

# Современная этиотропная терапия гриппа и ОРВИ у взрослых больных с отягощённой преморбидной патологией

\*В. К. ВЕРЕВЩИКОВ<sup>1</sup>, Е. К. ШЕМЯКИНА<sup>2</sup>, А. У. САБИТОВ<sup>1</sup>, Н. А. БАЦКАЛЕВИЧ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург

<sup>2</sup> Городская клиническая больница №40, Екатеринбург

## Modern Etiotropic Therapy of Influenza and ARVI in Adult Patients with Premorbid Pathology

\*V. K. VEREVSHCHIKOV<sup>1</sup>, E. K. SHEMYAKINA<sup>2</sup>, A. U. SABITOV<sup>1</sup>, N. A. BATSKALEVICH<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ekaterinburg

<sup>2</sup> City Clinical Hospital No.40, Ekaterinburg

Проведено открытое сравнительное наблюдательное исследование клинической эффективности и безопасности применения риамиловира (триазавирин™) у больных гриппом и ОРВИ старше 18 лет в эпидемические сезоны 2016—2017 и 2017—2018 гг. Продемонстрирована клиническая эффективность и безопасность риамиловира (триазавирин™) в группах больных гриппом и ОРВИ. Применение риамиловира (триазавирин™) позволило добиться быстрой положительной динамики по купированию лихорадочно-нитоксикационного и катарально-респираторного синдромов, было одинаково эффективно и при поздних сроках обращения больных за медицинской помощью.

**Ключевые слова:** грипп, ОРВИ, больные с отягощённой преморбидной патологией, риамилловир (триазавирин™).

An open comparative observational study of the clinical efficacy and safety of riamilovir (Triazavirin™) in patients over age 18 with influenza and acute respiratory viral infections (ARVIs) was conducted during the epidemic seasons of 2016—2017 and 2017—2018. Clinical efficacy and safety of riamilovir (Triazavirin™) in groups of patients with influenza and ARVI was demonstrated. The use of riamilovir (Triazavirin™) allowed to achieve a rapid positive dynamics in the management of febrile-intoxication and catarrhal-respiratory syndromes; it was equally effective in patients who did not immediately seek professional help.

**Keywords:** influenza, acute respiratory viral infection, ARVI, patients with premorbid pathology, riamilovir (Triazavirin™).

## Введение

Грипп и острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) традиционно занимают доминирующее место в структуре инфекционной заболеваемости и обуславливают максимальные экономические потери, связанные как с непосредственными затратами на диагностику и лечение, так и упущенный доход по причине нетрудоспособности заболевших. По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, в 2017 г. в России было суммарно зарегистрировано более 31,8 млн случаев острых инфекций верхних дыхательных путей (ОИВДП) и 51 тыс. случаев верифицированного гриппа [1]. Этиологическое разнообразие возбудителей ОИВДП, их антигенная изменчивость и развивающаяся со временем резистентность в значительной мере затрудняют адекватный выбор противомикробных препаратов для

проведения специфической терапии, что определяет постоянный поиск новых химических соединений для подавления активности микроорганизмов. Известно также, что наибольший лечебный эффект при ОРВИ достигается при раннем применении противовирусных средств, желательнее в первые 12—48 ч с момента появления клинических признаков, что в условиях реальной практики встречается не часто.

Дополнительными препятствиями для подбора стартовой этиотропной терапии является отсутствие массового использования методов лабораторной экспресс-диагностики в установлении вида возбудителя ОРВИ, позднее обращение заболевших за медицинской помощью и самолечение с использованием симптоматических жаропонижающих средств.

В серии доклинических исследований на клеточных культурах и биологических моделях было показано влияние нового противовирусного препарата риамиловира (триазавирин™) в отношении вирусов гриппа типов А и В, аденовирусов, респираторно-синцитиальных вирусов, вирусов парагрипп-

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189, e-mail: kib\_ugma@mail.ru

па, вируса краснухи, вируса клещевого вирусного энцефалита [2, 3], что позволило провести II и III фазы клинического изучения его активности у взрослых больных гриппом и др. ОРВИ, в том числе в сравнении с «эталонным» ингибитором нейраминидазы — осельтамивиром и ингибитором гемагглютинина — умифеновиром [2, 4–6]. Полученные в ходе исследований результаты свидетельствуют о клинической эффективности и безопасности применения риамиловира в лечении больных гриппом и ОРВИ и позволили включить его в перечень препаратов выбора при данных заболеваниях в национальные и региональные клинические рекомендации [7–10].

Вместе с тем, при проведении стандартных регистрационных клинических исследований (РКИ) принципиальным условием является тщательный отбор пациентов в группы сравнения. В качестве критериев включения в РКИ фигурируют ограничения по возрасту больных (до 60–65 лет), тяжесть течения заболевания (обычно — средней тяжести), отсутствие осложнений и отягощающих преморбидных состояний, сроки назначения противовирусной терапии с момента появления клинических симптомов (чаще — не позднее 72 ч).

