

Оценка клинической эффективности и безопасности применения риамиловира у лиц с острыми респираторными вирусными инфекциями при различных режимах дозирования препарата

К.В. Жданов, О.В. Мальцев, К.В. Касьяненко✉, К.В. Козлов, В.С. Сукачев, Н.И. Львов, В.В. Шарабханов, А.А. Литвинов

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Оценить клиническую эффективность и безопасность препарата риамиловир у лиц с острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) некоронавирусной (SARS-CoV-2) этиологии при различных режимах дозирования лекарственного препарата.

Материалы и методы. В исследование вошли 150 пациентов с ОРВИ в возрасте 18–27 лет: 50 пациентов получали риамиловир в режиме 250 мг 3 раза в сутки на протяжении 5 дней; 50 других пациентов получали риамиловир в режиме off label 250 мг 5 раз в сутки в течение 5 дней; и еще 50 человек получали только патогенетическое лечение.

Результаты. Применение риамиловира независимо от режима дозирования привело к сокращению длительности стационарного лечения. Наименьшие сроки госпитализации отмечены у лиц, получавших исследуемый препарат в повышенных суточных дозировках. Применение риамиловира сокращало длительность и выраженность общеинфекционных проявлений заболевания, при этом наименьшая общая длительность лихорадки и ряда синдромов поражения респираторного тракта зарегистрирована среди лиц, получавших риамиловир в режиме 1250 мг/сут в течение 5 дней. Продемонстрирован хороший профиль безопасности препарата независимо от режима дозирования, нежелательных явлений не зарегистрировано. У пациентов, получавших риамиловир в режиме 1250 мг/сут, отмечена 100% элиминация возбудителей ОРВИ к 6-м суткам госпитализации.

Заключение. Противовирусный препарат риамиловир показал клиническую эффективность у пациентов с ОРВИ в обеих схемах лечения. Режим дозирования препарата 1250 мг/сут приводил не только к более значимым клиническим эффектам, но и к 100% элиминации возбудителей ОРВИ в исследуемой группе к 6-му дню госпитализации.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, острые респираторные заболевания, риамиловир, нуклеозидные аналоги, грипп

Для цитирования: Жданов К.В., Мальцев О.В., Касьяненко К.В., Козлов К.В., Сукачев В.С., Львов Н.И., Шарабханов В.В., Литвинов А.А. Оценка клинической эффективности и безопасности применения риамиловира у лиц с острыми респираторными вирусными инфекциями при различных режимах дозирования препарата. Терапевтический архив. 2023;95(11):930–936. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202471 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Clinical efficiency and safety of riamilovir under various dosage regimens for treatment of acute respiratory viral infections in adults

Konstantin V. Zhdanov, Oleg V. Maltsev, Kristina V. Kasyanenko✉, Konstantin V. Kozlov, Vitalii S. Sukachev, Nikolai I. Lvov, Valerian V. Sharabkhanov, Alexander A. Litvinov

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the clinical efficacy and safety of antiviral drug riamilovir in patients with acute respiratory viral infections (ARVI) of non-coronavirus (SARS-CoV-2) etiology with different dosing regimens.

Materials and methods. The study included 150 patients with ARVI aged 18–27 years (50 patients received riamilovir in the regimen of 250 mg 3 times a day for 5 days, 50 patients received riamilovir in the off label regimen of 250 mg 5 times a day for 5 days, 50 patients received only pathogenetic treatment).

Results. The use of riamilovir in both treatment regimens led to a reduction in the duration of inpatient treatment. The shortest periods of hospitalization were noted in patients who received the study drug at higher daily dosages. The use of riamilovir reduced the duration and severity of general infectious manifestations of the disease, while the shortest total duration of fever and a number of respiratory tract syndromes was registered among people who received riamilovir in the regimen of 1250 mg per day for 5 days, no adverse events were registered, additionally, 100% elimination of ARVI pathogens was noted in 1250 mg per day group.

