

Новый подход к этиотропной терапии ОРВИ у детей

А.У. Сабитов^{✉1}, О.П. Ковтун¹, Е.В. Эсауленко², П.В. Сорокин³

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ООО «Фармавирон», Новоуральск, Россия

Аннотация

Цель. Подтверждение эффективности и безопасности препарата риамилловир (Триазавирин®), капсулы 100 мг, у детей 12–17 лет с диагнозом острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ).

Материалы и методы. В многоцентровое исследование включены 269 пациентов с диагнозом ОРВИ (коды по МКБ-10: J00, J02, J02.9, J04, J04.0, J04.1, J04.2, J06, J06.0, J06.9), подтвержденным методом полимеразной цепной реакции, при наличии клинических проявлений. Пациентов включали в исследование после подписания одним из родителей/усыновителей и самим пациентом информированного согласия на участие в исследовании. Интервал между появлением первых симптомов заболевания и включением пациента в исследование не превышал 36 ч.

Результаты. В результате клинического исследования установлены эффективность и безопасность лечения препаратом риамилловир (Триазавирин®) больных детей в возрасте 12–17 лет с диагнозом ОРВИ. Показано снижение длительности заболевания при применении препарата риамилловир по сравнению с контрольной группой. Во время проведения исследования серьезных нежелательных явлений выявлено не было.

Заключение. В результате проведенного клинического исследования установлены высокая эффективность, безопасность и хорошая переносимость препарата риамилловир в лечении детей в возрасте 12–17 лет с диагнозом ОРВИ. Рекомендовано использование препарата риамилловир в клинической практике в качестве этиотропной терапии у детей в возрасте 12–17 лет с диагнозом ОРВИ ввиду высокой эффективности и безопасности.

Ключевые слова: ОРВИ, дети, риамилловир, этиотропная терапия

Для цитирования: Сабитов А.У., Ковтун О.П., Эсауленко Е.В., Сорокин П.В. Новый подход к этиотропной терапии ОРВИ у детей. Терапевтический архив. 2022;94(11):1278–1284. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201979

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

A new approach to etiotropic therapy ARVI in children

Alebai U. Sabitov^{✉1}, Olga P. Kovtun¹, Elena V. Esaulenko², Pavel V. Sorokin³

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³"Pharmaviron" LLC, Novouralsk, Russia

Abstract

Aim. Confirmation of the efficacy and safety of the drug riamilovir (Triazavirin®), 100 mg capsules, in children aged 12–17 years with the diagnosis of acute viral respiratory infection (ARVI).

Materials and methods. The multicenter study included 269 patients diagnosed with acute viral respiratory infection (ICD-10 code: J00, J02, J02.9, J04, J04.0, J04.1, J04.2, J06, J06.0, J06.9) in the presence of clinical manifestations and confirmation of the etiology of the disease by laboratory tests (PCR method). Patients were included in the study after one of the patient's parents/adoptive parents and the patient signed an informed consent to participate in the study. The interval between the appearance of the first symptoms of the disease and the inclusion of the patient in the study did not exceed 36 hours.

Results. As a result of a clinical study, the efficacy and safety of treatment with riamilovir (Triazavirin®) in sick children aged 12–17 years with a diagnosis of ARVI was shown. A decrease in the duration of the disease was shown when using the drug riamilovir (Triazavirin®) compared with the control group. No serious adverse events were detected during the study.

Conclusion. As a result of the conducted clinical study, the high efficacy, safety and good tolerability of the drug riamilovir in the treatment of children aged 12–17 years with a diagnosis of ARVI was established. It is recommended to use the drug riamilovir in clinical practice as an etiotropic therapy in children aged 12–17 years with a diagnosis of ARVI due to its high efficacy and safety.

Keywords: acute viral respiratory infection, ARVI, children, riamilovir, etiotropic antiviral therapy

For citation: Sabitov AU, Kovtun OP, Esaulenko EV, Sorokin PV. A new approach to etiotropic therapy ARVI in children. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(11):1278–1284. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201979

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Сабитов Алебай Усманович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО УГМУ. Тел. +7(343)214-86-69; e-mail: postdiplom@usma.ru; ORCID: 0000-0003-0858-9529

Ковтун Ольга Петровна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ректор ФГБОУ ВО УГМУ. ORCID: 0000-0002-5250-7351

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

Сорокин Павел Владимирович – канд. фарм. наук, ген. дир. ООО «Фармавирон». ORCID: 0000-0002-1477-8521

✉ **Alebai U. Sabitov.** E-mail: postdiplom@usma.ru; ORCID: 0000-0003-0858-9529

Olga P. Kovtun. ORCID: 0000-0002-5250-7351

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

Pavel V. Sorokin. ORCID: 0000-0002-1477-8521

Введение

В клинической практике существует собирательное понятие «острые респираторные вирусные инфекции» (ОРВИ), которое подразумевает ряд заболеваний преимущественно верхних дыхательных путей с проявлениями катарально-воспалительного синдрома и интоксикацией. Спектр возбудителей ОРВИ, ежегодно вызывающих эпидемии в мире в осенне-зимний период, включает РНК- и ДНК-содержащие вирусы различных семейств, чаще всего рино-, бока-, адено-, метапневмо-, коронавирусы, вирусы парагриппа, респираторно-синцитиальные вирусы. Отмечено, что некоторые рино-, адено- и энтеровирусы могут вызывать устойчивый иммунитет, являющийся типоспецифическим, что не исключает заражение другими серотипами вирусов. А в случае заражения вирусами парагриппа, респираторно-синцитиальными вирусами, коронавирусами стойкого иммунитета не образуется [1].

