и отражающий количество лекарственного вещества, поступившего в кровь

CCQ (Common Cold Questionnaire) – опросник для выявления людей с вирусной инфекцией
HR – Hazard Ratio (отношение рисков)
MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) – Медицинский словарь для регуляторной деятельности
ОМ-85 – стандартизованный лиофилизированный лизат 21 штамма восьми распространенных респираторных патогенов (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*)
РТ (preferred term) – предпочтительные термины
WURSS-21 (Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey 21) – опросник, который позволяет оценить тяжесть течения острого респираторного заболевания

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Калюжин О.В. OM-85 в профилактике/лечении респираторных инфекций и обострений хронических заболеваний легких: критерии выбора, механизмы и доказательства. *Лечащий врач*. 2018;(3):77-82 [Kalyuzhin OV. OM-85 in the prevention/treatment of respiratory infections and exacerbations of chronic lung diseases: selection criteria, mechanisms and evidence. *Lechaschi Vrach*. 2018;(3):77-82 (in Russian)].
2. Esposito S, Soto-Martinez ME, Feleszko W, et al. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(3):198-209. DOI:10.1097/ACI.0000000000000433
3. Heintz B, Schlentner WW, Kirsten R, Nelson K. Clinical efficacy of Broncho-Vaxom in adult patients with chronic purulent sinusitis – a multi-centric, placebo-controlled, double-blind study. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1989;27(11):530-4. PMID:2693373
4. Yin J, Xu B, Zeng X, Shen K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2018;54:198-209. DOI:10.1016/j.intimp.2017.10.032
5. Cardinale F, Lombardi E, Rossi O, et al. Epithelial dysfunction, respiratory infections and asthma: the importance of immunomodulation. A focus on OM-85. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14(10):1019-26. DOI:10.1080/17476348.2020.1793673
6. Steurer-Stey C, Lagler L, Straub DA, et al. Oral purified bacterial extracts in acute respiratory tract infections in childhood: a systematic quantitative review. *Eur J Pediatr*. 2007;166(4):365-76. DOI:10.1007/s00431-006-0248-3
7. Schaad UB. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. *World J Pediatr*. 2010;6(1):5-12. DOI:10.1007/s12519-010-0001-x
8. Study of the Efficacy and Safety of Broncho-munal®, Capsules, 7 mg for the Treatment of Acute Uncomplicated Respiratory Tract Infections. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05588804>. Accessed: 06.10.2023.
9. Barrett B, Brown RL, Mundt MP, et al. Validation of a short form Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey (WURSS-21). *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:76. DOI:10.1186/1477-7525-7-76
10. Powell H, Smart J, Wood LG, et al. Validity of the common cold questionnaire (CCQ) in asthma exacerbations. *PLoS One*. 2008;3(3):e1802. DOI:10.1371/journal.pone.0001802
11. Kwak SG, Kim JH. Central limit theorem: the cornerstone of modern statistics. *Korean J Anesthesiol*. 2017;70(2):144-56. DOI:10.4097/kjae.2017.70.2.144
12. Yin J, Xu B, Zeng X, Shen K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2018;54:198-209. DOI:10.1016/j.intimp.2017.10.032
13. Soler M, Mütterlein R, Cozma G, et al. Double-blind study of OM-85 in patients with chronic bronchitis or mild chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2007;74(1):26-32. DOI:10.1159/000093933
14. Tielemans C, Gastaldello K, Husson C, et al. Efficacy of oral immunotherapy on respiratory infections in hemodialysis patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Nephrol*. 1999;51(3):153-60. PMID:10099888
15. Collet JP, Shapiro P, Ernst P, et al. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(6):1719-24. DOI:10.1164/ajrccm.156.6.9612096

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.10.2023



OMNIDOCTOR.RU

RU2311205602