

Оценка медицинской технологии применения препарата Кагоцел.

Представлены результаты оценки медицинских технологий применения препарата Кагоцел при лечении и профилактике гриппа и других респираторно-вирусных заболеваний, а также при лечении герпеса.

Ключевые слова: уровень доказательности, кагоцел, герпес, простой герпес, офтальмогерпес, ВПГ, грипп, простуда, ОРВИ, острое респираторная вирусная инфекция, ОРЗ, острое респираторное заболевание, оценка медицинских технологий.

Key words: level of evidence, kagocel, cagocel, ARVI, flu, influenza, herpesviral infection, herpes, Herpes simplex, HSV, ophthalmoherpес, health technology assessment

1. Объект оценки: эффективность и безопасность применения препарата Кагоцел при приеме per os для лечения и профилактики гриппа и других острых респираторно-вирусных инфекций, а также для лечения инфекций, вызванных вирусом герпеса.

2. Общие сведения об объекте оценки

Состав в соответствии с PN002027/01-191107 Кагоцел[1]:

Каждая таблетка содержит

Активное вещество: кагоцел 12 мг

Вспомогательные вещества: крахмал картофельный — 10 мг; кальция стеарат — 0,65 мг; Лудипресс (лактоза прямого прессования, состав Лудипресса: лактозы моногидрат, повидон (Коллидон 30), кросповидон (Коллидон CL) — до 100 мг.

МНН отсутствует.

Торговое наименование: Кагоцел (Kagocel).

Владелец регистрационного удостоверения лекарственного средства Кагоцел PN002027/01-191107 с 19.11.2007 бессрочно Ниармедик Плюс ООО, Россия [4].

Производитель (все стадии производства) препарата Кагоцел Ниармедик Плюс ООО, Россия.

Фармакотерапевтическая группа в соответствии с PN002027/01-191107 противовирусное средство. Код АТХ в соответствии с PN002027/01-191107 J05AX (противовирусные препараты другие).

Кагоцел представляет собой полифенол госсипол, ковалентно соединенный с карбоксиметилцеллюлозой.

Данных по LD50 кагоцела для людей не было найдено, но существуют опубликованные европейским агентством по безопасности продуктов питания [5] данные по испытаниям на животных. Так, LD50 при применении госсипола per os составляет:

- 2400-3340 мг/кг для крыс,
- 500-950 мг/кг для мышей,
- 350-600 мг/кг для кроликов,
- 550 мг/кг для свиней,
- 280-300 мг/кг для морских свинок.

Усвояемость препарата: при приеме per se в кровь попадает около 20% препарата. В плазме крови препарат находится: в свободном виде -16%, в связанном с белками виде 37%, в связанном с липидами виде 47%. Выведение: в основном через кишечник; через 7 суток выведение составляет 88%, из них 90% через кишечник, 10% через почки.

Нами было обнаружено исследование токсичности Кагоцела на крысах [45], которое не показало влияния на репродуктивную функцию самцов крыс. Однако некоторыми исследователями высказывались сомнения в досточности

данных для вывода об изученности профиля безопасности Кагоцела. В частности, в сети Интернет нами был обнаружен сайт с подробным разбором доказанности безопасности препарата [47]. Так же в работе [46] приводится подробный разбор доказанности разных аспектов безопасности препарата Кагоцел, и мы считаем его достаточно качественным для использования целиком в форме цитаты из источника (цитируется по источнику):

“Эффективность и безопасность препарата у взрослых и детей изучалась в рандомизированных плацебоконтролируемых и эпидемиологических исследованиях. Во всех исследованиях отмечена его хорошая переносимость. Нежелательных явлений (НЯ) в большинстве исследований не было зарегистрировано вообще, что на самом деле вызывает некоторое удивление и сомнение в критериях их оценки и тщательности мониторинга, поскольку в хорошо спланированных исследованиях НЯ всегда выявляются не только в основной группе, но и в группе, получающей плацебо. Тем не менее краткосрочные последствия применения Кагоцела представляются благоприятными. Отдаленные последствия применения препарата не изучались, хотя именно они вызывают серьезную обеспокоенность с точки зрения безопасности [4]. Дело в том, что госсипол, входящий в состав действующего вещества Кагоцела, способен угнетать сперматогенез и даже изучался в клинических исследованиях в качестве мужского контрацептива [5–7]. При этом примерно в 20% случаев влияние препарата на сперматогенез носило необратимый характер, что предполагало его применение только у мужчин, «завершивших образование семей, или тех, кто допускает необратимое бесплодие» [6]. Кроме того, возможно, госсипол обладает генетической токсичностью, так как в экспериментальных исследованиях было выявлено небольшое, но достоверное повышение под его влиянием частоты сестринского обмена хроматидами [8]. В 1998 г. исследовательская группа ВОЗ по методам регулирования мужской фертильности, рассмотрев результаты исследований госсипола, пришла к заключению, что риск от его применения превышает пользу, в связи с чем его использование в качестве контрацептива было запрещено [9].

Производитель Кагоцела утверждает, что госсипол не высвобождается из препарата вследствие наличия прочной ковалентной связи с карбоксиметилцеллюлозой, однако допускает разрыв этой связи в «особых условиях (специальные химические реагенты, высокая температура реакции и т. п.)», которые не встречаются в организме человека [10]. Между тем данные о фармакокинетике Кагоцела позволяют предположить, что высвобождение госсипола может происходить и в организме. В описании изобретения к патенту на препарат указывается, что Кагоцел является растворимым соединением, действующим на уровне тонкого кишечника [11]. Из инструкции по медицинскому применению препарата следует, что он относительно хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); биодоступность составляет 20% и достаточно широко распределяется по организму – через 24 ч после введения препарат накапливается в основном в печени, в меньшей степени – в легких, тимусе, селезенке, почках и лимфатических узлах. При этом высокомолекулярные соединения, к которым относится Кагоцел, для всасывания в ЖКТ, как правило, нуждаются в предварительном расщеплении до более мелких молекул.

Кроме того, в инструкции по применению препарата полностью отсутствуют данные о его метаболизме. Отмечается, что 90% Кагоцела выводится через кишечник и 10% – почками, однако указания на то, что препарат полностью выводится в неизменном виде, отсутствуют. Следует отметить, что возможности фильтрации высокомолекулярных соединений в почках ограничены. Содержащееся в инструкции по применению утверждение, что Кагоцел «не накапливается в организме», также вступает в противоречие с достаточно длительным периодом полувыведения – около 88% препарата выводится лишь спустя 1 нед после окончания его приема.

Производитель Кагоцела в поддержку утверждения о безопасности препарата приводит данные экспериментальных исследований на крысах, свидетельствующие об отсутствии у него негативного влияния на фертильность [10]. В экспериментальном исследовании не было выявлено отрицательного влияния Кагоцела на морфологию семенников (яичек) и функциональное состояние сперматозоидов у половозрелых самцов крыс [12]. Аналогичные данные при гистологическом исследовании семенников крыс, получавших госсипол в половозрелом возрасте, установлены G. Romualdo и соавт. [13]. Однако введение госсипола самцам крыс именно в препубертатном и раннем пубертатном периоде в исследовании G. Romualdo и соавт. приводило к развитию кист в хвосте придатков яичек, что могло стать причиной бесплодия. Кроме того, госсипол вызывал существенное снижение концентрации спермы в хвосте придатков яичек у крыс в пубертатном и половозрелом возрасте и достоверное повышение

аномальной спермы в семявыносящем протоке. Таким образом, результаты этого исследования позволяют предположить, что прием госсипола в препубертатном и пубертатном периоде даже более опасен с точки зрения влияния на репродуктивные функции, чем в половозрелом возрасте. Хотя соответствующие исследования не проводились в человеческой популяции ни среди взрослых, ни среди детей препубертатного и пубертатного периода, по информации производителя доза госсипола в Кагоцеле не опасна для репродуктивного здоровья человека. Кроме того, процентное содержание госсипола в Кагоцеле, представленное на сайте производителя (3%), вызывает вопросы, т.к. не подтверждено ссылкой, тогда как из текста патента №2238122 на препарат Кагоцел следует, что доля госсипола в молекуле Кагоцела гораздо больше – от 10 до 20% [55]. Информация, представленная на сайте производителя Кагоцела, о дозах госсипола, необходимых для подавления сперматогенеза, также представляется не вполне точной: «Согласно результатам специального обзорного анализа экспертов Европейской комиссии по безопасности пищевых продуктов (EFSA), количества свободного госсипола, которые необходимо использовать для достижения противозачаточного эффекта, составляют 10–20 мг в сутки, при этом достижение эффекта возможно только при большой длительности приема – от 2–3 до 16–18 месяцев» [10]. В то же время в публикации EFSA, находящейся в открытом доступе в Интернете, указывается, что минимальная доза, подавляющая сперматогенез у людей, – 0,1 мг/кг [15]. Содержание госсипола в максимальной суточной дозе Кагоцела, рекомендуемой лицам разных возрастных групп, и риск достижения дозы, угнетающей сперматогенез, представлены в табл. 2. Учитывая, что многие дети 3–6 лет весят <24 кг, 7–11 лет – <36 кг, а масса тела <74 кг достаточно часто встречается у молодых мужчин репродуктивного возраста, даже при минимальном содержании госсипола в молекуле действующего вещества Кагоцела (10%) многие пациенты могут получать антифертильную дозу госсипола. Если же госсипола в молекуле Кагоцела содержится максимальное количество, описанное в патенте на препарат (20%), пациенты с любой массой тела, принимающие препарат в лечебной дозировке, могут получить антифертильную дозу.

Авторы недавно опубликованного обширного обзора, посвященного влиянию факторов окружающей среды, включая ЛС, на качественный и количественный состав спермы, пришли к заключению, что существующие в настоящее время регуляторные требования недостаточны для доказательства безопасности ЛС в отношении репродуктивной функции. Они считают необходимыми разработку более адекватных методов тестирования безопасности влияния ЛС на качественный и количественный состав спермы, изучение этих аспектов безопасности на млекопитающих разных видов, включая не грызунов, а также продолжение их изучения в пострегистрационном периоде путем проведения эпидемиологических исследований и создания специальных регистров этих НЯ, особенно для препаратов, потенциально опасных в данном отношении [14].

Поскольку отдаленные последствия применения Кагоцела производителем не отслеживались и данные о его долгосрочном воздействии на функцию семенников у людей отсутствуют, его рекомендуют с осторожностью применять его у лиц мужского пола, особенно детей и подростков [4]. Таким образом, до получения результатов целенаправленных исследований по изучению отдаленных последствий применения Кагоцела лицами мужского пола, включая детей и подростков, более безопасным представляется использование альтернативных противовирусных препаратов.

Осторожность следует соблюдать и при назначении Кагоцела женщинам и девочкам, так как есть данные, что госсипол может оказывать неблагоприятное влияние на женскую репродуктивную систему, а в период беременности – и на развитие плода [15]. Важный аспект изучения безопасности любого препарата – оценка риска неблагоприятного исхода при наступлении беременности на фоне его приема. По статистике крупнейшей российской поисковой системы yandex.ru, потребители часто делают запросы, связанные с Кагоцелом и беременностью [16].

Беременность является противопоказанием для применения Кагоцела, хотя в инструкции по применению указано, что он «не обладает эмбриотоксическим действием». Это положение, по-видимому, основывается на результатах экспериментов на крысах, в которых не было выявлено какого-либо неблагоприятного влияния препарата на исходы гестации [10]. Однако негативные результаты экспериментальных исследований не гарантируют безопасность ЛС во время беременности у человека, что еще в 60-е годы прошлого века продемонстрировала талидомидовая трагедия, приведшая только в Европе к рождению более 10 тыс. детей с

врожденными уродствами. При этом у грызунов и многих других видов млекопитающих тератогенного действия не наблюдалось как в регистрационных исследованиях, так и в пострегистрационных, к которым вернулись после выявления этого эффекта у человека [17, 18]. Впоследствии оказалось, что тератогенный эффект был обусловлен видовыми особенностями биотрансформации препарата и образованием токсичного метаболита у людей [19]. Информации о применении Кагоцела беременными женщинами с последующим наблюдением за течением беременности и развитием ребенка в доступной литературе нет. Поэтому женщинам детородного возраста следует рекомендовать прием препарата только на фоне эффективной контрацепции.

Кагоцел противопоказан также в период лактации. Кроме того, противопоказаниями для применения препарата являются повышенная индивидуальная чувствительность к его компонентам, дефицит лактазы, непереносимость лактозы и глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Коррекция дозы Кагоцела у пожилых пациентов не предусмотрена. На некоторых сайтах применение Кагоцела у лиц пожилого возраста рекомендуется и в связи с отсутствием у препарата клинически значимых взаимодействий с другими ЛС [20]. Действительно, в инструкции по медицинскому применению препарата отсутствуют указания на какие-либо лекарственные взаимодействия. В соответствующем разделе инструкции говорится: «Кагоцел® хорошо сочетается с другими противовирусными средствами, иммуномодуляторами и антибиотиками (аддитивный эффект)». Однако данная информация, с нашей точки зрения, некорректна, поскольку не позволяет определить, с какими конкретно ЛС изучалось взаимодействие препарата и изучалось ли в принципе. Например, трудно себе представить, чтобы Кагоцел изучался при одновременном применении с каждым из имеющихся на рынке антибиотиков (под МНН)! А объединение всех антибиотиков в одну группу для изучения лекарственных взаимодействий с фармакологической точки зрения просто абсурдно. Более того, указание на аддитивный эффект с антибиотиками (при этом не подтвержденное результатами каких-либо целенаправленных исследований) является косвенной рекомендацией к совместному применению антибиотиков с Кагоцелом при гриппе и ОРВИ, что противоречит всем рекомендациям по лечению этих инфекций и только способствует возникновению и распространению антибиотикорезистентности, состояние которой достигло масштаба, угрожающего возвращением в доантибиотическую эру [21]. Безопасность применения Кагоцела у детей также вызывает вопросы, так как у препарата, рекомендованного для применения в детской практике, отсутствует детская лекарственная форма, и ребенку 3 лет рекомендована та же разовая доза, что и взрослому человеку.

