

Возможности этиотропной терапии при гриппе и ОРВИ с учётом срока госпитализации больных в стационар и риска развития вторичных осложнений

*В. К. ВЕРЕВЩИКОВ¹, Е. К. ШЕМЯКИНА², А. У. САБИТОВ¹, Ю. Б. ХАМАНОВА¹

¹ Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург

² Городская клиническая больница № 40, Екатеринбург

The Possibilities of Etiotropic Therapy for Influenza and ARVI, Taking into Account the Period of Hospitalization and the Risk of Developing Secondary Complications

*V. K. VEREVSHCHIKOV¹, E. K. SHEMYAKINA², A. U. SABITOV¹, YU. B. KHAMANOVA¹

¹ Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg

² City Clinical Hospital № 40, Yekaterinburg

В статье представлены результаты исследования клинической эффективности риамиловира (триазавиринTM) в терапии взрослых больных гриппом и ОРВИ с учётом времени обращения пациентов за медицинской помощью от начала болезни и госпитализации в инфекционный стационар. Статистически достоверно показано сокращение сроков наблюдения симптомов лихорадочно-интоксикационного и катарально-респираторного синдромов у больных гриппом и ОРВИ как в первые 24–72 ч от манифестации заболевания, так и на 2-й неделе течения инфекционного процесса. Продемонстрирована возможность применения риамиловира в профилактике развития типичных осложнений при ОРВИ.

Ключевые слова: грипп, ОРВИ, противовирусная терапия, риамиловир, триазавирин.

The article presents the results of a study of the clinical efficacy of riamylovir (triazavirinTM) in the treatment of adult patients with influenza and ARVI, taking into account the time of treatment of patients from the onset of the disease and hospitalization in an infectious hospital. A statistically significant reduction in the time of observation of the symptoms of febrile-intoxication and catarrhal-respiratory syndromes in patients with influenza and ARVI was demonstrated both in the first 24–72 hours from the onset of the disease and in the 2nd week. The possibility of using riamylovir in preventing the development of typical complications of ARVI has been shown.

Keywords: influenza, ARVI, antiviral therapy, riamylovir, triazavirin.

Введение

Действующие в настоящее время федеральные клинические рекомендации указывают на применение с этиотропной целью при гриппе противовирусных препаратов с высокой селективностью по отношению к структурным компонентам вируса [1]. Вместе с тем, как показывают результаты международной и национальной систем наблюдения за циркуляцией респираторных вирусов, на долю вирусов гриппа ежегодно приходится порядка 15–30% идентифицированных случаев, тогда как большую часть занимают вирусы не гриппозной группы [2, 3]. Следовательно, в случаях отсутствия этиологической расшифровки вида возбудителя острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) более эффективным и целесообразным представляется использование

противовирусных препаратов с универсальным механизмом подавления вирусной репликации. Учитывая, что среди респираторных вирусов преобладают РНК-геномные возбудители, одним из таких препаратов, показавших свою активность как на клеточных культурах и биологических моделях, так и в клинической практике при лечении больных, является риамиловир (триазавиринTM) [4–8]. Основным механизмом действия риамиловира считается блокада синтеза вирусной РНК и репликации геномных фрагментов за счёт влияния на фермент протеин-дисульфид-изомеразу [4]. Опубликованные данные о клинической эффективности и безопасности применения риамиловира в лечении больных гриппом и ОРВИ позволили включить его в перечень препаратов выбора при данных заболеваниях в национальные и региональные клинические рекомендации [1,9]. Кроме того, перспективными в плане последующих исследований с целью расширения показаний к применению являются данные о купирова-

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: 620102 Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189. УГМУ