Доля ОРВИ в общей структуре инфекционных болезней составляет 86,5–95% в зависимости от сезона и возраста. На долю вирусных инфекций у детей приходится более 95%, бактериальных – до 3%, остальные составляют менее 1% случаев. Эпидемическую ситуацию по заболеваемости ОРВИ, включая грипп, определяют дети – более 63,2%. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире гриппом болеют каждый 3–5-й ребенок и 5–10-й взрослый [2, 3].

ОРВИ входят в 5 ведущих причин смерти в мире и представляют серьезную проблему для общественного здравоохранения стран вне зависимости от уровня экономического развития, но наиболее актуальны для развивающихся стран [4].

В настоящее время внимание медицинского сообщества сосредоточено на заболеваемости ОРВИ у детей и гриппом у взрослых, так как существует недооцененное бремя коинфицирования 2 вирусами и более, что усугубляется продолжающейся пандемией COVID-19. Кроме того, существуют различные причины, по которым многие респираторные вирусы обычно не выявляются, поэтому их можно считать игнорируемыми с диагностической и клинической точки зрения [5–7].

Порядок оказания помощи подразумевает, что ребенок с ОРВИ обычно наблюдается в амбулаторно-поликлинических условиях врачом-педиатром. Стационарное лечение (госпитализация) может потребоваться при развитии осложнений и длительной фебрильной лихорадке. Осложнения ОРВИ в большинстве случаев определяются присоединением бактериальной инфекции. Так, существует риск развития острого среднего отита на фоне течения назофарингита, особенно у детей раннего возраста, обычно на 2–5-е сутки болезни. Его частота может достигать 20–40% [8, 9]. Кроме того, респираторная инфекция может явиться триггером обострения хронических заболеваний, чаще всего бронхиальной астмы и инфекции мочевыводящих путей [1].

Заболеваемость ОРВИ наиболее высока в период с сентября по апрель, пик заболеваемости приходится на февраль и март. По состоянию на 41 нед 2022 г. (17.10.2022–23.10.2022) на территории России уровень заболеваемости населения ОРВИ и гриппом составляет 68,2 на 10 тыс. населения. В межэпидемический период по гриппу заболеваемость ОРВИ обусловлена респираторными вирусами негриппозной этиологии (риновирусами, вирусами парагриппа, аденовирусами, респираторно-синцитиальными вирусами и др.) [10].

Действующие клинические рекомендации Минздрава России по лечению гриппа и ОРВИ у взрослых подчерки-

вают важность раннего назначения этиотропной терапии вирусных инфекций и необходимости приложения усилий по поиску новых этиотропных противовирусных препаратов, направленных непосредственно на жизненный цикл вирусов, а именно тормозящих процесс размножения вируса. Одним из этиотропных противовирусных препаратов, рекомендуемых Минздравом России для лечения гриппа и ОРВИ у взрослых, является препарат риамилловир (Триазавирин®) [11, 12].

Основанием для включения препарата риамилловир в клинические рекомендации Минздрава России стали результаты многоцентровых рандомизированных сравнительных клинических исследований у пациентов старше 18 лет с диагнозами ОРВИ и гриппа, в которых были установлены высокая противовирусная эффективность, безопасность и хорошая переносимость препарата риамилловир в терапии вирусных инфекций [13–17].

Метаанализ мультицентровых рандомизированных клинических исследований, проведенный в соответствии с принципами PRISMA, показал, что применение препарата Триазавирин® (риамилловир) статистически достоверно влияет на выраженность клинических симптомов у пациентов с гриппом и ОРВИ, в связи с чем препарат может быть использован для стартовой терапии взрослых больных с респираторными заболеваниями вирусной этиологии (ОРВИ, грипп). Кроме того, терапия препаратом риамилловир имеет статистически достоверные преимущества по различным показателям по сравнению как с группой плацебо, так и с группой сравнения (осельтамивир) [18, 19].

Полученные у взрослых пациентов результаты позволили запланировать и провести многоцентровое рандомизированное двойное слепое сравнительное плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности применения препарата риамилловир (капсулы 100 мг) у детей в возрасте 12–17 лет с диагнозом ОРВИ.

Цель исследования – подтверждение эффективности и безопасности препарата риамилловир (Триазавирин®), капсулы 100 мг, у детей 12–17 лет с диагнозом ОРВИ.

Для достижения поставленной цели предполагалось решить следующие задачи:

- оценить эффективность и безопасность препарата риамилловир, капсулы 100 мг, в сравнении с плацебо в составе терапии ОРВИ у детей в возрасте 12–17 лет;
- изучить фармакокинетику препарата риамилловир, капсулы 100 мг, у детей в возрасте 12–17 лет.

Материалы и методы

В многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование включены 269 пациентов с клинически и лабораторно (методом полимеразной цепной реакции – ПЦР) подтвержденным диагнозом ОРВИ (коды по МКБ-10: J00, J02, J02.9, J04, J04.0, J04.1, J04.2, J06, J06.0, J06.9). Включение в исследование происходило после подписания одним из родителей/усыновителей и самим пациентом информированного согласия на участие в исследовании. Интервал между появлением первых симптомов заболевания и включением пациента в исследование составлял не более 36 ч. В критерии невключения были внесены наличие в анамнезе вакцинации против гриппа, SARS-CoV-2, проведенной в течение 12 мес до скрининга, а также положительный результат ПЦР на вирусы гриппа и SARS-CoV-2. Завершили исследование в соответствии с протоколом 232 пациента, в том числе 117 в группе 1 (пациенты, принимающие риамилловир) и 115 в группе 2 (пациенты, принимающие плацебо). Рандомизация осуществлялась методом конвертов.