Объектами нашего открытого сравнительного наблюдательного исследования стали как раз взрослые больные гриппом и ОРВИ с отягощённым преморбидным фоном и часто поздними сроками обращения за медицинской помощью. Таким образом, цель исследования — провести изучение клинической эффективности и безопасности применения риамиловира (триазавирин™) у больных старше 18 лет с гриппом и ОРВИ, имеющих фоновую соматическую патологию и относящихся к группам риска по развитию тяжёлых и осложнённых форм заболевания.

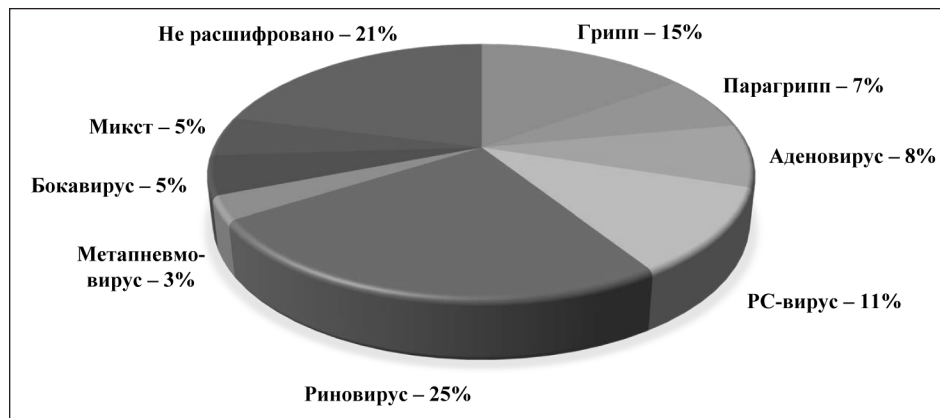


Рис. 1. Верификация диагноза гриппа и ОРВИ в исследуемой группе больных

## 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 (триазавирин™) у больных гриппом и ОРВИ старше 18 лет в эпидемические сезоны 2016–2017 и 2017–2018 гг. В исследование включались взрослые пациенты с клиническими признаками ОИВДП: повышение 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 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) мазков из носо- и ротоглотки на РНК и ДНК респираторных вирусов, взятых при поступлении больных на стационарное лечение. Результаты выделения генетического материала возбудителей ОРВИ представлены на рис. 1.

В исследование включено 160 больных (в том числе 24 — с гриппом), получавших риамиловир (триазавирин™) по 250 мг 3 раза в сутки, и 30 больных с гриппом, принимавших осельтамивир (тамифлю™) по 75 мг 2 раза в сутки, продолжительность химиотерапии составляла 5 дней. Больные не получали другие противовирусные и иммуноориентированные препараты, включая интерфероны и индукторы их синтеза. Структура фоновой соматической патологии у наблюдаемых больных представлена в табл. 1. Возрастная характеристика больных: 18–30 лет — 18%, 31–50 лет — 34%, 51–65 лет — 23% и старше 65 лет — 25%. В соответствии с протоколом исследования отсутствовали ограничения по срокам развития первых клинических симптомов заболевания до госпитализации: на 2-е сутки бо-

Таблица 1. Структура фоновой соматической патологии у наблюдаемых больных

Сопутствующая нозологическая группа/форма	Больные гриппом, n=54		Больные ОРВИ, n=136
	при применении риамиловира, n=24	при применении осельтамивира, n=30	
Сердечно-сосудистые заболевания	18	16	59
Хроническая обструктивная болезнь лёгких	10	12	42
Бронхиальная астма	5	4	8
Хронический вирусный гепатит	6	6	15
Ожирение	4	5	21
Сахарный диабет	—	—	18
Хроническая почечная недостаточность	—	—	7