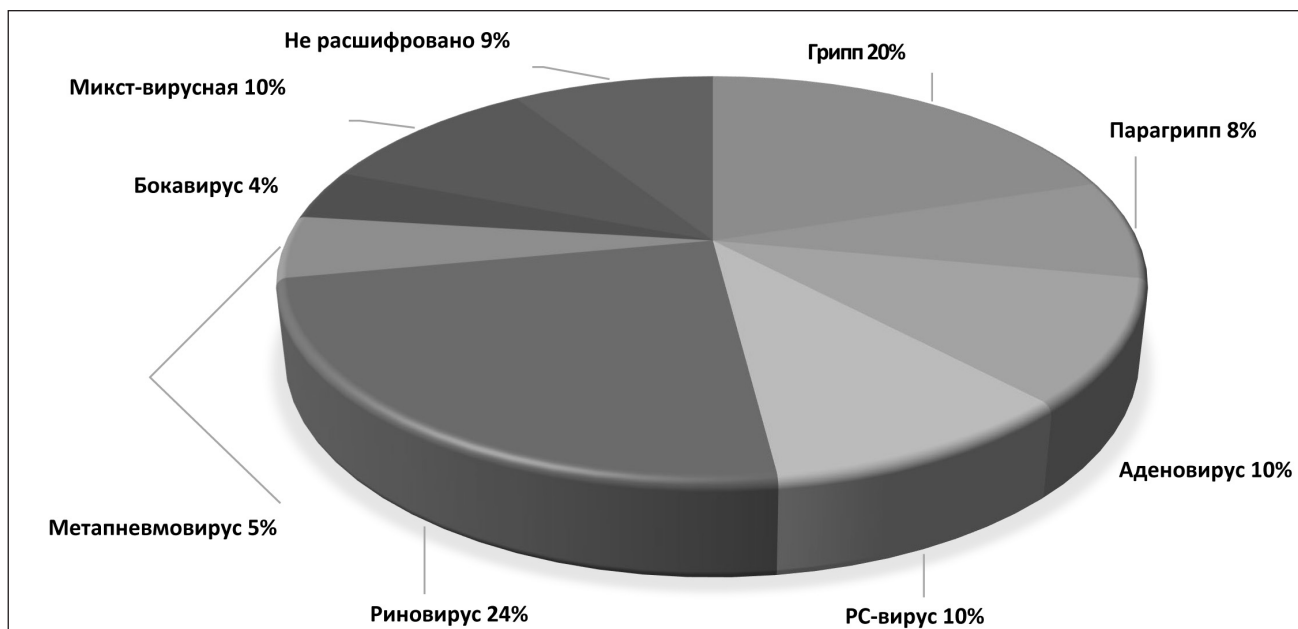


Рис. 1. Верификация диагноза гриппа и ОРВИ в исследуемой группе больных

нии основных клинических признаков и предотвращения ухудшения состояния при использовании риамиловира у больных клещевым вирусным энцефалитом [10].

Объектами нашего открытого сравнительного наблюдательного исследования стали больные гриппом и ОРВИ старше 18 лет, в том числе с отягощённым преморбидным фоном, в разные сроки обращения за медицинской помощью с момента развития начальных симптомов заболевания.

Таким образом, цель исследования — оценить клиническую эффективность и безопасность применения риамиловира (триазаваирин™) у взрослых больных с гриппом и ОРВИ, в том числе имеющих фоновую соматическую патологию, с учётом сроков госпитализации в инфекционный стационар от признаков манифестации болезни, и возможность предотвращения развития типичных осложнений заболевания.

Материал и методы

В клинике инфекционных болезней Уральского государственного медицинского университета на базе МАУ «Городская клиническая больница №40 г. Екатеринбург» проведено открытое сравнительное наблюдательное исследование клинической эффективности и безопасности применения риамиловира (триазаваирин™) у больных гриппом и ОРВИ старше 18 лет в эпидемические сезоны 2016–2017, 2017–2018 и 2018–2019 гг. В исследование включались взрослые пациенты с клиническими признаками гриппоподобного заболевания (ГПЗ): повышением температуры не ниже 37,5°C, симптомами общей интоксикации (общая слабость, головная боль, миалгии, артралгии, гиперестезии, снижение аппетита, адинамия, чувство «разбитости», озноб/потливость), катарально-респираторным синдромом (заложенность носа, затруднение носового дыхания, насморк, боль или першение в горле, сухой кашель, аускультативные изменения в лёгочных полях, тахипноэ). Лабораторная верификация диагноза проводилась методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) мазков из

носо- и ротоглотки на РНК и ДНК респираторных вирусов и иммуноферментного анализа (ИФА) крови на антитела к антигенам соответствующих вирусов, взятых при поступлении больных на стационарное лечение. Результаты выделения генетического материала возбудителей ОРВИ и иммуносерологического исследования представлены на рис. 1.