Согласно Разрешению Минздрава России, в клиническом исследовании участвовали 9 центров, в том числе ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, ГБУЗ Пермского края «Городская детская клиническая поликлиника №5». Клиническая часть исследования проведена в период с 15.01.2022 по 26.05.2022.

Проведено проспективное сравнительное плацебо-контролируемое параллельно-управляемое адаптивное многоцентровое клиническое исследование эффективности и безопасности лекарственного препарата риамилонир с исследованием его фармакокинетики (ФК; III фаза). Для 20 пациентов, участвующих в ФК-части исследования и принимающих исследуемый препарат, исследование являлось открытым относительно терапии, рандомизированным относительно дозы 1-го приема препарата и участия в фармакокинетическом исследовании после 5 дней терапии, для остальных пациентов – двойным слепым рандомизированным (ни врач-исследователь, ни пациент не знали, какой препарат используется).

Клиническое исследование проводилось в 2 этапа с промежуточным анализом ФК и безопасности препарата между ними:

- I этап – изучение ФК и безопасности препарата на небольшом количестве пациентов, подбор схемы терапии;
- II этап – изучение эффективности и безопасности, подтверждение обоснованной схемы терапии.

Периоды исследования включали скрининг (день 0), рандомизацию (день 1-й), период терапии длительностью 5 дней, период последующего наблюдения длительностью 9 ± 1 день после завершения терапии. Общая продолжительность участия пациента в исследовании составляла не более 16 дней. Между визитами 2–4 пациенты/родители/усыновители самостоятельно заполняли дневник пациента.

На этапе I исследования 20 пациентов, участвующих в ФК-части исследования, соответствующих критериям включения при отсутствии каких-либо критериев исключения и исключения, были рандомизированы в 2 группы в соотношении 1:1:

- группа 1 (10 пациентов) – препарат риамилонир, капсулы 100 мг, 1-й прием 100 мг (1 капсула), далее терапия по схеме, соответствующей группе I (3 раза в день по 1 капсуле и 2 капсулы 1 раз на ночь в течение 5 сут);
- группа 2 (10 пациентов) – препарат риамилонир, капсулы 100 мг, 1-й прием 200 мг (2 капсулы), далее терапия по схеме, соответствующей группе I (3 раза в день по 1 капсуле и 2 капсулы 1 раз на ночь в течение 5 сут).

На II этапе исследования оставшиеся пациенты были рандомизированы в 2 группы:

- группа I – риамилонир, капсулы 100 мг, по 1 капсуле 3 раза в день и 2 капсулы на ночь (суточная доза исследуемого препарата 500 мг, курсовая 2500 мг) в течение 5 сут;
- группа II – плацебо по 1 капсуле 3 раза в день и 2 капсулы на ночь, в течение 5 сут.

Оценка эффективности проводилась на основе анализа первичных и вторичных конечных точек у пациентов с ОРВИ (с лабораторно подтвержденным методом ПЦР наличием РНК/ДНК вируса, отсутствием маркеров вируса гриппа и SARS-CoV-2), принявших хотя бы 1 раз препарат и соответствующих критериям отбора.

Первичная конечная точка представляла собой время до наступления стойкого улучшения клинических симптомов по шкале тяжести состояния при ОРВИ (менее или равно 2 баллам при условии наличия не более 1 балла для 1 симптома) при нормализации температуры (менее 37°C), под стойким улучшением подразумевается сохранение симптомов улучшения на протяжении не менее 22 ч.

Вторичные конечные точки:

- площадь под кривой «балл по шкале тяжести состояния пациента с ОРВИ – время» в течение 5 дней терапии;
- время до нормализации температуры тела от момента появления первых симптомов заболевания, измеряемое в часах (под нормализацией понимается установление температуры ниже 37°C без подъема выше данных значений в последующий период);
- время до исчезновения всех симптомов по шкале оценки тяжести состояния при ОРВИ от момента появления первых симптомов заболевания;
- доля пациентов с нормализацией температуры тела ниже 37°C к 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8-му дням от момента появления первых симптомов заболевания;
- доля пациентов с полным исчезновением всех симптомов к 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8-му дням от момента появления первых симптомов заболевания;
- средняя температура тела к 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8-му дням от момента появления первых симптомов заболевания;
- время от момента появления до исчезновения катарально-респираторного синдрома, включающего боли в горле, кашель, охриплость, чихание, насморк, заложенность носа (по шкале оценки тяжести состояния при ОРВИ), в популяции пациентов, у которых проявлялись соответствующие симптомы;
- средний балл по шкале оценки тяжести состояния при ОРВИ катарально-респираторного синдрома, включающего боли в горле, кашель, охриплость, чихание, насморк, заложенность носа, к 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8-му дням от момента появления первых симптомов заболевания;
- время от момента появления до исчезновения интоксикации: недомогание, головная боль, боли в мышцах, боли в глазных яблоках (по шкале оценки тяжести состояния при ОРВИ) в популяции пациентов, у которых проявлялись соответствующие симптомы;
- средний балл по шкале оценки тяжести состояния при ОРВИ интоксикации: недомогание, головная боль, боли в мышцах, боли в глазных яблоках к 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8-му дням от момента появления первых симптомов заболевания;
- доля пациентов с осложнениями ОРВИ, развившимися за период с 1 по 6-й и с 1 по 14-й дни от момента появления первых симптомов заболевания;
- сроки развития осложнений ОРВИ от момента появления первых симптомов заболевания;
- уровень повторного выделения антигенов вирусов ОРВИ в мазках слизистой носо/ротоглотки у пациентов (на 6 и 8-е сутки от начала терапии).