Conclusion. Riamilovir has shown clinical efficacy and a good safety profile in in both treatment regimens. The dosage regimen of 1250 mg per day led to more significant clinical effects and to 100% elimination of ARVI pathogens in the study group by the 6th day of hospitalization.

Keywords: acute respiratory viral infections, acute respiratory infections, riamilovir, nucleoside analogues, influenza

For citation: Zhdanov KV, Maltsev OV, Kasyanenko KV, Kozlov KV, Sukachev VS, Lvov NI, Sharabkhanov VV, Litvinov AA. Clinical efficiency and safety of riamilovir under various dosage regimens for treatment of acute respiratory viral infections in adults. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(11):930–936. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202471

Информация об авторах / Information about the authors

✉Касьяненко Кристина Валерьевна – преподаватель каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний). E-mail: dr.snegur@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9294-7346

✉Kristina V. Kasyanenko. E-mail: dr.snegur@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9294-7346

Введение

В настоящее время выделено более 200 возбудителей вирусной этиологии, способных вызывать заболевания у людей, при этом эволюционно обусловленный процесс адаптации ряда зоонозных возбудителей к человеческой популяции значительно повышает риск возникновения новых инфекционных болезней, склонных в том числе к массовому распространению. Последнее десятилетие продемонстрировало масштабность угрозы, которую представляют новые и вновь возникающие вирусные инфекции: преодоление межвидового барьера привело к появлению вспышек лихорадки Эбола, ближневосточного респираторного синдрома, глобальному распространению инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Урбанизация, глобальное потепление, расширение географии и активность авиасообщения также оказывают существенное влияние на эпидемиологическую ситуацию, способствуя экспансии вирусных инфекций из эндемичных регионов. Более того, вирусные инфекции признаны одним из глобальных вызовов в сфере биологической безопасности, требующих поиска решений в современных условиях, в том числе и в аспекте, касающемся удовлетворения сохраняющейся потребности в актуальных и эффективных противовирусных препаратах (ПВП). При существующем множестве вирусных угроз одобренные фармакологические препараты прямого противовирусного действия доступны для лечения лишь десяти из указанных 200 вирусных инфекций [1].

Среди известных противовирусных средств особое место занимают соединения, действующие на вирусные ферменты, в особенности на протеазы и полимеразы вируса (рис. 1). Опыт активной фазы пандемии COVID-19 открыл многообещающие перспективы использования ингибиторов РНК-зависимой РНК-полимеразы для терапии респираторных инфекций, которые продолжают занимать лидирующее место в общей структуре инфекционной патологии. Данная группа инфекций наносит значительный экономический ущерб государственному бюджету в связи с высокой частотой случаев нетрудоспособности среди населения [2, 3]. Анализируя основные препараты для лече-

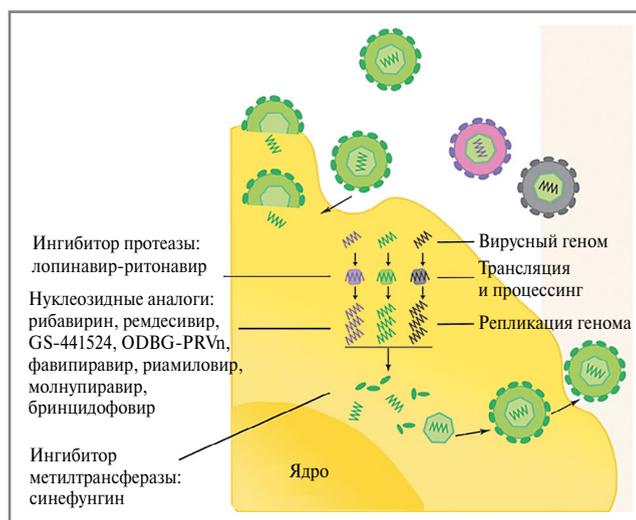


Рис. 1. Представители препаратов прямого противовирусного действия и их мишени в цикле репродукции вируса.

Fig. 1. Representatives of drugs of direct antiviral action and their targets in the cycle of reproduction of the virus.