В исследование включено 250 больных (в том числе 60 с гриппом), получавших риамиловир (триазаваирин™) по 250 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней и 45 больных с ОРВИ, которым проводилась только патогенетическая и симптоматическая терапия. Больные не получали другие противовирусные и иммуноориентированные препараты, включая интерфероны и индукторы их синтеза. Возрастная характеристика больных представлена следующим образом: 18–30 лет — 20%, 31–50 лет — 39%, 51–65 лет — 13% и старше 65 лет — 28%. В соответствии с протоколом исследования отсутствовали какие-либо ограничения по срокам развития первых клинических симптомов заболевания до госпитализации: в 1-е сутки болезни поступило 10 человек, на 2-е сутки — 19 человек, на 3-и — 49 человек, на 4-е — 66 человек, на 5-е — 37 человек, на 6-е — 18 человек, на 7-е — 35 человек, на второй неделе болезни — 61 человек. Таким образом, в первые 72 ч от начала заболевания в стационар поступило 78 человек (26% от всех больных), на второй неделе болезни госпитализирован 61 человек (21%), что считаем сопоставимым количеством для проведения сравнительной оценки эффективности терапии по срокам госпитализации (минимальный–максимальный). Сроки госпитализации наблюдаемых больных в стационар с момента появления первых клинических признаков продемонстрированы в табл. 1. Среди всех включённых в исследование пациентов отмечено 66%, имеющих до госпитализации в инфекционный стационар установленную ранее фоновую соматическую патологию (сердечно-сосудистые заболевания, хронические болезни органов дыхания, сахарный диабет, ожирение, хронический вирусный гепатит, хроническая почечная недостаточность).

Эффективность терапии оценивалась по динамике наблюдения основных клинических признаков лихорадочно-интоксикационного и катарально-респираторного синдромов, безопасность метода лечения определялась по случаям развития побочных нежелательных явлений в ежедневном режиме.

Статистическая обработка результатов проводилась в пакете прикладных программ Statistica 6.0. Обработка в плане описательной статистики выполнена с определением средней ± ошиб-