Среди побочных эффектов Кагоцела в инструкции по медицинскому применению отмечены только аллергические реакции, частота которых не указана. При этом на сайте производителя приводится некорректная информация: частота серьезных аллергических реакций, по данным Фармаконадзора, – 0,000025% [10], хотя известно, что спонтанные сообщения о побочных эффектах, поступающие в органы Фармаконадзора, не позволяют оценивать их частоту, так как зависят от уровня сообщаемости, который даже в странах с развитой системой мониторинга безопасности составляет 1–6% [22, 23], а в России существенно ниже. Кроме того, препарат недостаточно долго находится на фармацевтическом рынке (зарегистрирован в 2007 г.), чтобы оценить его безопасность в реальной медицинской практике, а тем более – отдаленные последствия применения. По мнению одного из ведущих экспертов в области безопасности ЛС – редактора ежегодника Side Effects of Drugs Annual Г. Дьюкса – для выявления редких, в том числе серьезных побочных реакций любого ЛС необходимо не менее 10 лет его пребывания на рынке. И это правило подтвердилось даже в отношении наиболее широко применяемого в мире препарата – Виагры (силденафила). В год 10-летия Виагры у нее и других ингибиторов фосфодиэстеразы-5 был выявлен ранее не известный побочный эффект – поражения слуха, в том числе необратимые [24]. Таким образом, данные, представленные в инструкции по применению Кагоцела и на сайте производителя, недостаточны, а иногда и некорректны для оценки его безопасности у пациентов категорий риска и особенно – для оценки отдаленных последствий его применения”

Таким образом, можно сделать вывод о недостаточной изученности профиля безопасности препарата Кагоцел, а так же об обоснованных сомнениях в корректности информации, приводимой в инструкции.

3. Описание ситуации применения объекта оценки

В соответствии с PN002027/01-191107 показаниями к применению препарата являются

- профилактика и лечение у взрослых и детей от 3-х лет
- гриппа (код МКБ-10 J10, J11),
- Острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации (код МКБ-10 J06) (т.н. “ОРВИ”),
- лечение инфекций, вызванных вирусом герпеса [Herpes simplex] (код МКБ-10 B00, A60, P35.2) у взрослых,

Грипп (МКБ-10: J10, J11; МКБ-9: 487) острая контагиозная респираторная вирусная инфекция с воздушно-капельным механизмом передачи. Возбудитель гриппа оболочечный РНК-содержащий вирус семейства *Orthomyxoviridae*, рода *Influenzavirus*. Описаны 3 типа вируса: А, В и С. Вирусы гриппа А широко распространены в природе, поражают людей и других млекопитающих, а также птиц. Вирусы гриппа типа В и С выделяются только от людей

Грипп характеризуется повсеместным распространением, высокой заболеваемостью населения всех стран мира, ежегодно возникающими вспышками, эпидемиями, негативными социально-экономическими последствиями, неблагоприятным влиянием на конкретного человека и общество в целом, способностью к пандемическому распространению.

Подсчитано, что в среднем ежегодно гриппом болеет каждый десятый взрослый и каждый третий ребенок. При этом наряду с легкой и среднетяжелой формами, заканчивающимися выздоровлением, у части больных возникают осложнения, приводящие к летальному исходу.

По данным ВОЗ, каждый год во время вспышек гриппа в мире болеет до 15% населения, 250-500 тыс. из них умирают. У больных с сопутствующими сердечнососудистыми заболеваниями, патологией органов дыхания в период эпидемии гриппа смертность в 50-100 раз выше, чем в группе здоровых людей.

ОРВИ собирательное понятие «острые респираторные вирусные заболевания», которое включает ряд заболеваний преимущественно верхних дыхательных путей вирусной этиологии. ОРВИ являются антропонозными заболеваниями. Источником инфекции являются больные с клинически выраженными, стертыми формами болезни, здоровые вирусоносители. Основной механизм передачи – аэрозольный, в ряде случаев вероятны также контактно-бытовой и фекально-оральный механизмы передачи.

МКБ-10 для ОРВИ:

J00-06 Острые респираторные вирусные инфекции верхних дыхательных путей

J20-J22 Другие острые респираторные инфекции нижних дыхательных путей

J22 Острая респираторная инфекция нижних дыхательных путей неуточненная

- V34.0 Аденовирусная инфекция неуточненная
- V34.2 Коронавирусная инфекция неуточненная
- V34.9 Вирусная инфекция неуточненная
- B97.0 Аденовирусная инфекция
- B97.4 Респираторно-синцитиальная инфекция

Возбудители	Основные синдромы поражения дыхательных путей
Вирусы парагриппа (МКБ-10: V34.8; МКБ-9: 480.2)	Ларингит, ринофарингит, ложный круп
Респираторно-синцитиальный вирус (МКБ-10: B97.4; МКБ-9: 079.6)	Бронхит, бронхиолит
Аденовирусы (МКБ-10: B97.0)	Фарингит, тонзиллит, бронхит

Риновирусы (МКБ-10: В34.8)	Ринит, фарингит
Коронавирусы человека (МКБ-10: В97.2, В34.2)	Ринофарингит, бронхит
Коронавирус ТОРС (МКБ-10: В97.2, В34.2)	Бронхит, бронхиолит, респираторный дистресссиндром

Особенности клинических форм при острых респираторных вирусных инфекциях.

Острый ринит (МКБ-10: J30, J31.0; МКБ-9: 472.0, 477) – воспаление слизистой оболочки носовой полости. Характерные симптомы: чихание, отделение слизи из носа (ринорея), нарушение носового дыхания. Отток слизи по задней стенке глотки вызывает кашель.

Фарингит (МКБ-10: J02, J31.2; МКБ-9: 462, 472.1) – воспаление слизистой оболочки глотки. Для него характерны внезапно возникающие ощущения першения и сухости в горле, а также болезненность при глотании.

Тонзиллит (МКБ-10: J03; МКБ-9: 034.0) – местные изменения в небных миндалинах бактериальной (чаще стрептококковой) и вирусной этиологии. Характерны интоксикация, гиперемия и отечность миндалин, небных дужек, язычка, задней стенки глотки, рыхлые наложения в лакунах.

Ларингит (МКБ-10: J04.0, J37.0; МКБ-9: 464.0-464.4, 476.0-476.1) – воспаление гортани с вовлечением голосовых связок и подвязочного пространства. Первые симптомы – сухой лающий кашель, осиплость голоса.

Трахеит (МКБ-10: J04.0, J42; МКБ-9: 464.1) – воспалительный процесс в слизистой оболочки трахеи. Симптомы: саднение за грудиной, сухой кашель.

Бронхит (МКБ-10: J20, J21; МКБ-9: 466) – поражение бронхов любого калибра. Основным симптомом – кашель (в начале заболевания сухой, через несколько дней – влажный с увеличивающимся количеством мокроты). Мокрота чаще имеет слизистый характер, но на 2-й неделе может приобретать зеленоватый оттенок за счет примеси фибрина. Кашель сохраняется в течение 2 недель и дольше (до 1 мес) при заболеваниях аденовирусной, респираторно-синцитиальновирусной, микоплазменной и хламидийной природы).

Осложнения, вызванные активизацией вторичной бактериальной микрофлоры при ОРВИ и гриппе:

1. **Острый синусит.** Бактериальные синуситы (воспаление околоносовых пазух гайморит, фронтит, сфеноидит) обычно являются осложнением ОРВИ. Заподозрить наличие синусита можно в том случае, если симптомы заболевания не прекратились в течение 7-10 дней: остается заложенность носа, тяжесть в голове, головная боль, повышенная температура.

2. **Острый отит.** Может быть как самостоятельным заболеванием, так и осложнением ОРВИ, бактериальной или вирусной природы.

3. **Острый бронхит.** Может быть как проявлением ОРВИ, так и ее осложнением, обусловленным присоединением вторичной микрофлоры на фоне или после перенесенной ОРВИ. К данному осложнению предрасположены люди, страдающие хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей (хроническим бронхитом, ХОБЛ, гайморитом и др.) в том числе курильщики.

4. **Пневмония.** Очень редкое осложнение ОРВИ. Развитие пневмонии следует подозревать при сохранении высокой температуры тела более 7-10 дней, сохранением кашля. Характерными аускультативными признаками пневмонии являются ослабление дыхания, наличие разнокалиберных влажных хрипов, крепитации. Диагноз подтверждается при рентгенологическом исследовании легких

Герпес. Под герпетическими инфекциями (ГИ) понимают болезни, характеризующиеся одиночными или сгруппированными везикулярными высыпаниями величиной 1-4 мм на коже и/или слизистых оболочках на отечно-эритематозном основании, протекающие с поражением внутренних органов.

«**Простой герпес**» (МКБ-10: A60, B00, G05.1, P35.2; МКБ-9: 054.0, 054.1, 054.2, 054.3, 771.2) – широко распространенное инфекционное заболевание кожи и слизистых оболочек, возникающее в результате инфицирования вирусами простого герпеса 1-/2-антигенных типов, относящихся к семейству *Herpesviridae*, характеризующееся разнообразием клинических проявлений и хроническим течением с тенденцией к прогрессированию. Общее количество больных с хроническими формами офтальмогерпеса, кожными и генитальными формами заболевания, герпетическими стоматитами в России приближается к 20 млн. Согласно данным ВОЗ, смертность от герпетических энцефалитов и диссеминированных форм болезни (15,8%) занимает второе место после гриппа (35,8%) среди всех вирусных инфекций.

Классификация простого герпеса в общепринятом виде отсутствует. Согласно МКБ-10, можно выделить несколько форм простого герпеса [29]:

V00.0 Герпетическая экзема

V00.1 Герпетический везикулярный дерматит

Вызванный вирусом простого герпеса: .фациалис . лабиалис

Везикулярный дерматит: уха, губы, вызванный человеческим (альфа) герпесвирусом 2

V00.2 Герпетический гингивостоматит и фаринготонзиллит

V00.3+ Герпетический менингит (G02.0*)

V00.4+ Герпетический энцефалит (G05.1 *)

V00.5+ Герпетическая болезнь глаз

Вызванная вирусом простого герпеса: конъюнктивит (H13.1*), дерматит век (H03.1*), иридоциклит (H22.0*), ирит (H22.0*), кератит (H19.1*), кератоконъюнктивит (H19.1*), передний увеит (H22.0*)

V00.7 Диссеминированная герпетическая болезнь

Септицемия вызванная вирусом простого герпеса

V00.8 Другие формы герпетических инфекций

Герпетический (ое): гепатит (K77.*0), гнойное воспаление мякоти дистальной фаланги пальца

V00.9 Герпетическая инфекция неуточненная

Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса, БДУ

A60 Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция [Herpes simplex]

A60.0 Герпетические инфекции половых органов и мочеполового тракта

Герпетическая инфекция полового тракта: женского+(N77.0-N77.1*), мужского+ (N51.-*)

A60.1 Герпетические инфекции перианальных кожных покровов и прямой кишки

A60.9 Аногенитальная герпетическая инфекция неуточненная

R35.2 Врожденная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса [Herpes simplex]

Способ применения технологии:

- при лечении гриппа и острых респираторных заболеваний:
- у взрослых per os, 2 таблетки 3 раза в день в первые 2 дня и 1 таблетка 3 раза в день в последние 2 дня, 18 таблеток на курс;
- у детей 3-6 лет per os, 1 таблетка 2 раза в день в первые 2 дня и 1 таблетка 1 раз в день в последние 2 дня, 6 таблеток на курс;
- у детей старше 6 лет per os, 1 таблетка 3 раза в день в первые 2 дня и 1 таблетка 2 раз в день в последние 2 дня, 10таблеток на курс;
- при профилактике гриппа и и острых респираторных заболеваний:
- у взрослых 2 дня по 2 таблетки 1 раз в день, 5 дней перерыв, повторить цикл, количество циклов не определено (до нескольких месяцев);
- у детей от 3-х лет: 2 дня по 1-й таблетке 1 раз в день, затем 5 дней перерыв, повторить цикл, количество циклов не определено (до нескольких месяцев);
- при лечении герпесвирусных инфекций у взрослых:
- 2 таблетки 3 раза в день в течение 5-ти дней, 30 таблеток на курс.

4. Цель: оценить медицинские технологии применения препарата Кагоцел при состояниях из инструкции.

5. Задачи исследования:

- 1) Провести поиск информации о месте Кагоцела в мировой и российской медицине, в том числе при использовании для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ у детей и взрослых, а также при лечении герпеса у взрослых.
- 2) Провести поиск исследований препаратов Кагоцела при использовании для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ у детей и взрослых, а также при лечении герпеса у взрослых.
- 3) Оценить медицинские технологии с применением данных препаратов.

6. Стратегия поиска информации о медицинской технологии

Оценка технологии выполнялась согласно стандарту «Оценка медицинских технологий» [9].

Поиск результатов исследований проводился в базах данных Pubmed и поисковой системе Google.com. В базах данных Pubmed поиск осуществлялся с внесением наименования препарата, ключевого слова-патологии на английском языке. В поисковой системе Google.com название препарата и ключевое слово-патология вносились на русском языке и на английском языке.