ния острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), необходимо отметить ряд имеющихся недостатков. С одной стороны, это узкий спектр противовирусного действия. С другой стороны, развитие резистентности, необходимость раннего применения препаратов, токсичность и развитие побочных эффектов, отсутствие более эффективных препаратов для лечения тяжелых форм гриппозной инфекции и ограниченный выбор препаратов для терапии ОРВИ негриппозной этиологии [4, 5].

Однако длительность и высокая стоимость синтеза принципиально новых лекарственных веществ, непредсказуемость возникновения новых вирусных эмерджентных инфекций, ограничивающая возможности разработки таргетной терапии, обуславливают приоритетность поиска

Информация об авторах / Information about the authors

Жданов Константин Валерьевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., нач. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний). ORCID: 0000-0002-3679-1874

Мальцев Олег Вениаминович – канд. мед. наук, зам. нач. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний). ORCID: 0000-0002-6286-9946

Козлов Константин Вадимович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний). ORCID: 0000-0002-4398-7525

Сукачев Виталий Сергеевич – канд. мед. наук, ст. преподаватель каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний). ORCID: 0000-0003-0468-0165

Львов Николай Иванович – д-р мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний). ORCID: 0000-0003-4254-229X

Шарабханов Валериан Валерьевич – канд. мед. наук, ст. ординатор клиники каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний). ORCID: 0000-0002-0526-6006

Литвинов Александр Андреевич – слушатель фак-та руководящего медицинского состава. ORCID: 0009-0008-0950-9790

Konstantin V. Zhdanov. ORCID: 0000-0002-3679-1874

Oleg V. Maltsev. ORCID: 0000-0002-6286-9946

Konstantin V. Kozlov. ORCID: 0000-0002-4398-7525

Vitalii S. Sukachev. ORCID: 0000-0003-0468-0165

Nikolai I. Lvov. ORCID: 0000-0003-4254-229X

Valerian V. Sharabkhanov. ORCID: 0000-0002-0526-6006

Alexander A. Litvinov. ORCID: 0009-0008-0950-9790

«универсальных» ПВП, обладающих широким спектром противовирусной активности [6]. В этом случае обоснованным является использование уже зарегистрированных препаратов по новым показаниям либо с измененным режимом дозирования. Указанные подходы целесообразно применять в периоды пиковых подъемов заболеваемости гриппом и ОРВИ в целях максимального сокращения длительности заболевания и сроков пребывания в стационаре, при несвоевременном назначении лечения, а также у пациентов с тяжелым течением болезни и/или отягощенным преморбидным фоном для предотвращения развития возможных осложнений. Преимущества «перепрофилирования» имеющихся лекарственных средств, наряду с оптимизацией схем назначения, были неоднократно и успешно продемонстрированы в период пандемии инфекции SARS-CoV-2 [7–10].

В связи с этим мы провели исследование, посвященное оценке эффективности и безопасности препарата из группы ингибиторов РНК-зависимой РНК-полимеразы (нуклеозидного аналога) риамилвира у лиц с ОРВИ некоронавирусной (SARS-CoV-2) этиологии при различных режимах дозирования препарата. Выбор лекарственного препарата для исследования обоснован имеющимися данными о его высокой эффективности в терапии ОРВИ, подтвержденными рядом крупных исследований и рекомендациями Минздрава России по лечению ОРВИ у взрослых [4, 11–14].

Материалы и методы

В исследование были включены 150 мужчин и женщин в возрасте 18–27 лет, которые обратились за медицинской помощью с ОРВИ средней степени тяжести. Диагноз устанавливался на основании жалоб, анамнеза, данных объективного обследования пациента в соответствии с Методическими рекомендациями «Стандарт диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у военнослужащих Вооруженных Сил Российской Федерации» 2021 г. Длительность заболевания на момент включения в исследование не превышала 72 ч. При выявлении инфекции, вызванной SARS-CoV-2, при помощи молекулярно-генетического тестирования на момент поступления и/или в течение периода наблюдения участник исключался из исследования.