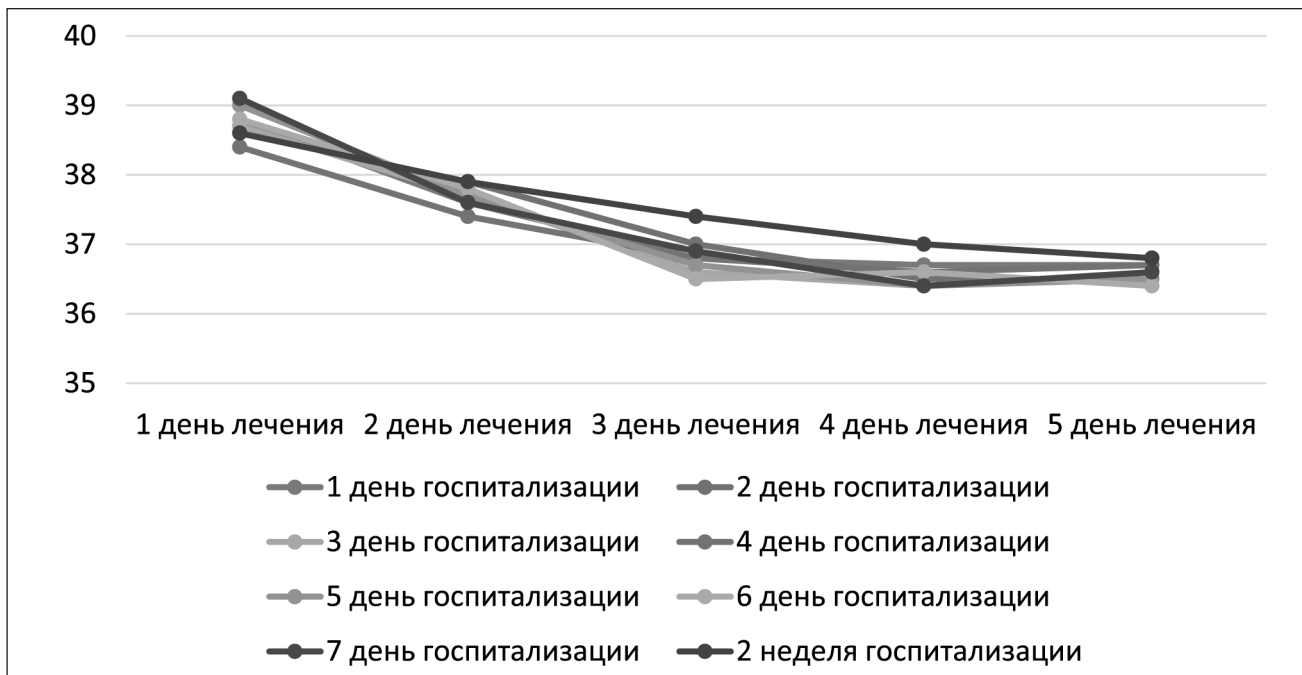


Рис. 2. Динамика температурной реакции у больных респираторными инфекциями при применении риамиловира в зависимости от сроков госпитализации в стационар

Таблица 1. Сроки госпитализации наблюдаемых больных в стационар

Срок госпитализации в стационар	При использовании риамиловира, $n=250$		При использовании патогенетической терапии при ОРВИ, $n=45$	Всего больных, имеющих фоновую соматическую патологию
	Больные гриппом, $n=60$	Больные ОРВИ, $n=190$		
В 1-е сутки	6	1	3	7
На 2-е сутки	11	2	6	10
На 3-и сутки	16	15	18	30
На 4-е сутки	12	48	6	42
На 5-е сутки	6	26	5	16
На 6-е сутки	9	5	4	13
На 7-е сутки	—	32	3	30
На 8-е и более сутки	—	61	—	48

ки средней ($M \pm m$). Для определения значимости и достоверности различий качественных признаков между группами сравнения использовался анализ таблиц сопряженности с вычислением точного критерия χ^2 по Пирсону, χ^2 с поправкой по Йетса и точного критерия Фишера. При анализе количественных признаков при сравнении двух независимых выборок применяли критерий Манна–Уитни. При сравнении двух зависимых выборок применяли критерий Вилкоксона. Критический уровень значимости принимали равным 0,05 [11].

Результаты исследования

Динамика развития клинических признаков показала преимущественно (85%) острое начало ГПЗ с повышения температуры и последующим присоединением респираторных расстройств во всех возрастных группах. У пациентов, имевших продромальные явления в виде субфебрильной температуры и незначительной общей слабости, отмечались более поздние сроки госпитализации в стационар ($p < 0,05$), что отчасти объясняется стремлением заболевших самостоятельно купировать данные клинические симптомы симптоматическими средствами терапии. Сравнительная

оценка лихорадочной реакции у больных респираторными инфекциями на фоне лечения риамиловиром приведена на рис. 2, что свидетельствует о стойкой нормализации температуры к 3-му дню терапии за исключением больных, поступивших на стационарное лечение на второй неделе болезни, у которых сохранялся субфебрилитет ($p < 0,05$). Полная нормализация температуры у больных при позднем обращении за медицинской помощью наступила к 5-му дню терапии. Продолжительность наблюдения клинических симптомов периода разгара болезни у больных респираторными инфекциями с учётом срока обращения за медицинской помощью приведена в табл. 2, 3. Таким образом, проведённое исследование показало, что использование изучаемого препарата с первого дня госпитализации позволяет эффективно купировать основные клинические признаки гриппа и ОРВИ к 5-му дню лечения независимо от длительности заболевания до старта противовирусной терапии, что подтверждает достаточность указанно-