Для анализа отбирались опубликованные исследования. В первую очередь выбирались исследования с высоким уровнем доказательности: доказательства, обобщенные в систематическом обзоре, в мета-анализе, и доказательства, полученные в проспективных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), соответственно. В случае отсутствия таковых рассматривались исследования с меньшим уровнем доказательности. Для оценки уровня убедительности доказательств использовалась шкала из стандарта «Оценка медицинских технологий» [9].

Для анализа места медицинской технологии в российской и зарубежной медицине проводился анализ наличия технологии в нормативных документах, базах клинических исследований, реестрах и регистрах лекарственных средств, рекомендациях и руководствах профессиональных сообществ.

Для данного анализа проводился поиск в соответствующей русскоязычной документации по присутствию ключевых слов “кагоцел”, в англоязычной по присутствию ключевых слов “cagocel”, “cagocelum”, “kagocel” с последующей перепроверкой найденных документов на релевантность.

Перечень ключевых слов-патологий, по которым проводился поиск в комплексе с наименованием препарата-действующего вещества

Грипп, ОРВИ, ОРЗ, простой герпес,.

Influenza, parainfluenza, upper respiratory tract infection, herpes simplex.

Результаты сводились в специальные таблицы для анализа и подвергались экспертной оценке.

7. Результаты и обсуждение

7.1 Результаты поиска источников информации по объекту оценки

7.1.1 Анализ наличия технологии в нормативных документах РФ, США, ЕС

Тип нормативной документации	Показание к применению	№ источника	Присутствие в документе
Государственный реестр лекарственных средств	Не применимо	[1]	Зарегистрирован
Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2015 год	Не уточняется	[12]	Присутствует
Справочник лекарственных средств Формулярного комитета 2010	Любое показание из инструкции	[13]	Отсутствие

Стандарт специализированной медицинской помощи при гриппе средней степени тяжести	Любое показание из инструкции	[14]	Присутствует
Стандарт специализированной медицинской помощи при гриппе тяжелой степени тяжести	Лечение гриппа	[15]	Присутствует
Стандарт специализированной медицинской помощи при гриппе легкой степени тяжести	Лечение гриппа	[28]	Присутствует
Стандарт специализированной медицинской помощи детям при гриппе средней степени тяжести	Любое показание из инструкции	[16]	Отсутствие
Стандарт специализированной медицинской помощи детям при гриппе тяжелой степени тяжести	Любое показание из инструкции	[17]	Отсутствие
Стандарт первичной медико-санитарной помощи детям при гриппе легкой степени тяжести	Любое показание из инструкции	[18]	Отсутствие
Стандарт специализированной медицинской помощи детям при хронических герпесвирусных инфекциях	Любое показание из инструкции	[19]	Отсутствие
Стандарт специализированной медицинской помощи детям при инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, средней степени тяжести	Лечение герпесвирусных инфекций у детей, что НЕ предусмотрено инструкцией	[20]	Присутствует
Стандарт первичной медико-санитарной помощи детям при инфекции, вызванной вирусом простого герпеса (herpes simplex)	Лечение герпесвирусных инфекций у детей, что НЕ предусмотрено инструкцией	[21]	Присутствует
Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США	Любое показание из инструкции	[22]	Отсутствие
Европейское медицинское агентство	Любое показание из инструкции	[20]	Отсутствие
Перечень лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету	Не применимо	[24]	Отсутствие

7.1.2 Анализ наличия технологии в клинических рекомендациях высокого методического качества или признаваемых таковыми государством

Организация	№ источника	Наименование рекомендации	Область применения

Некоммерческое партнерство «Национальное научное общество инфекционистов»	[25]	Клинические рекомендации Национального научного общества инфекционистов 2014г. Острые респираторно-вирусные инфекции у взрослых.	Не применяется ни в одной из рекомендаций
Некоммерческое партнерство «Национальное научное общество инфекционистов»	[26]	Клинические рекомендации Национального научного общества инфекционистов 2014г. Грипп у взрослых.	Клинические проявления гриппа, кроме беременных кормящих грудью, уровень доказательности 2+. Неспецифическая профилактика, уровень доказательств 2-.
ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа» Министерства здравоохранения России	[27]	Грипп у взрослых: методические рекомендации по диагностике, лечению, специфической и неспецифической профилактике	Упомянуется среди основных препаратов для лечения и профилактики гриппа с оценкой «Высокая эффективность»
Некоммерческое партнерство «Национальное научное общество инфекционистов»	[29]	Клинические рекомендации Национального научного общества инфекционистов 2014г. Простой герпес у взрослых.	Упомянуется среди этиотропных препаратов (подавляющих репликативную активность вируса)
Infectious Diseases Society of America	[32]	Seasonal Influenza in Adults and Children— Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. 2009.	Отсутствует
World health organization	[33]	WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 and other Influenza Viruses	Отсутствует
Up-to-date	[39]	Обзоры сообщества Up-to-date	Отсутствует
Medscape reference	[31]	Обзоры сообщества Medscape	Не упоминается ни в одном из обзоров

7.1.3 Анализ наличия технологии в базах клинических исследований

База данных	Номер источника	Наименование исследования	Группы сравнения	Фаза	Тип исследования
ClinicalTrials.gov	[34]	Отсутствуют	-	-	-

The European Union Clinical Trials Register	[35]	Отсутствуют	-	-	-
Реестр выданных разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов [РКИ]	[36]	Отсутствуют	-	-	-

7.1.4.1 Результаты поиска источников информации по объекту оценки на сайте производителя

Сайт	Всего статей	Из них клинические исследования по показаниям из инструкции
[40]	8	5
[41]	17	4
[42]	13	8

7.1.4.2 Результаты поиска источников информации в поисковых системах

Наименование препарата	Ключевое слово-патология	Pubmed .com		Google.com		Google Scholar	
		Всего ссылок	Из них релевантных	Всего ссылок	Из них релевантных	Всего ссылок	Из них релевантных
кагоцел	грипп клиническое исследование			7100		150	
	ОРВИ клиническое исследование			12800		145	
	герпес клиническое исследование			3720		101	
kagocel	influenza	2	0			20	0
	herpes simplex	1	0			17	2
	upper respiratory tract infection	1	1			5	1
cagocel	influenza	2	0			0	0
	herpes simplex	1	1			2	0
	upper respiratory tract infection	1	0			0	0
cagocelum	influenza	0	0			0	0

	herpes simplex	0	0			0	0
	upper respiratory tract infection	0	0			0	0

ОРВИ. Основными отслеживаемыми показателями должны быть смертность, частота и тяжесть осложнений, частота и тяжесть эпизодов заболеваний, продолжительность эпизода заболевания, промежуток между эпизодами заболевания, утрата трудоспособности.

Грипп. Основными отслеживаемыми показателями должны быть смертность, частота и тяжесть осложнений, частота и тяжесть эпизодов заболеваний, продолжительность эпизода заболевания, промежуток между эпизодами заболевания, утрата трудоспособности.

Простой герпес. Основными отслеживаемыми показателями должны быть смертность, частота и тяжесть осложнений, частота и тяжесть эпизодов заболеваний, продолжительность эпизода заболевания, промежуток между эпизодами заболевания, утрата трудоспособности.

Анализ источников информации по эффективности кагоцела при лечении и профилактике гриппа у взрослых.

Номер источника	Характеристика исследования	Число включенных участников	Оцениваемые параметры	Результаты исследований	Уровень методического качества исследований
44	Рандомизированное плацебо-контролируемое проспективное исследование	81 участник, 1 группа неосложненный грипп, принимали Кагоцел (20 человек), 2 группа неосложненный грипп, принимали плацебо (20 человек), 3 группа осложненный грипп, принимали Кагоцел (21 человек), 4 группа осложненный грипп, принимали плацебо (20 человек). Возраст 18-50 лет, грипп верифицирован	Сроки нормализации температуры тела. симптомов интоксикации, катаральных симптомов, гнойных наложений на миндалины	Исследование показало статистически значимое а) снижение температуры у большей доли больных в группе кагоцела (70% и 91,6%) по сравнению с группой плацебо (25% и 49%) в группе неосложненного и осложненного гриппа в течение 24-36 часов, соответственно. В остальные временные периоды различия статистически не значимы. б) исчезновения интоксикации у большей доли больных в группе кагоцела (63,2% и 80,9%) по сравнению с группой плацебо (20% и 25%) в группе неосложненного и осложненного гриппа в течение 1 суток, соответственно. В остальные временные периоды различия статистически не значимы. Различия в катаральных явлениях в группе неосложненного гриппа статистически не значимы. Значимо отличается доля пациентов, у которых исчезают гнойные наложения на миндалины на 2-ые сутки 57,1%	С исследованием низкого методического уровня с высокой вероятностью систематической ошибки. Метод рандомизации описан недостаточно для понимания используемого принципа, не указана рандомизация по ведущим признакам (пол, возраст, тип гриппа, срок старта лечения от момента заболевания, так как анализируемые промежутки времени сравнимы с допустимым промежутком отставания лечения в 48 часов), нет указания на сходство групп по

				и 20,0% . В остальные сроки изменения не значимы.	анамнезу и лечению (частоте использовани парацетамола и других видов симптоматического лечения, которые могут являться самостоятельным анализируемым параметром), очень маленькие выборки, отсутствует анализ накопительного итога нормализации параметров для оценки срока неотличимости эффекта., отсутствует анализ осложнений.
48	Перспективное сравнительное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование	161 пациент с гриппом. Возраст больных от 18 до 50 лет, но преобладали лица молодого возраста (больные до 40 лет составили 92,1%. 3 группы сравнения-принимавшие кагоцел, принимавшие циклоферон и принимавшие плацебо.	Основными критериями терапевтической эффективности кагоцела и циклоферона являлись сроки обратного развития клинических симптомов болезни и динамика лабораторных исследований: сроки нормализации температуры тела, сроки исчезновения симптомов интоксикации (головная боль, головокружение, слабость, тошнота, цианоз, носовое кровотечение), сроки обратного развития катаральных и воспалительных симптомов в ротоглотке (трахеит, ринит, ларингит, исчезновение гнойных наложений на миндалинах), нормализация	У пациентов с неосложненным гриппом нормализация температуры тела в первые 24-36 часов у больных, получавших кагоцел, происходила у 67,9% больных, получавших кагоцел, 40,0% принимавших циклоферон и у 5,7% принимавших плацебо (p<0,05). Исчезновение симптомов интоксикации, в первые 24-36 часов произошло у 64,4%, 43.4% и 20,0% больных, соответственно (p<0,05). В опытных группах отмечено сокращение продолжительности катаральных симптомов. У 53,9% больных, леченных кагоцелом и у 63,0% циклофероном кашель прекращался к 4 дню болезни, в то время как в группе плацебо у 23,5% (p<0,05). Ринит в эти же сроки не определялся у 50,0%, 81,5% и 24,0% больных, соответственно (p<0,05). У больных гриппом, осложненным ангиной, через 48 часов от начала лечения температура нормализовалась у 65,4% больных, при монотерапии антибиотиками, у 95,4% больных, получавших	С исследованием низкого методического уровня с высокой веростностью систематической ошибки. Метод рандомизации не описан, не указана рандомизация по ведущим признакам (пол, возраст, тип гриппа, срок старта лечения от момента заболевания, так как анализируемые промежутки времени сравнимы с допустимым промежутком отставания лечения в 48 часов), нет указания на сходство групп по анамнезу и лечению (частоте использовани парацетамола и других видов симптоматического лечения, которые могут являться

			показателей иммунитета (интерфероновый и иммунный статус), возникновение осложнений в процессе лечения.	кагоцел и антибиотики и у 100,0% циклоферон и антибиотики ($p < 0,05$). Симптомы интоксикации не регистрировались на 3 сутки лечения у больных, получавших испытываемые препараты в комплексной терапии, в то время как у 30,7% при монотерапии антибиотиками они сохранялись. Обратное развитие катаральных и воспалительных симптомов в ротоглотке было более быстрым у больных, получавших испытываемые препараты. Исчезновение гнойных налетов на миндалинах в 1-2 сутки лечения произошло у 77,3% больных, лечившихся кагоцелом и антибиотиками, у 65,0% - циклофероном и антибиотиками и у 26,9% при монотерапии антибиотиками ($p < 0,05$). До 5-6 дня гнойные налёты на миндалинах сохранялись у 23,1% больных только в контрольной группе	самостоятельным анализируемым параметром), маленькие выборки, отсутствует анализ накопительного итога нормализации параметров для оценки срока неотличимости эффекта. очень большой разброс возраста пациентов, отсутствует ослепление.
--	--	--	---	--	---

Анализ источников информации по эффективности кагоцела при лечении и профилактике ОРВИ у взрослых

Номер источника	Характеристика исследования	Число включенных участников	Оцениваемые параметры	Результаты исследований	Уровень методического качества исследований
48	Проспективное сравнительное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование	92 пациента с ОРВИ. Возраст больных от 18 до 50 лет, но преобладали лица молодого возраста (больные до 40 лет составили 92,1%. 3 группы сравнения-принимавшие кагоцел, принимавшие циклоферон и	Основными критериями терапевтической эффективности кагоцела и циклоферона являлись сроки обратного развития клинических симптомов болезни и динамика лабораторных исследований: сроки нормализации температуры тела, сроки	У больных ОРВЗ и лакунарной ангиной при использовании кагоцела и циклоферона в сочетании с антибактериальной терапией нормализация температуры в первые 48 часов произошла у 87,5% больных, получавших кагоцел, 80,6% циклоферон и у 24,1% при монотерапии антибиотиками ($p < 0,05$). На 4 сутки лечения у 100% больных, получавших испытываемые препараты, температура была нормальной, а при ионотерапии антибиотиками у 86,2% ($p < 0,05$). В первые 48 часов симптомы	С исследованием низкого методического уровня с высокой вероятностью систематической ошибки. Метод рандомизации не описан, не указана рандомизация по ведущим признакам (пол, возраст, тип гриппа, срок старта лечения от момента заболевания, так как анализируемые промежутки времени сравнимы с допустимым промежутком отставания лечения в 48 часов), нет указания на сходство групп по анамнезу и лечению (частоте