Перед включением в исследование участники подписали добровольное информированное согласие. Проведение исследования было одобрено решением локального этического комитета от 20 сентября 2022 г., протокол №268.

Пациентов разделили на 3 группы. Рандомизация осуществлялась согласно таблице случайных чисел, сгенерированных до начала исследования.

Первую группу составили 50 пациентов, получавших, помимо стандартного патогенетического лечения, противовирусную терапию (ПВТ) риамилвиrom в режиме 250 мг 3 раза в сутки на протяжении 5 дней, во вторую группу вошли 50 пациентов, получавших риамилвир в режиме off label 250 мг 5 раз в сутки в течение 5 дней. Повышение суточной дозировки препарата в 1,66 раза применялось в рамках научной гипотезы о наличии дозозависимого клинического эффекта, основанной на ранее полученных результатах, свидетельствовавших о более высокой клинической эффективности указанной схемы у пациентов с другими ОРВИ, а также длительности заболевания, превышающей 48 ч на момент поступления [15]. Третья группа состояла из 50 человек, получавших только патогенетическое лечение согласно Клиническим рекомендациям Минздрава России «Острые респираторные вирус-

ные инфекции (ОРВИ) у взрослых» (2021 г.) и Клиническим рекомендациям «Грипп у взрослых» (2022 г.). Стандартное патогенетическое лечение, которое получали пациенты из сравниваемых групп, включало дезинтоксикационную терапию, противокашлевые и муколитические препараты, антиконгестанты, жаропонижающие по показаниям.

Для изучения эффективности сравниваемых схем лечения провели оценку продолжительности госпитализации и длительности основных клинических проявлений ОРВИ, а также выраженности синдрома общей инфекционной интоксикации (СОИИ) по данным анамнеза и в динамике заболевания, извлеченным из медицинской документации. Субъективные и объективные проявления заболевания, проанализированные в исследовании, включали лихорадку, кашель, ринит, фарингит, трахеит, тонзиллит. Выраженность СОИИ оценивалась по пятибалльной шкале, где 1 балл соответствовал незначительной выраженности синдрома, 5 баллов – ярко выраженному синдрому.

В ходе исследования проанализировали результаты лабораторных анализов, полученных от пациентов на момент поступления в стационар и при выписке. Рассматривали следующие лабораторные показатели: уровень эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, абсолютное содержание лимфоцитов, значение тромбоцитов, скорость оседания эритроцитов, активность печеночных трансаминаз (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза), уровень мочевины и креатинина в крови. Дополнительно оценивали наличие генетического материала возбудителей ОРВИ в биоматериале, полученном при поступлении на стационарное лечение и на 6-й день госпитализации. Провели оценку частоты возникновения осложнений заболевания в параллельных группах за весь период наблюдения.

Безопасность препарата оценивали на основании частоты развития нежелательных явлений различной степени тяжести по данным субъективных жалоб в соответствии с текущей версией «Общих терминологических критериев для нежелательных явлений» (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE), а также изменения уровня азотистых метаболитов и активности печеночных трансаминаз в крови, исследованных при поступлении пациентов на стационарное лечение и при выписке.

Все участники находились на стационарном лечении в клинике инфекционных болезней ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» в период с ноября 2022 по апрель 2023 г.

Средние выборочные значения количественных признаков сравниваемых показателей представлены в виде усеченного среднего (M), в таблицах – $M \pm SD$, где SD – стандартное отклонение. Значения возраста пациентов из исследуемых групп представлены в виде медианы (Me), 25 и 75% квартилей ($Q1$; $Q3$). Для статистической обработки полученных данных выбраны непараметрические методы статистического анализа. Для признаков, характеризующихся непрерывными случайными величинами, выбран U -критерий Манна–Уитни, для категориальных признаков – точный тест Фишера. Уровнем статистической значимости выбран $p < 0,05$. Статистический анализ выполнен с использованием библиотеки SciPy пакета для научных исследований Anaconda языка Python.

Результаты исследования

Пациенты из группы, не получавшей ПВТ, моложе пациентов, получавших риамилвир ($p < 0,05$). Мужчины составили 92,67% исследуемой популяции (табл. 1).