Оценка безопасности проводилась на основании анализа частоты возникновения всех нежелательных явлений, динамики лабораторных и инструментальных показателей у всех пациентов, принявших хотя бы 1 раз препарат и соответствующих критериям отбора.

Конечные точки:

- частота и выраженность нежелательных реакций (НР)/серьезных НР (СНР)/серьезных непредвиденных НР (СННР);

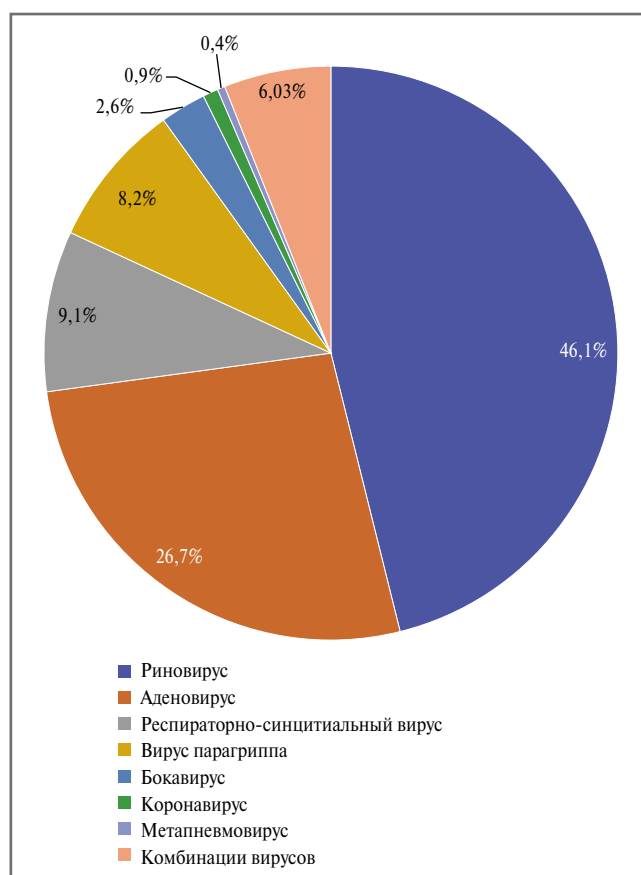


Рис. 1. Общая этиологическая структура респираторных вирусов у пациентов с ОРВИ ($n=232$) на этапе скрининга, %.

Fig. 1. Total etiological structure of respiratory viruses in patients with ARVI ($n=232$) at the screening stage, %.

- анализ НР/СНР/СННР, в том числе клинически значимых, по мнению врача-исследователя, отклонений от исходных (на дату скрининга) показателей лабораторных анализов, жизненно важных показателей.

В ходе клинического исследования определялась концентрация риамиловира в плазме крови пациентов в дискретные интервалы времени для построения фармакокинетических кривых «концентрация–время» после 1-кратного применения препарата в дозах 100 и 200 мг и после 5 дней терапии препаратом в дозе 500 мг/сут. У 10 пациентов для определения концентрации риамиловира в плазме был осуществлен забор 8 проб крови через 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5 ч после 1-го приема препарата в дозе 100 мг (1 капсула), у 10 пациентов – забор в аналогичном режиме в дозе 200 мг (2 капсулы) и у 10 пациентов через 5 дней – 11 проб крови по 3 мл через 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ч после последнего приема препарата. Также определялась концентрация риамиловира в моче 20 пациентов: перед 1-м приемом препарата (или в течение первых 2 ч после приема) и через 4–5 ч после его 1-кратного применения. Определение риамиловира в плазме крови и в моче проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии обратной фазы с детекцией вещества проточным УФ-детектором.

Пациенты могли при необходимости принимать назначенные врачом препараты для симптоматической терапии ОРВИ из списка разрешенных протоколом:

- жаропонижающие препараты (парацетамол, ибупрофен, с большим количеством воды), только при тем-

пературе выше 39°C. Интервал между приемом препаратов и оценкой симптомов (лихорадка, головная и другие боли) должен был составлять не менее 8 ч;

- деконгестанты интраназально (фенилэфрин, капли назальные, по 3–4 капли в каждый носовой ход 2 раза в сутки не более 3 дней; оксиметазолин по 1–2 капли 0,025–0,05% раствора в каждый носовой ход 2 раза в сутки или по 2–3 впрыскивания 0,05% спрея не более 7 дней; ксилометазолин, капли назальные, по 1–2 капли или спрей назальный 0,1% по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход 2 раза в сутки не более 7 дней). Между приемом препаратов и оценкой симптомов (насморк, заложенность носа, чихание) должно было пройти не менее 12 ч;
- препараты для элиминационной терапии (введение в нос физиологического раствора 2–3 раза в день). Интервал между терапией и оценкой симптомов (насморк, заложенность носа, чихание) должен был составлять не менее 8 ч;
- леденцы или пастилки, содержащие антисептики, для устранения кашля при фарингите, который связан с першением в горле. Между терапией и оценкой симптомов (кашель, охриплость) должно было пройти не менее 8 ч.