		принимавшие плацебо.	исчезновения симптомов интоксикации (головная боль, головокружение, слабость, тошнота, цианоз, носовое кровотечение), сроки обратного развития катаральных и воспалительных симптомов в ротоглотке (трахеит, ринит, ларингит, исчезновение гнойных наложений на миндалинах), нормализация показателей иммунитета (интерфероновый и иммунный статус), возникновение осложнений в процессе лечения.	интоксикации исчезли у 93,8% больных, получавших кагоцел, 93,5%, циклоферон и 31,0% только антибиотики ($p<0,05$). На 4 сутки симптомы интоксикации у получавших испытываемые препараты, не регистрировались и сохранялись у 24,2% при монотерапии антибиотиками ($p<0,05$). Обратное развитие катаральных и воспалительных симптомов было более быстрым в группах больных, получавших испытываемые препараты. После 2 суток лечения гнойные наложения на миндалинах исчезли у 50,0% лечившихся кагоцелом, 51,6% циклофероном и у 13,8% при монотерапии антибиотиками ($p<0,05$). На 5-6 день лечения гнойные наложения отмечены у 3,1%, 6,5% и 31,0% больных соответственно ($p<0,05$). Больше чем 6 дней гнойные налёты на миндалинах сохранялись у 24,2% только в группе больных, получавших монотерапию антибиотиками ($p<0,05$).	использовани парацетамола и других видов симптоматического лечения, которые могут являться самостоятельным анализируемым параметром), маленькие выборки, отсутствует анализ накопительного итога нормализации параметров для оценки срока неотличимости эффекта, очень большой разброс возраста пациентов, отсутствует ослепление.
49	Перспективное сравнительное не рандомизированное исследование без ослепления и без плацебо-контроля	40 пациентов в возрасте 16–50 лет. 3 группы пациентов по 10 человек в каждой, которые получали на фоне традиционной терапии Кагоцел: 1-я группа – пациенты с ОРВИ, 2-я – с острыми вирусными	Показателями эффективности лечения явились: исчезновение болевого синдрома, нормализация температуры тела, уменьшение заложенности носа, характера и количества выделений из носа и носоглотки, уменьшение кашля, улучшение	Сравнивая показатели у больных 1–3 групп с симптомами контрольной группы, было отмечено, что клинические симптомы у больных в исследуемых группах регрессировали значительно быстрее (в 2–3 раза). Все пациенты, получавшие препарат Кагоцел, отмечали его хорошую переносимость, не было зарегистрировано ни одного нежелательного явления при применении препарата Кагоцел. Полученные дан-	С исследованием низкого методического уровня с высокой вероятностью систематической ошибки. Без рандомизации, ослепления и плацебо-контроля, нет анализа сходства групп по анамнезу и лечению (частоте использования парацетамола и других видов симптоматического лечения, которые могут являться самостоятельным анализируемым параметром), маленькие выборки, отсутствует анализ накопительного итога нормализации

		ринофарингит ами, 3-я – с вирусными риносинуситами. Группу сравнения составили 10 пациентов с ОРВИ, которые получали только симптоматическое лечение.	риноскопической, фарингоскопической картины, нормализация общего состояния и показателей крови.	ные применения лекарственного средства Кагоцел свидетельствует о том, что назначение Кагоцела снижает активность вирусных инфекций, тем самым уменьшает клинические ее проявления. Отсутствие побочных эффектов при применении препарата Кагоцел подтверждает его безопасность. Через 10 дней был проведен повторный осмотр 20 пациентов 1–3 групп: 2 пациентов беспокоила периодическая головная боль, 3 – общая слабость, 1 – гнойные выделения из носа (гнойный гайморит), гиперемия слизистых оболочек отмечена у 2 пациентов.	параметров для оценки срока неотличимости эффекта, очень большой разброс возраста пациентов. Из-за отсутствия статистической обработки данных значимость различий в группах сравнения определить невозможно.
50	Промежуточный анализ неинтервенционного, открытого, проспективного, наблюдательного исследования	14 431 пациента вошли данные, полученные от врачей из 202 медицинских центров Мужчины — 6609 человек (42,06%), женщины — 8276 человек (57,35%), у 86 пациентов (0,60%) информация о поле не была указана. Средний возраст больных составил 42,5 ± 15,0 (медиана 40,5) лет, максимальный — 96 лет, пожилые	Купирование симптомов ОРВИ (озноб, слабость, боль в мышцах и суставах, ринит, першение в горле, кашель, склерит или конъюнктивит, головная боль, повышенная температура тела)	В ходе терапии Кагоцелом происходит достаточно быстрое купирование всех рассматриваемых в настоящем исследовании симптомов ОРВИ. На визите В2 не было отмечено симптомов заболевания у 1270 человек (8,80%), несмотря на это пациенты пришли на третий визит. На третьем визите врачами зарегистрировано отсутствие всех анализируемых симптомов ОРВИ и гриппа у 11 422 пациентов (79,15%). С увеличением возраста замедляется положительная динамика заболеваний. Из вошедших в промежуточный анализ карт информация о нежелательных реакциях была внесена в ИРК врачами только у 3 пациентов (0,02%). В одном случае зарегистрирована тошнота, в другом — сыпь, в третьем — боли в желудке. Тошнота отмечалась у пациента,	С исследованием низкого методического уровня с высокой вероятностью систематической ошибки. Не интервенционное наблюдательное исследование, из-за отсутствия статистической обработки данных значимость различий в группах сравнения определить невозможно.

		<p>лица (согласно критериям ВОЗ старше 65 лет) — 8,52%. 83 (0,58%) человек, совершивших всего два визита из рекомендованных по протоколу врачу трех, вошли в анализ-на втором визите у них отсутствовали все анализируемые симптомы ОРВИ и гриппа, т. е. не было необходимости и в проведении третьего визита. Среднее время между визитами: первым (В1) и вторым (В2) составило $2,7 \pm 1,0$ (медиана 2) день, а среднее время между визитами В1 и третьим (В3) — $5,4 \pm 1,5$ (5) дня. На первый день появления симптомов ОРВИ и гриппа к врачу обратилось 4737 человек (32,83%), на второй —</p>		<p>который не принимал, помимо Кагоцела, никаких других препаратов. Сыпь наблюдалась у больного, который, помимо Кагоцела, получал еще парацетамол и ксилометазолин. Боли в желудке отмечались у пациента, который принимал помимо Кагоцела парацетамол. У одного пациента врач зафиксировал неэффективность применения препарата Кагоцел и назначил антибактериальный препарат.</p>	
--	--	---	--	--	--

		<p>6036 (41,83%), на третий день после появления первых симптомов заболевания и позднее — 3607 пациентов (24,99%). У 51 пациента (0,35%) время появления первых симптомов респираторного заболевания врачами указано не было или было указано некорректно. Всем пациентам лечение было назначено в день обращения к врачу на первом визите. Каждый четвертый заболевший обращался за медицинской помощью к врачу на 3-й день болезни и позднее. В рассматриваемой популяции всем 14 431 (100%) пациенту врачи на первом визите назначали противовирус-</p>			
--	--	--	--	--	--

		<p>ный препарат Кагоцел. Одновременно 38 больным (0,26%) были прописаны и другие лекарственные средства из группы J05, из них 33 человека (0,23%) принимали Ингавирин, 2 (0,01%) — Арбидол, а также валацикловир, осельтамивир и Эргоферон (по одному больному соответственно).</p> <p>Одновременно с противовирусной терапией Кагоцелом 10 839 человек (75,11%) получали медикаментозные средства других групп. Противовоспалительные препараты принимали 14,50% пациентов, анальгетики — 25,48%, средства для лечения заболеваний носа — 22,72%, заболеваний горла — 24,40%, препа</p>			
--	--	--	--	--	--

		раты, применяемые при кашле и простудных заболеваниях, — 29,24% человек.			
51	Промежуточный анализ неинтервенционного, открытого, проспективного, наблюдательного исследования	<p>Группа из 2078 пациентов, получавших с целью противовирусной терапии препарат Кагоцел. Данные получены от врачей 69 медицинских центров Армении, Молдовы и России (см. таблицу). Всем пациентам до включения в программу врачом был поставлен диагноз гриппа или ОРВИ и назначено лечение. В анализируемую выборку включены пациенты, принимавшие участие в исследовании с 11.12.13 по 11.09.14. Распределение включенных в исследование пациентов по возрасту и полу представлено на рис. 1. Средний возраст 99,8%</p>	<p>Совокупная тяжесть симптомов (озноб, слабость, мышечная или суставная боль, ринит, першение/боль в горле, головная боль, кашель, конъюнктивит) была рассчитана для каждого визита</p>	<p>Серьезных нежелательных реакций не зарегистрировано. Таким образом, у 2078 пациентов в 69 медицинских центрах Армении, Молдовы и России, которым в условиях рутинной клинической практики был поставлен диагноз гриппа или ОРВИ и назначено лечение, были выявлены назначаемые врачами схемы терапии ОРВИ и гриппа. В динамике (от 1-го к 3-му визиту) показана эффективность препарата Кагоцел в лечении гриппа и ОРВИ. Отмечены хорошая переносимость лечения, удовлетворенность им пациентов, отсутствие серьезных нежелательных реакций при лечении препаратами разных групп.</p>	<p>С исследованием низкого методического уровня с высокой вероятностью систематической ошибки. Статья написана на основе одыборки из исследования [51], не имеет иных наблюдаемых параметров и не может считаться самостоятельным исследованием</p>

		<p>пациентов составил $44,5 \pm 15,7$ года;</p> <p>пациентов европеоидной расы было 2073 (99,8%), монголоидной – 5 (9,2%).</p> <p>В ходе анализа данных выяснилось, что все 2078 пациентов осуществили 3 визита к врачу согласно протоколу.</p> <p>Среднее число дней между 1-м и 2-м визитами составило $2,51 \pm 0,9$, между 1-м и 3-м – $5,5 \pm 1,4$.</p> <p>Лечение гриппа и ОРВИ 2036 (98,0%) пациентам было назначено врачом, на 1–3-й день болезни, после появления первых симптомов заболевания, 42 (2,0%) – на 4-й день и позже.</p>			
52	<p>Перспективное исследование без группы сравнения, плацебо-контроля, ос</p>	<p>30 пациентов в возрасте от 23 до 59 лет без признаков ОРВИ (28 мужчин и 2 женщины). Курс 4 дня.</p>	<p>Отслеживание появления гриппоподобных симптомов во время курса. Заболевание ОРВИ во время курса.</p>	<p>Не обнаружено гриппоподобных симптомов. Не зафиксировано эпизодов заболевания ОРВИ или гриппом.</p>	<p>С исследованием низкого методического уровня с высокой вероятностью систематической ошибки. Исследование без группы контроля, ослепления, рандомизации и плацебо-контроля, очень</p>

	лепления и рандомизации		Психо-физиологические показатели.		маленький срок наблюдения. отсутствует четкое определение анализируемых исходов.
53	Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование по оценке профилактической эффективности кагоцела в период сезонного подъема гриппа и ОРВИ	В организованном коллективе под наблюдением находился 331 человек — молодые мужчины в возрасте 18–20 лет, из них 208 человек принимали кагоцел, 123 человека получали плацебо, то есть составили контрольную группу. Формирование групп наблюдения осуществлялось методом случайной выборки. По полу, возрасту, условиям труда и быта группы были равноценны. Испытуемые препараты: кагоцел в виде таблеток массой 0,1 г, содержащих 0,012 г активного вещества; плацебо — таблетки того же цвета, вкуса и массы, содержащие только наполнители, без активного	Частота ОРВИ во время приема препарата и в течение 30 дней после. Интенсивность лихорадки Средняя продолжительность катаральных явлений	До начала приема кагоцела основная и контрольная группы существенно не отличались по показателям заболеваемости ОРВИ, тяжести и длительности течения заболеваний. Проведенный профилактический курс приема кагоцела обеспечил значительное снижение частоты возникновения ОРВИ в основной группе в период приема препарата, индекс эффективности (ИЭ) составил 2; коэффициент эффективности (КЭ) — 50%. Наибольшее снижение заболеваемости ОРВИ наблюдалось в течение 30 дней после окончания приема кагоцела: ИЭ составил 3,4; КЭ — 70,6%. За весь период наблюдения ИЭ составил 2,5; КЭ — 60% ($p < 0,05$ по сравнению с группой плацебо). Наряду со снижением частоты случаев ОРВИ среди лиц, принимавших кагоцел, отмечено более легкое течение заболеваний и уменьшение числа осложненных форм в 2 раза ($p < 0,05$ по сравнению с группой плацебо) большинство зарегистрированных случаев ОРВИ в основной группе можно отнести к заболеваниям легкой и средней тяжести с температурой тела не выше 38,5°C, в то время как у 20% заболевших в контрольной группе температура тела была 39°C и выше. Средняя продолжительность лихорадки за весь период	С исследованием низкого методического уровня с высокой вероятностью систематической ошибки. Маленькие выборки, очень маленький срок наблюдения. отсутствует четкое определение анализируемых исходов. Исследование незаконно, так как проведено на военнослужащих Глава IX, статья 40, пункт 7.3 Федерального закона «О лекарственных средствах» от 22 июня 1998 года № 86-ФЗ (ред. от 30.12.2008) (принят ГД ФС РФ 05.06.1998) запрещает проведение клинических исследований лекарственных средств на военнослужащих.