Средняя длительность госпитализации пациентов, включенных в исследование, составила $9,14 \pm 3,31$ дня.

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту и полу**Table 1. Distribution of patients by age and sex**

Признак	Всего (n=150)	Группа			P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
		Риамиловир 5 раз в сутки (n=50) ¹	Риамиловир 3 раза в сутки (n=50) ²	Без ПВТ (n=50) ³			
Возраст, лет	22 [20; 25]	25 [22; 26]	25 [22; 26]	23 [19; 25]	0,489	0,001	0,005
Мужчины, абс. (%)	139 (92,67)	47 (94)	46 (92)	46 (92)	1,0	1,0	1,0
Женщины, абс. (%)	11 (7,33)	3 (6)	4 (8)	4 (8)	1,0	1,0	1,0

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–5: (n=50)¹ – участники 1-й группы, (n=50)² – участники 2-й группы, (n=50)³ – участники 3-й группы.

Таблица 2. Длительность госпитализации пациентов из сравниваемых групп**Table 2. Length of hospitalization of patients in comparable groups**

Признак	Всего (n=150)	Группа			P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
		Риамиловир 5 раз в сутки (n=50) ¹	Риамиловир 3 раза в сутки (n=50) ²	Без ПВТ (n=50) ³			
Койко-день, дни (M±SD)	9,14±3,31	6,86±1,28	7,95±2,56	9,46±3,83	0,048	<0,05	0,046

Таблица 3. Длительность и выраженность клинических проявлений заболевания у пациентов из сравниваемых групп**Table 3. Duration and severity of clinical manifestations of the disease in patients from comparable groups**

Признак	Группа			P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	Риамиловир 5 раз в сутки (n=50) ¹	Риамиловир 3 раза в сутки (n=50) ²	Без ПВТ (n=50) ³			
Длительность СОИИ, сут	3,6±2,2	4,17±2,64	5,44±3,4	0,231	0,0007	0,0035
Выраженность СОИИ, баллов	2,04±1,08	2,12±1,02	3,06±1,11	0,596	<0,05	<0,05
Общая длительность лихорадки, сут	2,08±1,23	2,78±1,64	3,88±2,52	0,017	<0,05	0,013
Длительность фебрильной лихорадки, сут	1,17±0,38	1,42±0,94	2,30±1,85	0,389	0,0009	0,015
Длительность кашля, сут	3,14±1,76	3,33±1,90	3,51±2,06	0,763	0,571	0,718
Длительность ринита, сут	3,07±1,62	4,11±1,57	4,26±2,34	0,003	0,011	0,968
Длительность фарингита, сут	3,45±1,72	4,17±1,77	4,44±2,31	0,029	0,024	0,761
Длительность трахеита, сут	2,71±0,88	2,20±0,4	2,83±1,67	0,22	1,0	0,847

Таблица 4. Частота развития поражения придаточных пазух носа у пациентов из сравниваемых групп**Table 4. Incidence of nasal sinus lesion in patients from comparable groups**

Признак	Группа			P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	Риамиловир 5 раз в сутки (n=50) ¹	Риамиловир 3 раза в сутки (n=50) ²	Без ПВТ (n=50) ³			
Катаральный синусит, абс. (%)	3 (6,0)	3 (6,0)	5 (10,0)	1,0	0,574	0,719
Гнойный синусит, абс. (%)	0 (0,0)	1 (2,0)	3 (6,0)	1,0	0,242	0,617
Всего, абс. (%)	3 (6,0)	4 (8,0)	8 (16,0)	1,0	0,199	0,356

Сравнение длительности госпитализации пациентов из сравниваемых групп представлено в табл. 2.

Продолжительность госпитализации пациентов, принимавших ПВТ, была статистически значимо ниже, чем у пациентов без ПВТ ($p<0,05$), при этом наименьшая длительность стационарного лечения отмечена у пациентов, получавших риамиловир в режиме 5 раз в сутки в течение 5 дней ($p<0,05$).