К запрещенным протоколом препаратам относились (в любой лекарственной форме):

- лекарственные препараты и биологически активные добавки с основным или побочным действием, влияющим на иммунную систему (иммуностимуляторные, иммуномодуляторные, иммунодепрессивные средства, иммуноглобулины, цитокины, ингибиторы интерлейкина, интерфероногены, глюкокортикостероиды и др.);
- патогенетические и этиотропные противовирусные лекарственные препараты (такие как имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты, ацикловир, занамивир, рибавирин, осельтамивир, римантадин, Анаферон, умифеновир, диоксотетрагидрокситетрагидронафталин, тилорон и др.);
- лекарственные препараты и биологически активные добавки, ингибирующие или индуцирующие ферменты системы цитохрома Р450 (такие как барбитураты, омепразол, циметидин, вориконазол, лансопризол и др.), а также антимикробные препараты (в том числе антибиотики), противокашлевые средства центрального действия, пероральные контрацептивы, вакцины против гриппа, ОРВИ, COVID-19 и др.

Запрещенные протоколом препараты должны быть отменены не менее чем за 30 дней до начала исследования. Запрещено также было физиотерапевтическое лечение.

Для сравнительного анализа длительности симптомов использован анализ выживаемости Каплана–Мейера. Кроме того, для статистической обработки количественных признаков использованы методы дисперсионного анализа и непараметрические методы: критерии Фридмана и Вилкоксона для сравнения каждой группы в динамике и критерии Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни для сравнения групп между собой. Для анализа качественных и ранговых признаков построены таблицы сопряженности и применен точный критерий Фишера. Статистическая обработка проведена с использованием программного обеспечения SAS 9.4.

Результаты

На этапе скрининга были выделены РНК/ДНК следующих вирусов: риновирус, аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус парагриппа, бокавирус, коронавирус HCoV-229E, метапневмовирус человека и их

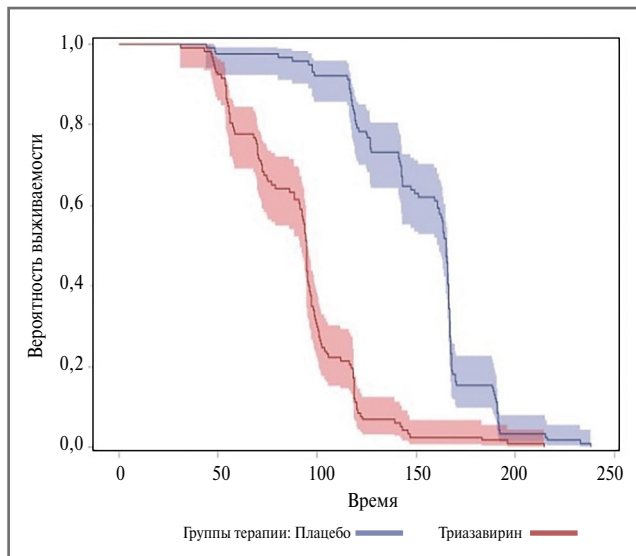


Рис. 2. Кривая анализа выживаемости Каплана–Мейера времени наступления стойкого улучшения клинических симптомов по шкале тяжести состояния при ОРВИ по группам.

Fig. 2. Kaplan–Meyer survival analysis curve of the time of onset of persistent improvement of clinical symptoms on the scale of severity of the ARVI condition by groups.

комбинации. Подробное распределение обнаруженных рисунков представлено на **рис. 1**.

К концу терапии не выявлено антигенов вирусов ОРВИ методом ПЦР.

Между этапами I и II проведен промежуточный анализ данных предварительной безопасности и ФК препарата. После получения положительных выводов промежуточного анализа, которые, по мнению независимого комитета по мониторингу данных клинического исследования, подтвердили возможность использования предложенных дозы и схемы применения препарата у детей, исследование перешло на этап II.

Анализ по первичной точке, предусмотренной протоколом, продемонстрировал, что группа I (принимающих риамиловир) статистически значимо отличалась от группы II по времени наступления стойкого улучшения клинических симптомов по шкале тяжести состояния при ОРВИ ($p < 0,0001$). Так, медианы (95% доверительный интервал – ДИ) в группе I (получавшей риамиловир) и группе II (получавшей плацебо) составили 3,9 (3,7–4,0) и 6,8 (6,6–6,9) дня, или 94,3 (89,5–95,0) и 164,3 (159,4–165,9) ч соответственно (**рис. 2**). Таким образом, гипотеза о превосходстве препарата риамиловир над плацебо была подтверждена, так как в исследовании показано снижение длительности заболевания при применении препарата риамиловир, капсулы 100 мг, по сравнению с плацебо не менее чем на 2 сут.

Относительно вторичных точек установлено, что усредненные показатели площади под кривой «балл по шкале тяжести состояния пациента с ОРВИ – время» после 5 дней терапии статистически значимо (тест Краскела–Уоллиса; $t=6,1$; $p < 0,0001$) различались между терапевтической группой (I) и группой плацебо (II).