		<p>вещества. Оба препарата были предоставлены и зашифрованы представителем фирмы-производителя — ООО «НИАРМЕДИК плюс», раскрытие шифра препаратов проведено после составления итоговых таблиц и статистической обработки результатов. Препараты принимались наблюдаемым и лицами по 4 цикла по следующей схеме: 2 дня по 2 таблетки во время обеда, затем 5 дней перерыв; всего на профилактический курс 16 таблеток. Наблюдение за лицами основной и контрольной групп включало 3 периода — 1 мес до приема препаратов, 1 мес во время приема и 1 мес после окончания приема препаратов.</p>		<p>наблюдения была равной в обеих группах: 2,7 дня. В то же время, среди заболевших в течение 30 дней после прекращения приема препарата, в основной группе лихорадка длилась в среднем 1,8 дня, аналогичный показатель в контрольной группе составил 3,1, то есть на 1,3 дня дольше. Однако значимость отличий не подтверждена статистически.</p> <p>Данные о длительности катаральных явлений и симптомов интоксикации (общее недомогание, головная боль, насморк, кашель, боль в горле, гиперемия зева) показали, что все вышеуказанные симптомы статистически значимо купировались быстрее у лиц, принимавших кагоцел.</p> <p>Кагоцел при применении в период до четырех суток от начала болезни оказывал выраженный терапевтический эффект при гриппе: в первые 24–36 часов после начала лечения кагоцелом у 92% пациентов наблюдали нормализацию температуры тела и исчезновение симптомов интоксикации, а в группе больных, получавших плацебо, — у 25% ($p < 0,05$).</p> <p>При изучении терапевтической эффективности кагоцела выявлено также достоверное сокращение катарального синдрома до $4,16 \pm 0,33$ дней у больных, получавших кагоцел с 1–3-го дня болезни. В группе больных, получавших плацебо в аналогичные сроки заболевания, продолжительность катарального синдрома составила $6,1 \pm 0,36$ дней.</p>	
--	--	---	--	--	--

		<p>Изучение терапевтической эффективности и кагоцела проведено на клинической базе НИИ гриппа РАМН у 51 пациента с диагнозом грипп. Основную группу составили 26 человек в возрасте от 16 до 64 лет, 14 мужчин и 12 женщин, получавших кагоцел. На фоне базисной симптоматической терапии кагоцел назначали по 2 таблетки 3 раза в день в первые 2 дня лечения, затем по 1 таблетке 3 раза в день в течение следующих 2 дней. Контрольную группу составили 25 больных гриппом в возрасте от 15 до 62 лет, 11 мужчин и 14 женщин, которые на фоне базисной терапии получали плацебо в той же дозе</p>			
54	Открытое сравнительное	Военнослужащие по призыву из 2-	Частота ОРВИ	Из исследования выбыли 8 участников группы Кагоцела и 10 участников группы	С исследованием низкого методического уровня

	<p>проспективное плацебо-контролируемое исследование</p>	<p>х воинских подразделений в возрасте 18-20 лет, пребывающие в части более 5 месяцев, живущие в одном казарменном здании. 120 человек получали Кагоцел, 120 человек получали плацебо. Срок приема препарата 4 нед., общий период наблюдения 6 мес.</p>		<p>плацебо. Количество случаев ОРВИ за период наблюдения составило 69 в группе плацебо и 46 в группе Кагоцела (отличия значимы при уровне p-value 0,05), при этом количество ОРВИ верхних дыхательных путей составило 24 и 11 случаев соответственно (отличия значимы при уровне p-value 0,05). Для профилактики 1 случая ОРВИ необходимо назначение Кагоцела 13 военнослужащим.</p>	<p>высокой вероятностью систематической ошибки. Небольшая выборка, рандомизация некорректна (следовало рандомизировать военнослужащих обоих подразделений), отсутствует рандомизация по анамнезу военнослужащих. Исследование незаконно, так как проведено на военнослужащих Глава IX, статья 40, пункт 7.3 Федерального закона «О лекарственных средствах» от 22 июня 1998 года № 86-ФЗ (ред. от 30.12.2008) (принят ГД ФС РФ 05.06.1998) запрещает проведение клинических исследований лекарственных средств на военнослужащих.</p>
55	<p>Сравнительное проспективное исследование с группой контроля без ослепления, рандомизации и плацебо-контроля</p>	<p>4 группы для наблюдения: медицинский персонал и обеспечиваемые, среди которых проводился курс профилактики препаратом кагоцел (опытные группы), и медицинский персонал и обеспечиваемые, не получавшие данный препарат (контрольные группы). При этом опытные и контрольные группы не имели отличий по</p>	<p>Частота ОРВИ Частота осложнений</p>	<p>Использование кагоцела как препарата неспецифической профилактики респираторных инфекций в период сезонного подъема заболеваемости ОРВИ способствовало снижению частоты случаев заболевания в 3 раза — по сравнению с лицами контрольной группы. При этом лица, получившие профилактический курс, перенесли заболевание в более легкой форме и с наименьшей длительностью (в 2, 5 раза). Кроме того, у лиц, принимавших кагоцел профилактически, в 5 раз реже возникали осложнения, быстрее купировались лихорадочные реакции и симптомы интоксикации, отсутствовали побочные эффекты и отмечалась хорошая переносимость препарата. Положительный эффект кагоцела наблюдался и в последующие 30 дней</p>	<p>С исследованием низкого методического уровня с высокой вероятностью систематической ошибки. Маленькие выборки, маленький срок наблюдения. отсутствует четкое определение анализируемых исходов, отсутствует плацебо-контроль, ослепление, качественная рандомизация, статистическая значимости различий не определена. Исследование незаконно, так как проведено на недееспособных лицах с психическими заболеваниями. Глава IX, статья 40, пункт 8 Федерального закона «О лекарственных средствах» от 22 июня 1998 года № 86-ФЗ (ред. от 30.12.2008) (принят ГД ФС РФ 05.06.1998) допускает</p>

		численности, полу, возрасту, условиям труда и проживания. в течение 2 мес: 4 нед. проф .курс (с 29.11. по 27.12.2005 г.) и месяц после его окончания.		после окончания приема препарата	клинические исследования лекарственных средств, предназначенных только для лечения психических заболеваний, на лицах с психическими заболеваниями и признанных недееспособными в порядке, установленном Законом Российской Федерации «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании».
--	--	---	--	----------------------------------	---

Анализ клинических исследований эффективности кагоцела при лечении и профилактике герпеса у взрослых.

Номер источника	Характеристика исследования	Число включенных участников	Оцениваемые параметры	Результаты исследований	Уровень методического качества исследований
56	Перспективное сравнительное исследование	30 больных в возрасте от 18 до 65 лет с клиническими проявлениями генитального герпеса (пузырьковые или эрозивные высыпания в области гениталий, зуд, жжение), обратившихся за помощью не позже 48 часов от момента появления высыпаний и не получавших иммунокорригирующие препараты. две группы по 15 человек. Пациенты 1-й группы получали Кагоцел по 2 таблетки 0,1 г три раза в день в течение 5 дней, 2-й группы – Кагоцел по той же схеме в комбинации с ацикло-	Клиническую эффективность препарата оценивали по первичным (время достижения полного выздоровления – полная реэпителизация) и вторичным (время, необходимое для образования корочек; продолжительность местных симптомов – боли, зуда) критериям.	Наличие ВПГ-2 было во всех случаях подтверждено с помощью полимеразной цепной реакции. Средняя продолжительность болезни составляла 3 года, частота рецидивов – не менее 6 раз в год. У пациентов 2-й группы, получавших комбинированную терапию, наблюдалось уменьшение длительности рецидива и ускорение наступления реэпителизации с 5,4 до 3,5 дней по сравнению с	С-исследование низкого методического уровня с высокой вероятностью систематической ошибки. Отсутствует группа контроля (сравнение с состоянием ДО), рандомизация, ослепление и плацебо-контроль, малкие выборки. отсутствует анализ статистической значимости различий клинических параметров.

		виром по 0,2 г пять раз в день и антиоксидантами.		предыдущими рецидивами; свежих высыпаний в процессе лечения не наблюдали. Все они отметили уменьшение тяжести рецидива. На фоне монотерапии Каго-целом у больных 1-й группы длительность рецидива и период реэпителизации сократились с 5,3 до 3,0 дней. Однако у 3 человек во время лечения наблюдались свежие высыпания, причем у 1 из них отмечено более тяжелое течение рецидива. У большинства же обследованных (60%) тяжесть рецидива уменьшалась. Частота рецидивов у пациентов 1-й группы в течение 6 мес. после лечения уменьшилась почти в 2 раза по сравнению с таковой в течение предыдущих 6 мес. У 73% пациентов рецидивы протекали более легко. Ухудшения в течении	
--	--	---	--	--	--

				<p>заболевания не отмечали. Сходные данные получены у пациентов 2-й группы. У 87% больных выявлено уменьшение частоты и тяжести рецидивов после лечения Кагоцелом. После лечения в обеих группах существенно уменьшилась частота местных и общих проявлений герпетической инфекции</p>	
57	Сравнительное проспективное исследование	<p>146 пациентов, мужчин было 63, женщин — 83. Возраст больных распределялся следующим образом: 18–20 лет — 16, 21–30 лет — 72, 31–40 лет — 31, 41–50 лет — 23, свыше 50 лет — 4. Длительность заболевания от года до 5 лет отмечена у 49% больных, 6–10 лет — у 26%, 10–15 лет — у 14%, 16–18 лет — у 11% больных. Генитальный герпес был у 115, лабиальный — у 31 больного. Частота рецидивов генитального герпеса в год составила: 1–3 — у 19 (16,5%), 4–6 — у 26 (22,5%), более 6 — у 65 (56,5%), не установлено — у 5 (4,5%) пациентов; лабиального герпеса: 1–3 — у 6 (19,4%), 4–6 —</p>	<p>Время исчезновения клинических симптомов Частота рецидивов</p>	<p>ВПГ-1 был определен у 30 (20,5%) больных, ВПГ-2 — у 49 (33,5%), ВПГ-1+ВПГ-2 — у 23 (15,8%), ВПГ без определения типа — у 18 (12,3%), отрицательный результат был получен у 6 (4,1%), не проводилось исследований у 20 (13,8%) больных. У больных первой и второй групп: эволюция клинических проявлений завершилась на 5, 6 и 3, 2 дни соответственно, тогда как в 3 группе этот срок</p>	<p>С-исследование низкого методического уровня с высокой вероятностью систематической ошибки. Отсутствует рандомизация, ослепление и плацебо-контроль, маленькие выборки. Отсутствует анализ статистической значимости различий клинических параметров.</p>

		<p>у 15 (48,4%), более 6 — у 7 (22,6%), не установлено — у 3 (9,6%). Больные были разделены на 3 группы. Пациенты первой группы получали только кагоцел (106 больных; мужчин — 48, женщин — 58), второй кагоцел+ацикловир (10 больных; мужчин — 4, женщин — 6), третьей — только ацикловир (30 больных; мужчин — 12, женщин — 18).</p>		<p>составил 6, 4 дня. При наблюдении в течение года после лечения рецидивов не отмечалось у 22,2% пациентов, у 11% был один рецидив, у 38,9% — два рецидива и у остальных — 3 рецидива. При оценке безопасности кагоцела ни у одного больного не было отмечено побочных действий и случаев отмены препарата, а также не отмечались неблагоприятные или серьезные неблагоприятные явления.</p>	
58	<p>Проспективное когортное рандомизированное исследование</p>	<p>23 пациента (18 женщин и 5 мужчин) в возрасте от 17 до 49 лет (средний возраст $28,9 \pm 7,8$ лет) с верифицированным диагнозом герпетической инфекции с проявлениями лабиального герпеса (n=8) и генитального герпеса (n=15) с давностью заболевания от 1 года до 14 лет.</p>	<p>Клинические проявления (боль, зуд, жжение, головная боль, количество очагов, площадь поражения, отек, гиперемия, некроз, регионарный лимфаденит, везикулы, эрозии, пустулы, корочки) оценивали по сумме баллов, где каждому признаку присваивался</p>	<p>Установлено, что через 10 дней после лечения «Кагоцелом» отмечено уменьшение клинических проявлений с 23,0 (13,0; 25,0) до 3,50 (2,00; 5,00) баллов (U; $p < 0,001$). Болевой синдром купирован у 98% пациентов, зуд и жжение сохранялись у 6% пациентов с проявлениями генитального герпеса. Отек и гиперемия очагов локализации инфекции по-прежнему имели</p>	<p>C-исследование низкого методического уровня с высокой вероятностью систематической ошибки. Отсутствует группа контроля, рандомизация, ослепление и плацебоконтроль, маленькие выборки.</p>

			<p>0, 1 или 2 балла в зависимости от степени выраженности признака.</p>	<p>место лишь у 4% пациентов. На 10-й день после лечения уменьшилось количество очагов. Проявления интоксикационного синдрома в 97% случаев на фоне терапии не рецидивировали. Умеренное увеличение периферических лимфатических узлов на фоне терапии сохранялось в 17% случаев, у 4% пациентов лимфаденопатия носила выраженный характер (при герпетической инфекции генитальной локализации). У 2 пациенток рецидивов клинических проявлений не отмечено. В 98% случаев значительно уменьшилась кратность рецидивов (от 0 до 2 в год вместо 3-12 раз), а длительность обострения сократилась до 3-8 дней (до лечения она была от 8 до 14 дней). На 10-й день после проведения терапии «Кагоцелом» у всех пациентов при исследовании лейкоцитарной</p>	
--	--	--	---	--	--