Таблица 2. Характеристика интоксикационного синдрома у больных респираторными инфекциями при применении риамиловира

Срок госпитализации в стационар	Продолжительность клинических симптомов со дня госпитализации, дни ($M \pm m$)			
	общая слабость, адинамия, чувство «разбитости»	головная боль, миалгии, артралгии	снижение аппетита	озноб/потливость
В 1-е сутки	2,0±0,1	1,8±0,1	2,0±0,2	1,9±0,2
На 2-е сутки	2,1±0,2	2,0±0,1	2,0±0,1	2,0±0,2
На 3-и сутки	2,4±0,3	2,2±0,2	2,2±0,1	2,2±0,3
На 4-е сутки	2,8±0,3	2,3±0,1	2,4±0,1	2,1±0,3
На 5-е сутки	3,5±0,2	2,4±0,2	2,6±0,1	2,3±0,2
На 6-е сутки	3,5±0,1	2,6±0,1	3,1±0,2	2,4±0,2
На 7-е сутки	3,4±0,2	3,0±0,3	3,1±0,3	2,0±0,3
На 8-е и более сутки	3,6±0,3	3,1±0,2	3,3±0,2	2,2±0,3

Таблица 3. Характеристика катарально-респираторного синдрома у больных респираторными инфекциями при применении риамиловира

Срок госпитализации в стационар	Продолжительность клинических симптомов со дня госпитализации, дни ($M \pm m$)			
	заложенность носа, насморк	боль в горле	сухой кашель	аускультативные изменения в легких
В 1-е сутки	2,0±0,1	1,8±0,1	2,0±0,2	1,9±0,2
На 2-е сутки	2,1±0,2	2,0±0,1	2,0±0,1	2,0±0,2
На 3-и сутки	2,4±0,3	2,2±0,2	2,2±0,1	2,2±0,3
На 4-е сутки	2,8±0,3	2,3±0,1	2,4±0,1	2,1±0,3
На 5-е сутки	3,5±0,2	2,4±0,2	2,6±0,1	2,3±0,2
На 6-е сутки	3,5±0,1	2,6±0,1	3,1±0,2	2,4±0,2
На 7-е сутки	3,4±0,2	3,0±0,3	3,1±0,3	2,0±0,3
На 8-е и более сутки	3,6±0,3	3,1±0,2	3,3±0,2	2,2±0,3

го срока продолжительности этиотропной химиотерапии в соответствии с рекомендациями в инструкции по применению [12] и целесообразность проведения подобного лечения даже при позднем обращении больных за специализированной медицинской помощью. Нежелательных побочных явлений при использовании риамиловира у наблюдаемых больных не зарегистрировано.

При сравнении частоты развития вторичных осложнений отмечено, что у больных, получавших только патогенетическую терапию, они сформировались у 20 из 45 человек (44,4%); в группе пациентов, принимавших риамилон, отмечено только 3 случая (1,2%) пневмонии, причём это были больные аденовирусной инфекцией, поступившие в стационар на 2-й неделе болезни ($p < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Грипп у взрослых. Федеральные клинические рекомендации под ред. Международной ассоциации специалистов в области инфекций (МАСОИ). — М.: 2017. — 84 с. / Gripp u vzroslykh Federalnye klinicheskie rekomendatsii pod red Mezhdunarodnoy assotsiatsii spetsialistov v oblasti infektsiy MASOI M.: 2017; 84/ [in Russian]
2. https://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/latest_update_GIP_surveillance/en/ [электронный доступ]
3. http://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/situation_on_a_flu [электронный доступ]
4. Триазавирин — противовирусный препарат нового поколения. Под ред. О.Н.Чупахина, О.И.Киселева. Екатеринбург. — 2016. — 254 с. / Triazavirin protivovirusnyy preparat novogo pokoleniya Pod red O.N.Chupakhina, O.I.Kiseleva. Ekaterinburg, 2016; 254. [in Russian]
5. Фальинскова И.Н. и др. Оценка эффективности комбинации риамиловира и осельтамивира на модели экспериментальной гриппозной инфекции мышей. Антибиотики и химиотер. — 2017. — Т. 62. — № 11—12. — С. 21—28. / Falynskova I. N. i dr. Otsenka effektivnosti kombinatsii riamilovira i oseltamivira na modeli eksperimentalnoy grippoznoy infektsii myshey Antibiotiki i khimioter 2017; 62: 11: 12: 21—28. [in Russian]
6. Сологуб Т.В. и др. Сравнительная эффективность и безопасность применения противовирусных препаратов в терапии больных гриппом. Инфекционные болезни. — 2017. — Т. 15. — №3. — С. 25—32. / Sologub T.V. i dr. Sravnitel'naya effektivnost' i bezopasnost' primeniya protivovirusnykh preparatov v terapii bol'nykh grippom. Infektsionnye bolezni. — 2017. — Т. 15. — №3. — С. 25—32. / Sologub T.V. i dr. Sravnitel'naya effektivnost' i bezopasnost'