Терапевтическая группа получавших риамиловир статистически значимо отличалась от группы получавших плацебо:

- по времени до нормализации температуры тела ($p < 0,0001$). Так, медианы (95% ДИ) в группах I и II со-

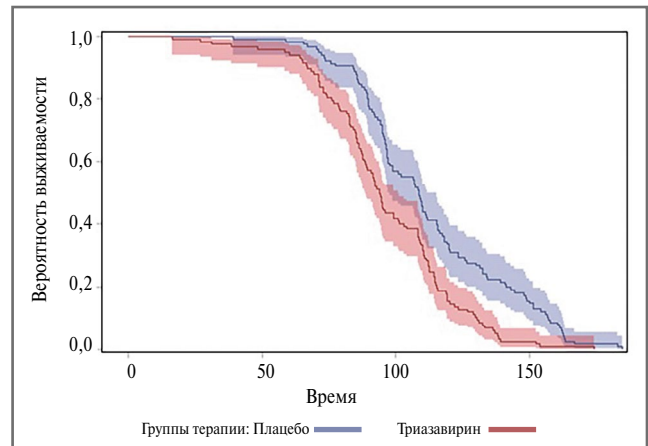


Рис. 3. Кривая анализа времени до нормализации температуры от момента начала лечения по группам.

Fig. 3. Analysis curve of time from the moment of beginning of treatment to normalization of temperature by groups.

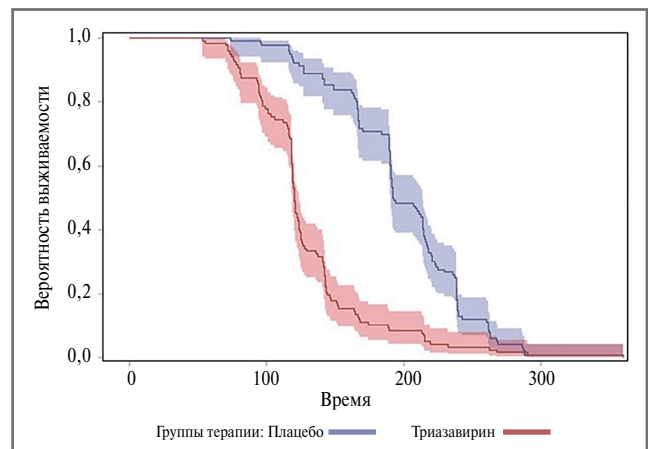


Рис. 4. Кривая анализа времени наступления полного исчезновения клинических симптомов по шкале тяжести состояния при ОРВИ по группам.

Fig. 4. The analysis curve of the time of onset of complete disappearance of clinical symptoms on the scale of severity of the ARVI condition by groups.

ставили 94,1 (88,5–100,9) и 108,7 (97,2–115,2) ч соответственно (**рис. 3**);

- времени стойкого исчезновения всех симптомов по шкале тяжести состояния при ОРВИ ($p < 0,0001$). Так, медианы (95% ДИ) в группах I и II составили 140,3 (136,5–146,1) и 220,3 (210,0–238,2) ч соответственно (**рис. 4**).

В терапевтической группе (риамиловир) наблюдалось существенное превышение доли пациентов:

- с нормализацией температуры к концу 3-го дня в группе I – 43 (36,8%) пациента по сравнению с группой II – 11 (9,6%) пациентов ($p < 0,0001$). Превосходство сохранялось к концу 5-го дня от начала терапии и достигало 90,6% (106 пациентов) в группе I в сравнении с 76,5% (88 пациентов) ($p=0,004$) в группе II;
- полным исчезновением всех симптомов к концу 3-го дня в группе I – 15 (12,8%) пациентов по сравнению с группой II – 1 (0,9%) пациент ($p=0,0003$). Превосходство сохранялось до 8-го дня.

По обобщенному показателю средней температуры тела группа получавших риамиловир статистически зна-

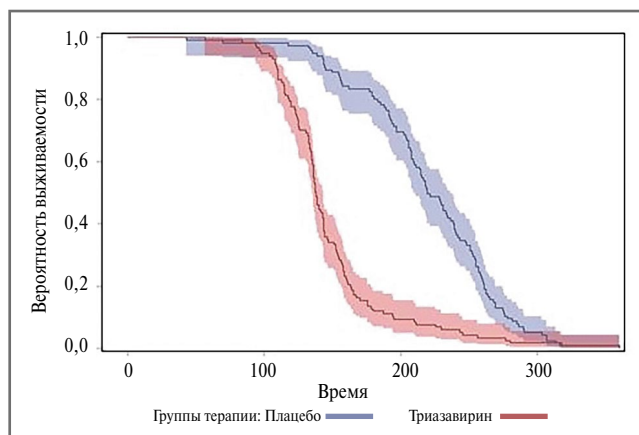


Рис. 5. Кривая анализа времени от момента появления до исчезновения катарально-респираторного синдрома.

Fig. 5. The time curve from the onset to the end of catarrhal syndrome.

чимо отличалась от группы получавших плацебо на 2, 3, и 4-е сутки терапии ($p=0,029$; $p<0,0001$ и $p=0,013$ соответственно).

Терапевтическая группа пациентов, получавших риамилловир, статистически значимо отличалась от группы пациентов, получавших плацебо, по времени наступления стойкого исчезновения катарально-респираторного синдрома по шкале тяжести состояния при ОРВИ ($p<0,0001$). Так, медианы (95% ДИ) в группах I и II составили 138,5 (135,8–143,3) и 193,6 (216,6–247,3) ч соответственно (рис. 5).