Рис. 2. Динамика температурной реакции у больных гриппом

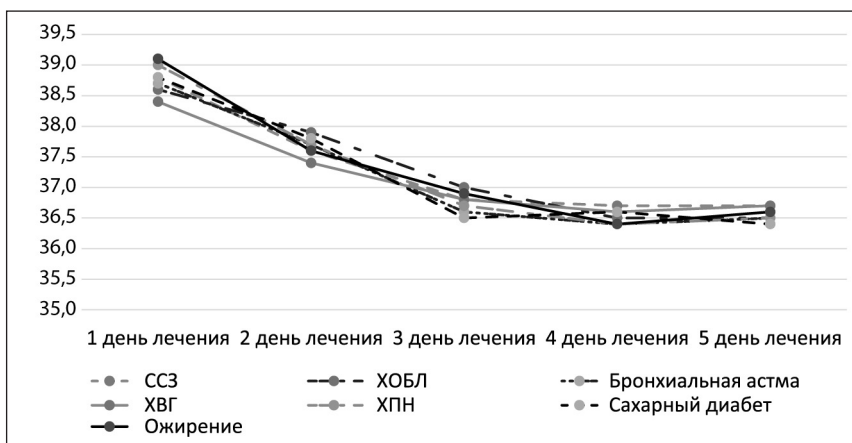


Рис. 3. Динамика температурной реакции у больных ОРВИ

лезни поступило 12 чел., на 3-и — 26 чел., на 4-е — 57 чел., на 5-е — 27 чел., на 6-е — 16 чел., на 7-е — 28 чел., на второй неделе болезни — 24 чел. Таким образом, 80% больных госпитализировано в сроки заболевания, когда эффективность противовирусной терапии заведомо считается сниженной.

Эффективность терапии оценивалась по динамике наблюдения основных клинических признаков лихорадочно-интоксикационного и катарально-респираторного синдромов в ежедневном режиме.

Статистическая обработка результатов проводилась в пакете прикладных программ Statistica 6.0. Обработка в плане описательной статистики выполнена с определением средней  $\pm$  ошибки средней ( $M \pm m$ ). Для определения значимости и достоверности различий качественных признаков между группа-

ми сравнения использовался анализ таблиц сопряженности с вычислением точного критерия  $\chi^2$  по Пирсону,  $\chi^2$  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 ( $p$ ) принимали равным 0,05 [11].

## Результаты исследований

Динамика развития клинических признаков показала преимущественно (85%) острое начало ОРВИ с повышением температуры с последующим присоединением респираторных расстройств во всех возрастных группах. Сравнительная оценка лихорадочной реакции у больных гриппом на фоне лечения риамиловиром и осельтамивиром приведена на рис. 2, что свидетельствует о стойкой нормализации температуры к 3-му дню терапии риамиловиром ( $p < 0,05$ ). В группе больных негриппозными ОРВИ отмечена схожая положительная динамика снижения изначально фебрильной температурной реакции при применении риамиловира, причём к 3-му дню лечения субфебрильный уровень наблюдался только при наличии сопутствующих в анамнезе хронических заболеваний бронхолегочной системы (ХОБЛ, бронхиальная астма).

К 4-му дню терапии стойкая нормализация температуры была достигнута у всех больных независимо от соматического фона (рис. 3). Продолжительность наблюдения клинических симптомов периода разгара болезни у больных ОРВИ приведена в табл. 2, 3. Таким образом, проведённое исследование показало, что использование изучаемого препарата с первого дня госпитализации позволяет купировать основные клинические признаки

Таблица 2. Характеристика интоксикационного синдрома у больных ОРВИ при применении риамиловира

Сопутствующая нозологическая группа	Продолжительность клинических симптомов, дни ( $M \pm m$ )			
	общая слабость, адинамия, чувство «разбитости»	головная боль, миалгии, артралгии	снижение аппетита	озноб/потливость
Сердечно-сосудистые заболевания	3,0 $\pm$ 0,1	2,1 $\pm$ 0,1	2,0 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,1
Хроническая обструктивная болезнь лёгких	3,1 $\pm$ 0,2	2,3 $\pm$ 0,1	2,1 $\pm$ 0,2	1,7 $\pm$ 0,2
Бронхиальная астма	3,0 $\pm$ 0,3	2,2 $\pm$ 0,2	2,3 $\pm$ 0,1	2,0 $\pm$ 0,3
Хронический вирусный гепатит	3,2 $\pm$ 0,3	2,3 $\pm$ 0,1	2,2 $\pm$ 0,1	1,8 $\pm$ 0,3
Ожирение	3,4 $\pm$ 0,2	2,7 $\pm$ 0,1	3,0 $\pm$ 0,1	2,5 $\pm$ 0,2
Сахарный диабет	3,3 $\pm$ 0,1	2,5 $\pm$ 0,1	3,1 $\pm$ 0,2	1,9 $\pm$ 0,2
Хроническая почечная недостаточность	3,1 $\pm$ 0,2	2,4 $\pm$ 0,3	2,5 $\pm$ 0,2	1,6 $\pm$ 0,3