				<p>взвеси ДНК и «ранние белки» вируса не определялись, что свидетельствовал о окончании его репликации.</p>	
59		<p>25 человек (21 женщина и 4 мужчин) в возрасте от 20 до 63 лет с диагнозом: «герпетический стоматит». Частота рецидивов заболевания составила от 2 до 8 раз в год. Пациенты 1-й группы в количестве 12 человек получали лечение Ацикловиром по 1 таблетке (200 мг) 5 раз в день за исключением ночи, 5 дней. Местно гель «Виру-Мерц Серол» наносили на пораженные участки слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ 4–5 раз в день, 5 дней. Пациенты 2-й группы в количестве 10 человек получали лечение фамвиром по 1 таблетке (250 мг) 3 раза в день, 5 дней. Местно гель «Виру-Мерц Серол» наносили на пораженные участки слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ 4–5 раз в день, 5 дней. Пациенты 3-й группы в количестве 10 человек получали лечение фамвиром по 1 таблетке (250 мг) 3 раза в день, 5 дней. Кагоцел по 2 таблетки (12 мг) 3 раза в день, 5 дней. Местно «Виру-Мерц Серол» наносили на пораженные участки слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ 4–5</p>	<p>Сроки купирования симптомов</p>	<p>У всех пациентов до проведения комплексной терапии преобладал болевой синдром, зуд, жжение, отек, гиперемия в области высыпаний, регионарный лимфаденит; количество очагов было более двух. Результаты лабораторных исследований показали, что в 12 случаях была выявлена ДНК ВПГ-1 и в 13 случаях ДНК ВПГ-1 и ВПГ-2. Через 10 дней после лечения в 1-й группе болевой синдром купировался на 83%, отек и гиперемия в области очагов инфекции по-прежнему имели место в 12% случаев, уменьшилось количество очагов. Во 2-й группе болевой синдром купировался на 93%, отек и гиперемия в области очагов инфекции имела место быть лишь</p>	<p>С-исследование низкого методического уровня с высокой вероятностью систематической ошибки. Отсутствует рандомизация, ослепление и плацебоконтроль, маленькие выборки, не определена статистическая значимость клинических параметров</p>

		раз в день, 5 дней. В случае возникновения рецидивов заболевания пациентам во всех группах назначали повторную терапию. В динамике наблюдения проводили контрольные обследования: в первый день клинических проявлений и на 10-й день после проведенного лечения.		в 3% случаев, на 10-й день лечения очаги отсутствовали. В 3-й группе болевой синдром купировался на 98%, отек и гиперемия в области очагов инфекции имела место лишь в 3% случаев, на 10-й день лечения очаги отсутствовали.	
60	Сравнительное рандомизированное клиническое исследование	В основную и контрольную группы вошли по 23 больных. Кагоцел назначили пациентам основной группы по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 5 дней. Все больные получали также ацикловир (герпетад) по 800 мг 4 раза в сутки 10 дней.	Продолжительность рецидивов Частота рецидивов	уменьшение продолжительности рецидива с $6,4 \pm 2,3$ сут (в группе сравнения) до $3,5 \pm 1,8$ сут (в основной группе). Частота рецидивов на протяжении 6 мес снизилась с $6,1 \pm 2,2$ до $2,2 \pm 1,5$ в основной группе, до $3,1 \pm 2,0$ в группе сравнения	С исследованием низкого методического уровня с высокой вероятностью систематической ошибки. Отсутствует ослепление и плацебоконтроль, маленькие выборки, не определена статистическая значимость клинических параметров, не доказана несущественность первоначальных различий в группах сравнения, не проведен анализ статистической значимости различий.
61	Сравнительное проспективное плацебо-не контролируемое, не рандомизированное исследование без ослепления	Обследовано 68 мужчин и женщин в возрасте от 18 до 50 лет с первичным эпизодом и рецидивами изолированных передних и задних увеитов (n=38) и кератитов (кератоувеитов) (n=30) герпетической этиологии. Пациенты (n=68) были разделены на две группы. 1-ю группу составили 20 человек (12 женщин и 8 мужчин), в которую вошли 10 пациентов с	Частота проявления местных клинических симптомов Частота рецидивов Продолжительность рецидивов	При сравнении местных клинических проявлений между пациентами двух групп установлены недостоверные различия по таким симптомам, как смешанная инъекция (p=0,38), наличие преципитатов и отека эндотелия (p=0,16) и задних синехий (p=0,4).	С исследованием низкого методического уровня с высокой вероятностью систематической ошибки. Отсутствует рандомизация, ослепление и плацебоконтроль, маленькие выборки, не определена статистическая значимость различий некоторых клинических параметров, не доказана несущественность первоначальных различий в группах сравнения. Статистически значимая разница в местных проявлениях получена на единичных случаях.

		<p>изолированным передним либо задним увеитом. Данная группа больных получала местную терапию в сочетании с ацикловиром («Акрихин», Россия; «Glaxo Wellcome», Великобритания) по 0,2 г 5 раз в день в течение 5 дней. Во 2-ю группу включили 48 больных (21 женщин и 27 мужчин), из которых 28 человек были с изолированным передним либо задним увеитом. Пациенты 2-й группы получали местную терапию и комбинированную терапию (ацикловир+кагоцел).</p>		<p>По остальным признакам (экссудация в стекловидное тело, макулярный отек) установлены достоверные различия ($p < 0,05$) 4 и 2 случая, и 3 и 2 случая соответственно. Частота рецидивов снизилась в группе без Кагоцела на 0,3 случая, в группе с Кагоцелом на 1,0 случая. Длительность рецидивов сократилась на 1,1, и 2,8 дня соответственно. Статистическая значимость различий не указана.</p>	
62	Сравнительное проспективное клиническое исследование	<p>32 пациента (26 женщин и 6 мужчин), страдающих герпетическим стоматитом, в возрасте 20–63 лет, с указанием в анамнезе от 2 до 8 обострений в год. Пациенты были разделены на три группы: в 1-й группе ($n=12$) больные получали лечение Ацикловиром по 1 таблетке (200 мг) 5 раз в день, 5 дней; во 2-й ($n=10$) — Фамвиром по 1 таблетке (250 мг) 2 раза в день, 5 дней; в 3-й ($n=10$) — Фамвиром по 1 таблетке (250 мг) 2 раза в день, 5 дней и Кагоцелом по 2 таблетки (12 мг) 3 раза в день, 5 дней. Местное</p>	<p>Продолжительность фиксации острых проявлений герпетического стоматита Частота рецидивов Продолжительность рецидивов</p>	<p>В целом острые проявления ГС в 1-й группе исчезали на 9-е сутки, во 2-й группе — на 6-е сутки, в 3-й группе — на 6-е сутки. Положительный эффект комплексной терапии также проявлялся снижением числа рецидивов в течение года: в среднем около $4,7 \pm 0,4$ рецидива в год — в 1-й группе; $4,0 \pm 0,4$ рецидива — во 2-й группе; $1,8 \pm 0,5$ реци-</p>	<p>С исследованием низкого методического уровня с высокой вероятностью систематической ошибки. Отсутствует рандомизация, ослепление и плацебоконтроль, маленькие выборки, не определена статистическая значимость различий некоторых клинических параметров, не доказана несущественность первоначальных различий в группах сравнения., большой разброс в возрасте. Статистически значимая разница в местных проявлениях получена на единичных случаях.</p>

		лечение для пациентов всех групп было одинаковым: на проблемные участки наносили гель «Вирус-Мерц серол».		дива — в 3-й группе ($p < 0,001$). Средняя продолжительность ремиссии заболевания в 1-й группе составила $28,9 \pm 2,3$ сут, во 2-й — $30,0 \pm 2,9$ сут, в 3-й — $52,1 \pm 8,1$ сут ($p < 0,05$).	
--	--	---	--	--	--

Анализ клинических исследований эффективности Кагоцела при лечении и профилактике ОРВИ у детей.

Номер источника	Характеристика исследования	Число включенных участников	Оцениваемые параметры	Результаты исследований	Уровень методического качества исследований
63	Слепое, сравнительное, плацебо-контролируемое исследование	60 детей в возрасте от 2 до 6 лет, у которых на момент поступления в стационар отмечались клинические признаки острой респираторной вирусной инфекции. Пациенты были распределены по случайным признакам на 2 группы: испытываемая (группа 1) и сравнения (группа 2), по 30 детей в каждой. Дети в группах были сопоставимы по возрасту, полу и клиническим проявлениям ОРВИ. Больные 1 группы получали Кагоцел. Больные 2 группы получали плацебо. Все пациенты, независимо от группы, получали симптоматическое лечение	Продолжительность симптомов ОРВИ в днях	Продолжительность симптомов ОРВИ в днях у детей от 2 до 6 лет, получавших Кагоцел и плацебо ($n = 40$) лихорадка $1,7 \pm 0,4$ vs $2,8 \pm 0,3$, интоксикация $1, \pm 0,4$ vs $2,75 \pm 0,2$, катаральные явления $4,2 \pm 0,2$ vs $5,9 \pm 0,3$, сухой кашель $4,4 \pm 0,3$ vs $5,4 \pm 0,3$, ларингит $3,2 \pm 0,1$ vs $5,2 \pm 0,2$ в группе 1 и 2, соответственно ($p < 0,001$) Продолжительность симптомов ОРВИ у детей от 2 до 6 лет, получавших Кагоцел и плацебо на фоне антибактериальной терапии по поводу бактериальных осложнений ($n = 20$) лихорадка $2,9 \pm 0,6$ vs $4,3 \pm 0,3$, катаральные явления $5,7 \pm 0,4$ vs $6,9 \pm 0,5$, сухой кашель $5,7 \pm 0,3$ vs $6,8 \pm 0,4$ ($p < 0,05$), ларингит $3 \pm 0,2$ vs $4,8 \pm 0,3$, стеноз гортани $2,4 \pm 0,1$ vs $3,2 \pm 0,2$ ($p < 0,001$)	С исследованием низкого методического уровня с высокой вероятностью систематической ошибки Процедура рандомизации прописана неконкретно, непонятно, одинарное или двойное ослепление было, , маленькие выборки, не доказана несущественность превоначальных различий в группах сравнения. Статистически значимая разница в местных проявлениях

					получена на единичных случаях.
64	Слепое, сравнительное, плацебо-контролируемое исследование		Продолжительность симптомов ОРВИ в днях		С исследование низкого методического уровня с высокой вероятностью систематической ошибки Публикация не может считаться независимым исследованием, так как является дублем публикации [63]
65	Слепое, сравнительное, плацебо-контролируемое исследование		Продолжительность симптомов ОРВИ в днях		С исследование низкого методического уровня с высокой вероятностью систематической ошибки Публикация не может считаться независимым исследованием, так как является дублем публикации [63]
64	Слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое испытание	100 детей в возрасте от 3 до 6 лет: кагоцел получали 50 пациентов (основная группа) и плацебо — 50 (группа сравнения). У детей в возрасте старше 3 лет для профилактики гриппа и ОРВИ в период, предшествующий росту	Частота ОРВИ и осложнений при профилактическом приеме	В основной группе за время профилактического 4-недельного приема препарата болели ОРВИ 9 детей (18%), все однократно. Из них легкая форма заболевания была у 6 (66,7%), среднетяжелая — у 3 (33,3%), протекавшая с осложнениями: вирусно-бактериальный конъюнктивит — у 1, бронхит — у 1, острый	С исследование низкого методического уровня с высокой вероятностью систематической ошибки Процедура рандомизации не прописана, непонятно, одинарное или

		заболеваемости, кагоцел назначали по 1 таблетке 1 раз в день первые 2 дня, 5 дней перерыв (7-дневный цикл), затем цикл повторяется. Длительность профилактического курса составила 4 недели. В группе детей, получавших исследуемый препарат, было 30 (60%) детей в возрасте от 3 до 5 лет, 20 (40%) — в возрасте 5–6 лет. В группе детей, получавших плацебо, — 33 (66%) ребенка в возрасте от 3 до 5 лет, 17 (34%) — в возрасте 5–6 лет. Досрочного выбытия пациентов из исследования в обеих группах не было		средний отит — у 1, по поводу которых больные получали антибактериальную терапию. В группе сравнения за время 4-недельного приема препарата ОРВИ регистрировалась у 21 (42%) ребенка, из них по 1 эпизоду у 17 (34%) и у 4 (8%) — в виде двух и более эпизодов болезни. Всего зарегистрировано 25 случаев болезни, из них 10 — осложненных бактериальной инфекцией (различия в частоте заболеваний достоверны при $p < 0,001$)	двойное ослепление было, маленькие выборки, не доказана несущественность первоначальных различий в группах сравнения.
66	Слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое испытание		Частота ОРВИ и осложнений при профилактическом приеме		С исследованием низкого методического уровня с высокой вероятностью систематической ошибки. Публикация не может считаться независимым исследованием, так как является дублем публикации [64]
67	Слепые, рандомизированные, плацебо-контролируемые клинически	220 детей: в возрасте от 3 до 6 лет — 100 детей (50 получали Кагоцел и 50 плацебо) и с 6 до 14 лет — 120 детей (60 принимали Кагоцел и	Профилактическая эффективность препарата оценивалась на основании отсутствия или уменьшения числа	В группе детей от 3 до 6 лет, получавших Кагоцел, за время наблюдения болели ОРВИ 16 (16%) детей, из них легкая форма была у 4 (4%), среднетяжелая — у 12 (12%) детей. Среди детей старше 6	С исследованием низкого методического уровня с высокой вероятностью