Результаты сравнения длительности основных клинических синдромов, а также выраженности общеинфекционных проявлений заболевания у пациентов из сравниваемых групп приведены в табл. 3.

Длительность и выраженность СОИИ у пациентов независимо от режима дозирования ПВТ были статистически значимо ниже, чем у пациентов из группы, где ПВТ не назначалась ($p<0,05$).

Фебрильная лихорадка длилась меньше у пациентов, получавших ПВТ. Однако наименьшая общая длительность лихорадки зарегистрирована среди лиц, получавших риамиловир в режиме 1250 мг/сут ($p<0,05$).

Различий в длительности кашля, трахеита у пациентов из сравниваемых групп не зарегистрировано ($p>0,05$). Длительность объективных и субъективных признаков фарингита, ринита была статистически значимо меньше у

Таблица 5. Частота выявления возбудителей ОРВИ в сравниваемых группах**Table 5. Frequency of detection of acute respiratory viral infections in compared groups**

Возбудитель	Всего (n=150)		Риамилловир 5 раз в сутки (n=50) ¹		Риамилловир 3 раза в сутки (n=50) ²		Без ПВТ (n=50) ³	
	1-е сутки	6-е сутки	1-е сутки	6-е сутки	1-е сутки	6-е сутки	1-е сутки	6-е сутки
PHK Iv – Influenza virus A	7	3	3	0	1	0	3	3
PHK Iv – Influenza virus A/ H1N1pdm2009	6	3	2	0	1	0	3	3
PHK Iv – Influenza virus B	5	2	2	0	–	–	3	2
PHK hRSv – Respiratory Syncytial virus	3	0	3	0	–	–	–	–
PHK hMpv – Metapneumovirus	6	2	3	0	–	–	3	2
PHK hCv – Coronavirus HKU-1, OC 43	6	2	2	0	3	1	1	1
PHK hRv – Rhinovirus	11	5	3	0	3	0	5	5
ДНК hAdv – Adenovirus B, C, E	3	1	–	–	2	0	1	1
ДНК hBv – Bocavirus	1	0	1	0	–	–	–	–
PHK hPiv – Parainfluenza virus 1, 2, 3, 4	2	1	–	–	1	0	1	1
Всего	50 (33,33%)	19 (12,67%)	19 (38,0%)	0 (0,0%)	11 (22,0%)	1 (2,0%)	20 (40,0%)	18* (36,0%)

* $p < 0,05$ при сравнении частоты выявления возбудителей на 6-е сутки госпитализации в группе пациентов без ПВТ по сравнению с группами пациентов, получавших риамилловир.

пациентов, получавших риамилловир в режиме 1250 мг/сут, по сравнению с пациентами, принимавшими стандартную дозировку препарата и не принимавшими этиотропное лечение ($p < 0,05$).

При анализе частоты выявления осложнений со стороны придаточных пазух носа получены данные, представленные в табл. 4.

Острый катаральный синусит выявлен у 22% пациентов, гнойный синусит развивался у 8% пациентов. Острые гнойные синуситы не регистрировались в группе пациентов, получавших риамилловир в суточной дозировке 1250 мг. В то же время необходимо отметить, что за период проведения исследования других осложнений ОРВИ в виде пневмоний, миокардитов и прочего ни в одной из сравниваемых групп не зарегистрировано.

Оценка лабораторной картины заболевания у пациентов из сравниваемых групп по исследованным показателям общеклинического и биохимического анализов крови статистически значимых различий не показала: все анализируемые показатели не выходили за границы референса как при поступлении, так и при выписке.

На всем протяжении исследования участники не отмечали нежелательных явлений, которые могли быть связаны с приемом исследуемого препарата.

Результаты, полученные при оценке частоты элиминации возбудителей ОРВИ в 1 и 6-е сутки госпитализации на фоне различных схем лечения, представлены в табл. 5.