По среднему баллу оценки катарально-респираторного синдрома по шкале оценки тяжести состояния при ОРВИ группа получавших риамилловир статистически значимо отличалась от группы получавших плацебо начиная с 3-х суток терапии ($p<0,0001$).

По времени до исчезновения интоксикации по шкале оценки тяжести состояния при ОРВИ группа I статистически значимо не отличалась от группы II ($p=0,0636$). Также по среднему баллу интоксикации по шкале оценки тяжести состояния при ОРВИ группы I и II статистически значимо не различались почти на всем протяжении исследуемого периода.

В исследуемых группах отмечено статистически значимое снижение частоты выявления типированных антигенов вирусов. На 6-й день от начала терапии повторного выделения типированных антигенов вирусов ОРВИ в мазках слизистой носо/ротоглотки не наблюдалось.

В течение всего исследования не было зарегистрировано осложнений ОРВИ в наблюдаемых группах. СНР за время исследования также не наблюдалось.

Проведенное ФК-исследование показало, что после приема внутрь риамилловир быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальные концентрации были достижимы в среднем через 1 ч – $T_{max}=1,00$ [0,50; 1,13] ч после приема дозы 100 мг и 0,75 ч – $T_{max}=0,75$ [0,50; 1,00] ч после приема дозы 200 мг, варьируя в диапазоне 0,5–1,5 и 0,5–1,0 ч соответственно. Период полувыведения для дозы 100 мг составил 1,20 [0,88; 1,61] ч, для дозы 200 мг – 1,31 [1,06; 2,70] ч. Элиминация носила 2-фазный характер. Среднее время пребывания в организме молекулы лекарственного вещества составило около 2 ч – $MRT=2,06$ [1,84; 2,10] ч, при дозе 200 мг – $MRT=1,80$ [1,63; 1,95] ч.

Сравнение ФК показателей риамилловира (в дозах 100 и 200 мг) у больных ОРВИ детей 12–17 лет и здоровых взрослых (в дозе 250 мг) свидетельствует о близости ФК препарата в этих группах [20]. ФК характеризуется быстрой всасываемостью вещества (T_{max} и у детей, и у взрослых находится в диапазоне 0,5–1,5 ч), 2-фазной элиминацией (смена быстрой фазы на медленную наблюдается в промежутке 1,5–3 ч), большой индивидуальной вариабельностью. По сравнению со взрослыми у детей медиана скорости элиминации лекарственного вещества была несколько ниже, а медиана времени полувыведения несколько больше, однако статистическая достоверность этих различий не показана.

Анализ ФК препарата риамилловир у детей 12–17 лет подтверждает обоснованность предлагаемых дозы и схемы лечения ОРВИ у детей 12–17 лет: по 1 капсуле 100 мг препарата риамилловир 3 раза в день и 2 капсулы на ночь (500 мг/сут), 5 сут.

Заключение

В результате проведенного клинического исследования установлена высокая эффективность препарата риамилловир (Триазавирин®) в лечении детей в возрасте 12–17 лет с диагнозом ОРВИ. Кроме того, установлены безопасность и хорошая переносимость препарата риамилловир.

Таким образом, можно рекомендовать практическое применение этиотропного противовирусного препарата риамилловир в лечении детей в возрасте 12–17 лет с диагнозом ОРВИ ввиду высокой эффективности и безопасности. Внедрение препарата риамилловир в педиатрическую практику позволит существенно расширить арсенал эффективных этиотропных противовирусных препаратов.

Кроме того, полученные результаты позволяют рекомендовать проведение клинических исследований у более молодой аудитории пациентов (6–11 лет) с диагнозом ОРВИ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

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

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

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на анализ и публикацию медицинских данных.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал
 НР – нежелательные реакции
 ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
 ПЦР – полимеразная цепная реакция
 СННР – серьезные непредвиденные нежелательные реакции

СНР – серьезные нежелательные реакции
 ФК – фармакокинетика
 MRT – среднее время удержания препарата в организме
 T_{max} – время достижения максимальной концентрации