Выводы

1. Применение риамиловира (триазавирин™) позволило добиться быстрой положительной динамики по купированию лихорадочно-интоксикационного и катарально-респираторного синдромов независимо от срока обращения больных за медицинской помощью с момента начала заболевания.

2. Использование риамиловира безопасно у взрослых больных острыми респираторными инфекциями, в том числе имеющих фоновую соматическую патологию.

3. Применение риамиловира способствует предотвращению развития вторичных осложнений у больных гриппом и достоверно снижает риск формирования осложнений при других ОРВИ.

primeniya protivovirusnykh preparatov v terapii bol'nykh grippom. Infektsionnye bolezni 2017; 15: 3: 25—32. [in Russian]

7. Тихонова Е.П. и др. Изучение эффективности противовирусных препаратов (умифеновира, триазавирина) в отношении острых респираторных инфекций. Казанский медицинский журнал. — 2018. — Т. 99. — № 2. — С. 215—223. / Tikhonova E.P. i dr. Izuchenie effektivnosti protivovirusnykh preparatov (umifenovira, triazavirina) v otnoshenii ostrykh respiratornykh infektsiy. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal 2018; 99: 2: 215—223. [in Russian]
8. Ратникова Л.И. Применение нового отечественного противовирусного препарата в этиотропной терапии гриппа. Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2018. — Т. 81. — №3. — С. 24—28. / Ratnikova L.I. Primenenie novogo otechestvennogo protivovirusnogo preparata v etiotropnoy terapii grippa. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2018; 81: 3: 24—28. [in Russian]
9. Приказ Министерства здравоохранения Свердловской области №1545-п от 06.09.2018 г. — 14 с. / Prikaz Ministerstva zdravoookhraneniya Sverdlovskoy oblasti №1545-p ot 06.09.2018 g. — 14 s. [in Russian]
10. Тихонова Е.П. и др. О возможности применения триазавирина в комплексном лечении клещевого вирусного энцефалита у взрослых. Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2018. — Т. 81. — №9. — С. 21—25. / Tikhonova E.P. i dr. O vozmozhnosti primeniya triazavirina v kompleksnom lechenii kleshchevogo virusnogo entsefalita u vzroslykh. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya 2018; 81: 9: 21—25. [in Russian]

11. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: 2000. — 312 с. / *Rebrova O.Yu.* Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA. M.: 2000; 312 s. [in Russian]
12. Триазавирин: инструкция по применению. Регистрационный номер ЛП -002604. / Triazavirin: instruktsiya po primeneniyu. Registratsionnyy nomer LP -002604. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Веревищikov Владислав Константинович — к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», Екатеринбург

Шемякина Евгения Константиновна — заведующая инфекционным отделением №1 МАУ «Городская клиническая больница №40», Екатеринбург

Сабитов Алебай Усманович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», Екатеринбург

Хаманова Юлия Борисовна — д. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», Екатеринбург