	е исследование	60 плацебо). Первую группу составили 110 детей, получавших Кагоцел, а вторую группу — 110 детей, которые получали плацебо. В группе, получавшей Кагоцел, было 30 детей в возрасте от 3 до 5 лет, 20 в возрасте 5–6 лет, 43 в возрасте от 6 до 8 лет, от 9 до 11 лет — 15 и от 12 до 14 лет — 2 пациента. В группе получавших плацебо было 33 ребенка в возрасте от 3 до 5 лет, 17 в возрасте 5–6 лет, 32 в возрасте от 6 до 8 лет и 28 детей в возрасте 9–11 лет. Пациенты, включенные в исследование, получали Кагоцел или плацебо 7-дневными циклами: первые 2 дня по 1 таблетке 1 раз в день, 5 дней перерыв, затем цикл повторяли. Длительность профилактического курса в нашем исследовании составила 4 недели, суммарная доза препарата на одного пациента — 8 таблеток.	и длительности повторных инфекций дыхательных путей, определения индекса $I = P2/P1$ и коэффициента $E = (P2 - P1) : P2$ профилактической эффективности, где $P1$ — частота заболеваемости в группе детей, получавших Кагоцел®, $P2$ — частота заболеваемости в контрольной группе, получающей плацебо	лет, получавших Кагоцел, за время наблюдения болели ОРВИ 11 (9,2%) детей, из них легкая форма была у 6 (5%), среднетяжелая — у 5 (4,2%) детей. В группе детей от 3 до 6 лет, получавших плацебо, ОРВИ регистрировалась у 49 (49%) детей, из них по одному эпизоду у 42 (42%) детей и у 7 (7%) детей в виде двух и более эпизодов болезни. Всего 66 случаев болезни (из них 22 осложненных бактериальной инфекцией). Легкая форма была в 44 случаях болезни, а среднетяжелая — в 22. В группе детей старше 6 лет, получавших плацебо, ОРВИ регистрировалась у 26 (21,6%) детей, из них у 5 (4,1%) детей в виде двух эпизодов болезни (у 3 детей — осложненных бактериальной инфекцией). Всего 31 случай болезни. Легкая форма была в 7 случаях болезни, а среднетяжелая — в 24.	систематической ошибки Процедура рандомизации не прописана, непонятно, одинарное или двойное ослепление было, небольшие выборки, не доказана несущественность первоначальных различий в группах сравнения, не доказана статистическая значимость различий после вмешательства.
69	Слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование	60 детей в возрасте от 6 до 13 лет, у которых на момент поступления были клинические признаки острой респираторной вирусной инфекции в форме стенозирующего ларинготрахеита со стенозом гортани 1	Клиническая эффективность препарата оценивалась на основании частоты, длительности основных симптомов болезни и динамики лабораторных исследований, при этом учитывались:	У больных, получавших Кагоцел, симптомы интоксикации и лихорадки купировались к 5 дню терапии у 28 (93,4%) больных, продолжительность лихорадки в этой группе составила в среднем, $1,8 \pm 0,8$, а интоксикации — $0,8 \pm 1,46$ дней, $p < 0,05$. У получавших плацебо, симптомы интоксикации	С-исследование низкого методического уровня с высокой вероятностью систематической ошибки Процедура рандомизации не прописана,

		<p>степени — 50, 2 степени — 8 детей; 2 детей — ларингит без признаков стеноза и 3 — со стенозом гортани и признаками бронхообструкции. Пациенты были распределены по случайному признаку на 2 группы: основная (группа 1) и сравнения (группа 2), по 30 детей в каждой. Дети в группах были сопоставимы по возрасту, полу и клиническим проявлениям ОРВИ.</p>	<p>сроки нормализации температуры и исчезновение симптомов токсикоза (интоксикации); сроки обратного развития катаральных симптомов; возникновение осложнений в процессе лечения; динамика показателей интерферонового статуса, клинических анализов крови, мочи и биохимических тестов</p>	<p>сохранялись до 5 дня терапии у 10% больных, при средней их продолжительности до 2,7±1,38, а лихорадки — до 3,5±0,7 дней ($p < 0,05$). Симптомы фаринготонзиллита исчезали к 7 дню у 75% больных, при средней их продолжительности 4,2±1,8 дня; у получавших плацебо сохранялись на 7 день терапии у 40% больных и купировались, в среднем, спустя 6,9±0,9 дней ($p < 0,05$). Симптомы стеноза гортани у получавших Кагоцел купировались ко 2 дню терапии у 100% больных, при средней продолжительности 1,1±0,06 дня, а на фоне плацебо на 2 день сохранялись у 10%, при средней продолжительности 1,3±0,1 дня. Симптомы ларингита исчезали достоверно быстрее у детей, получавших Кагоцел, в среднем, спустя 1,4±0,8 дня, в сравнении с получавшими плацебо у которых таковые купировались в среднем к 3,8±0,6 дню ($p < 0,05$). Симптомы ринита исчезали быстрее в группе детей, получавших Кагоцел, что в среднем составляло 3,5±0,3 дней, а у получавших плацебо — 4,6±0,6 дней. Достоверно различался темп появления продуктивного влажного кашля с отхождением мокроты. У больных на фоне приема Кагоцела исчезновение сухого кашля наступало в 2 раза быстрее, в сравнении с получавшими плацебо, что составило 1,2±0,6 дня против 2,4±0,5 дня соответственно, $p < 0,00$.</p>	<p>не двойное ослепление, небольшие выборки, не доказана несущественность первоначальных различий в группах сравнения.</p>
70	Слепые, рандомизированные,				С - исследование низкого

	плацебо-контролируемые клинические исследования				методического уровня с высокой вероятностью систематической ошибки Публикация не может считаться независимым исследованием, так как является дублем исследования из публикации [67]
--	---	--	--	--	--

Анализ клинических исследований эффективности кагоцела при лечении и профилактике гриппа у детей.

Номер источника	Характеристика исследования	Число включенных участников	Оцениваемые параметры	Результаты исследований	Уровень методического качества исследований
68	Слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование	60 больных с преимущественно гриппом в возрасте от 2 до 6 лет включительно. Больные поступали в клинику на 1—3-ий день от начала заболевания, при этом 41,6% больных были госпитализированы в первый день болезни, 43,4% — на второй день и 15% — на третий день от начала заболевания. В испытываемой группе средний возраст пациентов составил 3 года 6 месяцев, в группе сравнения — 4 года 1 месяц. Существенных различий в возрастной структуре больных в наблюдавшихся группах не установлено. Наиболее многочисленной была группа детей в возрасте от 2-х до 3-х лет: в испытываемой группе дети этого возраста составили 60%, а в группе сравнения — 46% ($p > 0,05$)	Длительность в днях симптомов ОРВИ\гриппа	Длительность в днях симптомов в группе кагоцела в сравнении с группой плацебо лихорадка $1,9+/-0,24$ vs $2,83+/-0,34$, вялость $1,6+/-0,29$ vs $2,45+/-0,30$, кашель $4,1+/-0,49$ vs $5,79+/-0,54$, гиперемия ротоглотки $4,0+/-0,43$ vs $5,44+/-0,52$, стеноз гортани 1 степени $1,56+/-0,27$ vs $2,39+/-0,29$ (отличия значимы с $p < 0,05$)	С исследованием низкого методического уровня с высокой вероятностью систематической ошибки Процедура рандомизации не прописана, непонятно, одинарное или двойное ослепление было, небольшие выборки, не доказана несущественность первоначальных различий в группах сравнения.

Анализ места медицинской технологии в российской и зарубежной медицине показал, что сополимер карбоксиметилцеллюлозы с госсиполом не одобрен для использования в США и ЕС, и не рекомендуется ни в одном из авторитетных источников клинических рекомендаций. Однако кагоцел

есть в реестре лекарственных средств и стандартах оказания помощи, причем в 2-х из них не по показаниям из инструкции.

7.1.5 Анализ числа и качества исследований, в которых изучалось применение препарата кагоцел

Лечение или профилактика ОРВИ препаратом кагоцел у взрослых

Нами было обнаружено 8 клинических исследований по применению кагоцела для лечения или профилактики ОРВИ у взрослых.

Анализ публикаций по безопасности препарата кагоцел показал, что у препарата отмечена низкая частота побочных эффектов. Анализ публикаций по эффективности препарата кагоцел при ОРВИ у взрослых показал, что ни одно из исследований не может считаться качественным и с достоверными результатами. Из 8 исследований 3 проведены незаконно (с нарушением действующего на момент проведения законодательства относительно возможных групп испытуемых - военнослужащие и недееспособные), 1 исследование является незаконченным неинтервенционным, 1 из статей является её дублем фактическим. Из оставшихся 3-х исследований 1 недопустимо низкого качества по профилактике ОРВИ в РЖД, 2 оставшихся исследования так не отвечают даже уровню доказательности Б.

На основании проведенного анализа не представляется возможным сделать вывод об эффективности кагоцела для лечения или профилактики ОРВИ у взрослых из-за низкого методического качества исследований и недостаточного размера выборок.

Лечение или профилактика гриппа препаратом кагоцел у взрослых

Нами было обнаружено 2 клинических исследований по применению кагоцела для лечения или профилактики гриппа у взрослых.

Анализ публикаций по безопасности препарата кагоцел показал, что у препарата отмечена низкая частота побочных эффектов. Анализ публикаций по эффективности препарата кагоцел при гриппе у взрослых показал, что оба исследования не могут считаться качественными и с достоверными результатами. У обоих исследований временные точки сравнения подобраны искусственно, чтобы продемонстрировать достоверность различий на малых выборках, при этом нет накопительного итога клинических изменений, как того требуют данные исследования. На основании проведенного анализа не представляется возможным сделать вывод об эффективности кагоцела для лечения или профилактики гриппа у взрослых из-за малого количества работ, низкого методического качества данных исследований и недостаточного размера выборок.

Лечение или профилактика герпеса препаратом кагоцел у взрослых

Нами было обнаружено 7 клинических исследований по применению кагоцела для лечения или профилактики герпеса у взрослых.

Анализ публикаций по безопасности препарата кагоцел показал, что у препарата отмечена низкая частота побочных эффектов. Анализ публикаций по эффективности препарата кагоцел при гриппе у взрослых показал, что из обнаруженных 7 исследований 1 исследовало эффективность кагоцела при герпетических увеитах, 2 при герпетических стоматитах, 2 при генитальном герпесе и 2 при смешанной выборке лабиального+генитального герпеса. При этом все исследования относятся к исследованиям с низким качеством из-за проблем с рандомизацией, ослеплением, величиной выборок и доказательством статистической значимости различий.

Поэтому на основании проведенного анализа не представляется возможным сделать вывод об эффективности кагоцела для лечения или профилактики любой разновидности герпетической патологии у взрослых из-за малого количества работ, низкого методического качества исследований и недостаточного размера выборок.

Лечение или профилактика гриппа препаратом кагоцел у детей.

Анализ источников показал наличие 1 клинического исследования с малым размером выборки и неудовлетворительным качеством, не позволяющего сделать вывод об эффективности препарата кагоцел для лечения или профилактики гриппа у детей

Лечение или профилактика ОРВИ препаратом кагоцел у детей.

Анализ источников показал наличие 8 статей с результатами клинических исследований у детей, из которых 3 статьи являются дублями друг-друга, 2 других так же являются дублями друг друга, из 3-х оставшихся 2 так же являются взаимными дублями. Т.е. на самом деле существует всего 4 отдельных клинических исследования, 3 из которых исследуют эффективность Кагоцела при лечении ОРВИ, а 1 исследует эффективность профилактики ОРВИ, при этом каждое из них имеет недостаточную выборку и замечания к дизайну и анализу данных. Таким образом, на основании 4-х независимых клинических исследований неудовлетворительного качества и с недостаточной выборкой невозможно сделать вывод об эффективности препарата кагоцел для лечения или профилактики ОРВИ у детей.

7.1.6 Результаты оценки медицинской технологии, проведенной другими организациями

Качественных систематических исследований обнаружить не удалось. Обнаружен качественный анализ доказанности безопасности кагоцела [46], а так же несколько популярных сетевых ресурсов с несистематизированным анализом результатов исследований по кагоцелу.

7.2 Этическая характеристика применения технологии

а) Источником получения препарата является химический синтез. Аналогичным образом получается множество препаратов, одобренных к использованию Росздравнадзором (РФ), FDA (США), ЕМА (ЕС), NHS (Великобритания). Т.е. технология требует учета мер GMP, и практика такого учета уже реализована при получении аналогичных препаратов.

б) Технология не является этически неоднозначной по способу и методам использования, а также по показаниям к применению.

7.3 Социальные аспекты применения технологии

Не определены.

7.4 Правовые и организационные аспекты применения технологии

Технология не требует изменений в режиме существующей медицинской практики, так как:

- а) применяется в виде стандартных медицинских манипуляций вида таблетки,
- б) может быть введена в медицинскую практику путём включения в национальное руководство и клинические рекомендации.

в) т.к. кагоцел является зарегистрированным лекарственным средством, то отсутствуют юридические препятствия его применения в качестве лекарственного средства на территории РФ

г) т.к. кагоцел отсутствует в любых клинических рекомендациях профессиональных медицинских сообществ, и доказательная база его эффективности низка, то он не должен применяться вне рамок клинических исследований.

д) т.к. действующее вещество препарата кагоцел не является сильнодействующим или наркотическим веществом, то он не включён в список сильнодействующих и наркотических веществ и не требует особого режима назначения.

7.5 Нерешенные в ходе оценки технологии вопросы

Не определены.

Декларация отсутствия конфликта интересов

Рабочая экспертная группа в составе [REDACTED] подтверждает отсутствие конфликта интересов в отношении разработки, производства и дистрибуции препарата Кагоцел.

Использованные источники

1 Инструкция по медицинскому применению препарата Кагоцел. Изменение №4.