**Таблица 3.** Характеристика катарально-респираторного синдрома у больных ОРВИ при применении риамиловира

Сопутствующая нозологическая группа	Продолжительность клинических симптомов, дни ( $M \pm m$ )			
	заложенность носа,	боль в горле	сухой кашель	аускультативные изменения в лёгких
	насморк			
Сердечно-сосудистые заболевания	4,5±0,2	4,6±0,2	5,2±0,3	5,5±0,3
Хроническая обструктивная болезнь лёгких	4,7±0,1	4,3±0,2	6,4±0,2	6,3±0,2
Бронхиальная астма	4,3±0,2	4,0±0,3	6,6±0,3	6,2±0,3
Хронический вирусный гепатит	4,4±0,2	3,9±0,1	5,4±0,2	5,3±0,3
Ожирение	4,6±0,1	4,1±0,2	5,9±0,2	5,0±0,2
Сахарный диабет	4,7±0,2	3,8±0,2	4,8±0,2	5,1±0,3
Хроническая почечная недостаточность	4,5±0,2	4,0±0,1	5,0±0,2	5,4±0,3

гриппа и ОРВИ к 5-му дню лечения, что соответствует рекомендациям по длительности этиотропной химиотерапии, изложенным в инструкции по применению [12]. Наиболее длительно сохраняющимся симптомом остаётся кашель, что обосновывает использование в комплексной терапии средств патогенетической направленности.

Нежелательных побочных явлений при использовании риамиловира у наблюдаемых больных не зарегистрировано.

## Выводы

1. Применение риамиловира (триазаваирин™) позволило добиться быстрой положительной динамики по купированию лихорадочно-интоксикационного и катарально-респираторного синдромов.

2. Продемонстрирована клиническая эффективность и безопасность риамиловира (триазаваирин™) в группах больных гриппом и ОРВИ, имеющих фоновую неблагоприятную соматическую патологию и относящихся к группам риска по тяжёлому и осложнённому течению болезни.

3. Применение риамиловира (триазаваирин™) одинаково эффективно при поздних сроках обращения больных за медицинской помощью.

4. Рекомендуется отнести риамиловир (триазаваирин™) к препаратам стартовой терапии взрослых больных с респираторными заболеваниями вирусной этиологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году». — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. — 2018. — 268 с. / Gosudarstvennyy doklad «O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2017 godu». М.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'nykh i blagopoluchiya cheloveka 2018; 268. [in Russian]
2. Триазаваирин — противовирусный препарат нового поколения. / Под ред. Чупахина О.Н., Киселева О.И. — Екатеринбург. — 2016. — 254 с. / Triazavirin — protivovirusnyy preparat novogo pokoleniya. / Pod red. SChupakhina O.N., Kiseleva O.I. Ekaterinburg. 2016; 254. [in Russian]
3. *Фалынькова 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 osel'tamivira na modeli eksperimental'noy grip-poznoy infektsii myshey. Antibiotiki i khimioter 2017; 62: 11—12: 21—28. [in Russian]
4. *Тихонова Е.П. и др.* Изучение эффективности противовирусных препаратов (умифеновира, триазаваирина) 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]
5. *Токин И.И. и др.* Сравнительная клинико-экономическая оценка двух альтернативных схем противовирусной терапии больных гриппом. Журнал инфектологии. — 2018. — Т. 10. — № 2. — С. 110—116. / *Tokin I.I. i dr.* Sravnitel'naya kliniko-ekonomicheskaya otsenka dvukh al'ternativnykh skhem protivovirusnoy terapii bol'nykh grippom. Zhurnal infektologii 2018; 10: 2: 110—116. [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' primeneniya protivovirusnykh preparatov v terapii bol'nykh grippom. Infektsionnye bolezni 2017; 15: 3: 25—32. [in Russian]
7. Грипп у взрослых. Федеральные клинические рекомендации под ред. Международной ассоциации специалистов в области инфекций (МАСОИ). — М.: 2017. — 84 с. / Gripp u vzroslykh. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii pod red. Mezhdunarodnoy assotsiatsii spetsialistov v oblasti infektsiy (MASOI). М.: 2017; 84. [in Russian]
8. Грипп у взрослых. Клинические рекомендации под ред. Национального научного общества инфекционистов (ННОИ). — М.: 2017. — 76 с. / Gripp u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii pod red. Natsional'nogo nauchnogo obshchestva infektsionistov (NNOI). М.: 2017; 76. [in Russian]
9. Приказ Министерства здравоохранения Свердловской области №1501-п от 01.09.2017 г. — 15 с. / Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Sverdlovskoy oblasti №1501-p ot 01.09.2017g. — 15 s. [in Russian]
10. Приказ Министерства здравоохранения Свердловской области №1545-п от 06.09.2018г. — 14 с. / Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Sverdlovskoy oblasti №1545-p ot 06.09.2018g. — 14 s. [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. М.: 2000; 312. [in Russian]
12. Триазаваирин: 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 УГМУ Минздрава России, Екатеринбург

*Шемякина Евгения Константиновна* — заведующим инфекционным отделением №1 МАУ ГКБ №40, Екатеринбург

*Сабитов Алейбай Усманович* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург

*Бацкалевич Наталия Александровна* — к.м.н., заместитель главного врача по инфекционной службе МАУ ГКБ №40, Екатеринбург