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ). Федеральные клинические рекомендации Министерства здравоохранения России. М., 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/25_2. Ссылка активна на 05.11.2022 [Ostraia respiratornaia virusnaia infektsiia (ORVI). Federal'nye klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniia Rossii. Moscow, 2022. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/25_2. Accessed: 05.11.2022 (in Russian)].
2. Ключников С.О. Острые респираторные заболевания у детей: учебно-методическое пособие. М., 2009 [Kliuchnikov SO. Ostrye respiratornye zabolevaniia u detei: uchebno-metodicheskoe posobie. Moscow, 2009 (in Russian)].
3. О заболеваемости гриппом и ОРВИ. Режим доступа: <http://36.rosпотреbnadzor.ru/key-areas/prevention-infectious-diseases/statistics/15357>. Ссылка активна на 18.11.2022 [O zabolevaemosti grippom i ORVI. Available at: <http://36.rosпотреbnadzor.ru/key-areas/prevention-infectious-diseases/statistics/15357>. Accessed: 18.11.2022 (in Russian)].
4. WHO. Global Health estimates. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Accessed: 18.11.2022 (in Russian)].
5. Williams BG, Gouws E, Boschi-Pinto C, et al. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *Lancet Infect Dis*. 2002;2(1):25-32. DOI:10.1016/S1473-3099(01)00170-0
6. Avendaño Carvajal L, Perret Pérez C. Epidemiology of Respiratory Infections. *Pediatric Respiratory Diseases*. Cham: Springer International Publishing, 2020. DOI:10.1007/978-3-030-26961-6_28
7. Ma X, Conrad T, Alchikh M, et al. Can we distinguish respiratory viral infections based on clinical features? A prospective pediatric cohort compared to systematic literature review. *Rev Med Virol*. 2018;28:e1997.
8. Thompson M, Vodicka TA, Blair PS, et al. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review. *BMJ*. 2013;347:f7027. DOI:10.1136/bmj.f7027
9. Pechukwu GC, Pechukwu CGA, Ubesie AC, et al. Otitis media in children: review article. *Open J Pediatr*. 2014;04(01):47-53. DOI:10.4236/ojped.2014.41006
10. Ежедневный бюллетень по гриппу и ОРВИ. ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России. Режим доступа: https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics/ Ссылка активна на 18.11.2022 [Ezhenedel'nyi biulleten' po grippu i ORVI. FGBU «NII grippa im. A.A. Smorodintseva» Minzdrava Rossii. Available at: https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics/ Accessed: 18.11.2022 (in Russian)].
11. Грипп у взрослых. Федеральные клинические рекомендации Министерства здравоохранения России. М., 2017. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/604_1. Ссылка активна на 18.11.2022 [Gripp u vzroslykh. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniia Rossii. Moscow, 2017. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/604_1. Accessed: 18.11.2022 (in Russian)].
12. Острая респираторная вирусная инфекция у взрослых. Федеральные клинические рекомендации Министерства здравоохранения России. М., 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/724_1. Ссылка активна на 18.11.2022 [Ostraia respiratornaia virusnaia infektsiia u vzroslykh. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniia Rossii. Moscow, 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/724_1. Accessed: 18.11.2022 (in Russian)].
13. Деева Э.Г., Киселев О.И., Мельникова Т.И., и др. Новый противовирусный препарат «Триазавирин». Результаты I фазы клинического исследования. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2013;18(5):20-6 [Deeva EG, Kiselev OI, Melnikova TI, et al. New antiviral drug Triazavirin. Results of phase I clinical trial. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2013;18(5):20-6 (in Russian)]. DOI:10.17816/EID40768
14. Киселев О.И., Деева Э.Г., Мельникова Т.И., и др. Новый противовирусный препарат Триазавирин. Результаты II фазы клинического исследования. *Вопросы вирусологии*. 2012;57(6):9-12 [Kiselev OI, Deyeva EG, Melnicova TI, et al. A new antiviral drug triazavirin: Results of phase II clinical trial. *Vopr Virusol*. 2012;57(6):9-12 (in Russian)].
15. Сологуб Т.В., Токин И.И., Мидикари А.С., Цветков В.В. Сравнительная эффективность и безопасность применения противовирусных препаратов в терапии больных гриппом. *Инфекционные болезни*. 2017;15(3):25-32 [Sologub TV, Tokin II, Midikari AS, Tsvetkov VV. A comparative efficacy and safety of using antiviral drugs in therapy of patients with influenza. *Infekc Bolezni*. 2017;15(3):25-32 (in Russian)]. DOI:10.20953/1729-9225-2017-3-25-32
16. Токин И.И., Зубкова Т.Г., Дроздова Ю.В., Лиознов Д.А. Опыт этиотропной терапии ОРВИ отечественным противовирусным препаратом. *Инфекционные болезни*. 2019;17(4):13-7 [Tokin II, Zubkova TG, Drozdova YuV, Lioznov DA. Experience of etiotropic therapy of acute respiratory viral infection with domestic antiviral drug. *Infectious Diseases*. 2019;17(4):13-7 (in Russian)]. DOI:10.20953/1729-9225-2019-4-13-17
17. Лиознов Д.А., Токин И.И., Зубкова Т.Г., Сорокин П.В. Практика применения отечественного противовирусного препарата в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):160-4 [Lioznov DA, Tokin II, Zubkova TG, Sorokin PV. The practice of using a domestic antiviral drug in the etiotropic therapy of acute respiratory viral infection. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(12):160-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.12.200427
18. Сабитов А.У., Ковтун О.П., Бацкалевич Н.А., и др. Метаанализ рандомизированных контролируемых клинических исследований эффективности препарата Риамиловир в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021;66(5-6):48-57 [Sabitov AU, Kovtun OP, Batskalevich NA, et al. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials of Riamilovir efficacy in etiotropic therapy of acute respiratory viral infection. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2021;66(5-6):48-57 (in Russian)]. DOI:10.37489/0235-2990-2021-66-5-6-48-57
19. Сабитов А.У., Ковтун О.П., Бацкалевич Н.А., и др. Метаанализ рандомизированных клинических исследований эффективности препарата Риамиловир в этиотропной терапии гриппа. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021;66(5-6):58-71 [Sabitov AU, Kovtun OP, Batskalevich NA, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials of Riamilovir efficacy in etiotropic therapy of influenza. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2021;66(5-6):58-71 (in Russian)]. DOI:10.24411/0235-2990-2021-66-5-6-58-71
20. Деева Э.Г., Киселев О.И., Мельникова Т.И., и др. Новый противовирусный препарат «Триазавирин». Результаты I фазы клинического исследования. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2013;18(5):20-6 [Deeva EG, Kiselev OI, Melnikova TI, et al. New antiviral drug Triazavirin. Results of phase I clinical trial. *Epidemiol Infect Dis*. 2013;18(5):20-6 (in Russian)]. DOI:10.17816/EID40768

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.11.2022



OMNIDOCTOR.RU