[Электронный ресурс:] веб сайт / Государственный реестр лекарственных средств - 2015. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/InstrImgMZ.aspx?regNr=9352&page=3> - 9.11.2015

2. J10 Грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа: описание, симптомы и лечение [Электронный ресурс:] веб сайт / РЕГИСТР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РОССИИ® РЛС® - 2015. Режим доступа: http://www.rlsnet.ru/mkb_index_id_4130.htm - 9.11.2015

3. О заболеваемости гриппом и ОРВИ [Электронный ресурс:] веб сайт / Управление Роспотребнадзора по Воронежской области - 2015. Режим доступа: <http://36.rospotrebnadzor.ru/key-areas/prevention-infectious-diseases/statistics/15357> - 9.11.2015

4. Запись о регистрации препарата Кагоцел в базе данных ГРЛС [Электронный ресурс:] веб сайт / Государственный реестр лекарственных средств - 2015. Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=9352&t= - 09.11.2015

5. Gossypol as undesirable substance in animal feed. Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain // The EFSA Journal 908, 1-55, 2008.

6. Influenza (Seasonal). Fact sheet N211. March 2014 [Электронный ресурс:] веб сайт / WHO - 2015. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/> - 9.11.2015

7. Key Facts about Influenza (Flu) & Flu Vaccine [Электронный ресурс:] веб сайт / Centers for Disease Control and Prevention - USA - 2015. Режим доступа: <http://www.cdc.gov/flu/keyfacts.htm> - 9.11.2015

8. Preventing Seasonal Flu With Vaccination. Centers for Disease Control and Prevention. [Электронный ресурс:] веб сайт / Centers for Disease Control and Prevention - USA - 2015. Режим доступа: <http://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/> - 9.11.2015.
9. ГОСТ Р 56044–2014. Оценка медицинских технологий. Общие положения [Текст]. – Введ. 2014–01–14. – М. : Стандартинформ, 2014. – IV, 111 с. : ил. ; 29 см.
10. MEDLINE®/PubMed® [Электронный ресурс:] веб сайт / U.S. National Library of Medicine - Bethesda - USA - 2006-2015. Режим доступа: <https://www.nlm.nih.gov/bsd/pmresources.html> - 9.11.2015.
11. Pubmed.gov [Электронный ресурс:] веб сайт / [National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine](#) - Bethesda - USA. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> - 9.11.2015.
12. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2015 год. Распоряжение правительства РФ от 30 декабря 2014 года № 2782 -р. - 2014.
13. Справочник лекарственных средств Формулярного комитета 2010 <http://www.rspor.ru/index.php?mod1=preparats&mod2=db1&mod3=db2> - 9.11.2015
14. "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при гриппе средней степени тяжести". Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 724н
15. "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при гриппе тяжелой степени тяжести". Приказ Минздрава России от 09.11.2012 N 842н
16. "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при гриппе средней степени тяжести". Приказ Минздрава России от 20.12.2012 N 1095н.
17. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при гриппе тяжелой степени тяжести". Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. № 1098н.
18. "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при гриппе легкой степени тяжести". Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 757н.
19. "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при хронических герпесвирусных инфекциях". Приказ Минздрава России от 09.11.2012 N 876н.

20. "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, средней степени тяжести". Приказ Минздрава России от 09.11.2012 N 764н.

21. "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при инфекции, вызванной вирусом простого герпеса (herpes simplex)". Приказ Минздрава России от 28.12.2012 N 1579н.

22. U.S. Food and Drug Administration [Электронный ресурс]: web сайт / U.S. Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services - Silver Spring, MD, USA, 2015 - Режим доступа: <http://www.fda.gov/> - 13.11.2015

23. European Medicines Agency [Электронный ресурс]: web сайт / European Medicines Agency, an agency of European Union - London, UK, 1995 - Режим доступа: <http://www.ema.europa.eu/ema/> - 13.11.2015

24. Российская Федерция. Приказы. Приказ Минздрава России от 22 апреля 2014 г. № 183н «Об утверждении перечня лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету» - Москва. - "РГ". - Федеральный выпуск №6446. - 5 августа 2014 г.

25. Клинические рекомендации Национального научного общества инфекционистов 2014г. Острые респираторно-вирусные инфекции у взрослых.

26. Клинические рекомендации Национального научного общества инфекционистов 2014 г. Грипп у взрослых.

27. Грипп у взрослых: методические рекомендации по диагностике, лечению, специфической и неспецифической профилактике. Под ред. профессора А.Г. Чучалина.// СПб - 2014. 192 с. ISBN 978-5-91542-239-0

28. "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при гриппе легкой степени тяжести". Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 757н

29. Клинические рекомендации Национального научного общества инфекционистов 2014г. Простой герпес у взрослых. - 2014

30. Клинические рекомендации (Протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса. ФГБУ НИИДИ ФМБА РОССИИ - 2015.

31. Medscape Reference [Электронный ресурс]: веб сайт / WebMD Health Professional Network - New York, USA, 1994-2015 - Режим доступа: <http://www.medscape.com/pharmacists> - 13.11.2015
32. Scott A. Harper, John S. Bradley, Janet A. Englund, Thomas M. File, Stefan Gravenstein, Frederick G. Hayden, Allison J. McGeer, Kathleen M. Neuzil, Andrew T. Pavia, Michael L. Tapper, Timothy M. Uyeki, and Richard K. Zimmerman. Seasonal Influenza in Adults and Children — Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. // IDSA Guidelines for Seasonal Influenza in Adults and Children - CID 2009:48 (15 April)
33. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 and other Influenza Viruses
34. ClinicalTrials.gov [Электронный ресурс]: веб сайт / A service of the U.S. National Institutes of Health. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/> - 13.11.2015
35. EU Clinical Trials Register. [Электронный ресурс]: веб сайт / European Medicines Agency - London - UK - 1995-2015. Режим доступа: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/about.html> - 13.11.2015
36. Реестр выданных разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов [РКИ] <http://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionReg.aspx>
37. Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. WHO Global Influenza Surveillance Network. 2011.
38. Herpes simplex virus. [Электронный ресурс:] веб сайт / WHO - 2015. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs400/en/> - 13.11.2015
39. UpToDate [Электронный ресурс]: веб сайт / UpToDate, Walters Kluwer, USA, 1992-2015 - Режим доступа: <http://www.uptodate.com/home/specialties> - 22.02.2015
40. Герпес. Научные статьи по препарату Кагоцел [Электронный ресурс:] веб сайт / Кагоцел. Официальный сайт препарата. - 2015. Режим доступа: <http://www.kagocel.ru/spec/gerpes/> - 20.11.2015
41. Грипп и другие ОРВИ . Научные статьи по препарату Кагоцел [Электронный ресурс:] веб сайт / Кагоцел. Официальный сайт препарата. - 2015. Режим доступа: <http://www.kagocel.ru/spec/orvi/> - 20.11.2015

42. ОРВИ у детей. Мнения специалистов по препарату Кагоцел [Электронный ресурс:] веб сайт / Кагоцел. Официальный сайт препарата. - 2015. Режим доступа:

http://www.kagocel.ru/spec/orvi_deti/ - 20.11.2015

43. Инструкция к препарату Кагоцел [Электронный ресурс:] веб сайт / Кагоцел. Официальный сайт препарата. - 2015. Режим доступа: http://www.kagocel.ru/about_drug/instrukciya/ - 20.11.2015

44. Меркулова Л. Н. и др. Терапевтическая эффективность Кагоцела при лечении больных неосложненным гриппом и гриппом, осложненным ангиной // Клиническая фармакология и терапия. – 2002. – Т. 11. – №. 5. – С. 21-23.

45. Рыбалкин С.П., Ковалева Е.В., Гуськова Т.А., Савинова Т.Б. Экспериментальная оценка влияния препарата Кагоцел на генеративную функцию животных // Токсикологический вестник. - 2013. - №2. - с.33-38.

46. Ушкалова Е. лидера продаж безрецептурных препаратов и проблемы их безопасности // Врач. - 2014. - №9. - с.2-8.

47. Кагоцел [Электронный ресурс:] веб сайт / Правда о гриппе. Проект фонда “Дети мира”. - 2015. Режим доступа: <http://pravdaogrippe.ru/pills/kagocel-2/> - 20.11.2015

48. Машкова С.А. Терапевтическая эффективность нового индуктора интерферона кагоцела и циклоферона при неосложненном гриппе и остром тонзиллите, протекающем на фоне острых респираторных вирусных заболеваний. Автореферат дисс. на соискание звания к.м.н. // Москва. - 2004. <http://medical-diss.com/medicina/terapevticheskaya-effektivnost-novogo-induktora-interferona-kagotsela-i-tsikloferona-pri-neoslozhnyonnom-grippe-i-ostrom->

49. Садовский В. И., Черныш А. В. Опыт лечения вирусных инфекций верхних дыхательных путей // Оториноларингология. Восточная Европа. - 2013. - № 3 (12). - с.182-186.

50. Ситников И.Г. и др. Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике: результаты промежуточного анализа неинтервенционного, открытого, проспективного, наблюдательного исследования [Текст] / И. Г. Ситников [и др.] // Лечащий врач. - 2015. - № 9. - С. 95-99.

51. Еганян Г. и др. Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике [Текст] / Г. Еганян [и др.] // Врач. - 2014. - №12. - С.1-2.

52. Сергеева Э.М., Нестеренко В.Г., Суслов А.П., Алпаев Д.В. Профилактика гриппа и других ОРВИ у лиц операторских профессий – сотрудников ОАО «РЖД» //

ЖЕЛЕЗНОДОРОЖНАЯ МЕДИЦИНА И ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ БИОРИТМОЛОГИЯ. - 2011. - Т. 19. - С.48-54.

53. Максакова В.Л., Васильева И.А., Ерофеева М.К. Применение препарата «Кагоцел» для лечения и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций // Медлайн экспресс. - 2009. - №1(201) - С.42-46.

54. Синопальников А. И., Зайцев А. А., Токмачев Е. В. Профилактика острых респираторных вирусных инфекций в организованном коллективе //Военно-медицинский журнал. – 2009. – №. 10. – С. 31-37.

55. Лыткина И. Н. Применение индукторов интерферонов в профилактике гриппа и острых респираторных вирусных инфекций //Лечащий врач. – 2006. – Т. 9. – С. 88-89.

56. Оспельникова Т.П. и др. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА КАГОЦЕЛ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ ГЕНИТАЛЬНОМ ГЕРПЕСЕ // Медлайн экспресс. - 2006. - №2-3(186) - С.39-41.

57. Долгих Т. И. и др. Эффективность и переносимость препарата кагоцел при лечении герпетической инфекции. // Медлайн экспресс. – 2007. - №2(191). - С.34-36.

58. Долгих Т. И., Минакова Е. Ю., Запарий Н. С. Клинико-иммунологическая оценка эффективности применения кагоцела при лечении пациентов с рецидивирующей герпетической инфекцией //Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2010. – №. 1. – С. 15-18.

59. Лукиных Л. М., Толмачева С. М., Спиридонова С. А. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕРПЕТИЧЕСКОГО СТОМАТИТА ПРОТИВОВИРУСНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ «ФАМВИР» И «КАГОЦЕЛ» //МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ. – 2012. – №. 5 (24).

60. Мавров Г. И., Чинов Г. П., Нагорный А. Е. Эффективность лечения больных генитальным герпесом с применением индуктора эндогенных интерферонов Кагоцела //Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2007. – №. S1. – С. 30-32.

61. СУРОВ А.В., ЛЕБЕДЕВ О.И., МОЛЧАНОВА Е.В. НОВЫЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ В ТЕРАПИИ УВЕИТОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ГЕРПЕС-ВИРУСАМИ // РМЖ. Клиническая офтальмология. - 2009. - №1(10). - С.2-4.

62. ЛУКИНЫХ Л. М., СПИРИДОНОВА С. А., ТОЛМАЧЕВА С. М. КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ГЕРПЕТИЧЕСКОГО СТОМАТИТА //Современные технологии в медицине. – 2013. – Т. 5. – №. 1.

63. Харламова Ф. С. и др. Клиническая эффективность препарата Кагоцел® при гриппе и ОРВИ у детей с 2 до 6 лет //Детские инфекции. – 2010. – Т. 9. – №. 4. – С. 34-41.
64. ХАРЛАМОВА Ф. С. и др. Клиническая и профилактическая эффективность индуктора интерферона при ОРВИ у детей младшего дошкольного возраста //Педиатрическая фармакология. – 2012. – Т. 9. – №. 1.
65. Харламова Ф.С. и др. Возможности применения противовирусного препарата Кагоцел для профилактики и лечения гриппа и других острых респираторных инфекций у часто болеющих детей дошкольного возраста // Эпидемиология и инфекции. - 2012. - №1. - С.32-40.
- 66.ХАРЛАМОВА Ф. С. и др. Возможности применения противовирусного препарата Кагоцел® для профилактики и лечения гриппа и других острых респираторных инфекций у часто болеющих детей дошкольного возраста // Эпидемиология и инфекции. - 2012. - №1. - С.32-40.
67. Знаменская А. А. и др. Профилактика гриппа и ОРВИ у детей //Лечащий врач. – 2011. – №. 6. – С. 10-12.
68. Вартамян Р. В., Сергеева Э. М., Чешик С. Г. Оценка терапевтической эффективности препарата Кагоцел® у детей младшего и дошкольного возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями // Детские инфекции. - 2011. - №1. - С.36-41.
69. Харламова Ф. С. и др. Клиническая эффективность Кагоцела при ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеитом у детей //Детские инфекции. – 2008. – Т. 4. – С. 28-35.
70. Харламова Ф. С. и др. Профилактическая эффективность кагоцела при острых респираторных заболеваниях у детей //Детские инфекции. – 2009. – №. 4.