Возбудители ОРВИ идентифицированы у 33,33% пациентов, на 6-е сутки госпитализации возбудители выявлены у 12,67% пациентов. Наиболее часто обнаруживались РНК риновируса (7,33% случаев) и РНК вируса гриппа А (4,66% случаев). Обращает на себя внимание 100% элиминация возбудителей ОРВИ в группе пациентов, получавших риамилловир в режиме 5 раз в сутки в течение 5 дней. В группе пациентов, не получавших ПВТ, отсутствие элиминации

возбудителей ОРВИ к 6-м суткам стационарного лечения наблюдалось в 36% случаев. Это существенно превышало частоту выявления возбудителей при контрольном исследовании материала из носоглотки в группах пациентов, получивших ПВТ риамилловиром ($p < 0,05$).

Обсуждение

Известно, что ряд ОРВИ входит в число ведущих причин летальных исходов, в особенности у детей, лиц пожилого возраста, лиц из организованных коллективов [16, 17]. Одним из ключевых факторов развития осложненного течения указанных заболеваний признана неполная и/или несвоевременная ПВТ, которая индуцирует более длительную персистенцию вирусов в восприимчивых тканях. Парадоксальную пролонгацию репликации вируса в ответ на неадекватную ПВТ связывают с замедлением темпа проникновения и последующей репликации возбудителя в «частично защищенной» (partially protected) клетке, что указывает на важность подбора оптимальных режимов дозирования по особенностям фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов [18, 19]. Эти данные согласуются с полученными в ходе исследования результатами, которые имеют первоочередное значение для изучения вариантов применения ПВП с целью достижения максимальной клинической эффективности, уменьшения частоты развития осложнений и эпидемиологической опасности пациентов.

Заключение

Результаты исследования подчеркнули очевидную перспективность использования нуклеозидных аналогов в терапии ОРВИ у взрослых. Риамилловир продемонстрировал высокую клиническую эффективность (меньшая длительность основных проявлений заболевания, частоты развития осложнений) при применении в обеих схемах ле-

чения у пациентов с гриппом и ОРВИ и хороший профиль безопасности. Кроме того, риамилловир показал дозозависимый эффект: применение препарата в режиме дозирования 1250 мг/сут приводило не только к более значимым клиническим эффектам, но и к 100% элиминации возбудителей ОРВИ в исследуемой группе к 6-му дню госпитализации несмотря на длительность заболевания, превышающую 48 ч на момент назначения ПВТ.

Указанные данные расширяют имеющиеся сведения об эффективности препарата в отношении ОРВИ [5, 12–14], в том числе при сравнении с другими ПВП [4, 16].

При этом очевидно необходимость проведения дополнительных исследований эффективности применения нуклеозидных аналогов в терапии ОРВИ в контингентах пожилых и коморбидных лиц, а также целесообразно рассмотрение применения новых процедур и методов оценки противовирусной активности исследуемого препарата, в том числе с возможным использованием биологически релевантных моделей для расширения знаний о фармакологических свойствах и принципах распределения препарата в тканях.

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 публи-

кации: 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.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова»; протокол №268 от 20.09.2022. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Kirov Military Medical Academy, Protocol 268, 20.09.2022. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

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

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ПВП – противовирусный препарат

ПВТ – противовирусная терапия
СОИИ – синдром общей инфекционной интоксикации

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Guo Z, Jing W, Liu J, Liu M. The global trends and regional differences in incidence of Zika virus infection and implications for Zika virus infection prevention. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022;16(10):e0110812. DOI:10.1371/journal.pntd.00110812
- Холиков И.В. Теоретико-правовая характеристика современных глобальных вызовов и угроз в сфере здравоохранения. *Актуальные проблемы государства и права.* 2022;6(4):547-55 [Kholikov IV. Theoretical and legal characteristics of modern global challenges and threats in the field of healthcare. *Current Issues of the State and Law.* 2022;6(4):547-55 (in Russian)]. DOI:10.20310/2587-9340-2022-6-4-547-555
- Есипов А.В., Алехнович А.В. Военная безопасность государства в условиях эпидемий: история и современность. *Военная мысль.* 2022;(1):65-77 [Yesipov AV, Alekhovich AV. The Military Security of the State during Epidemics: History and Modernity. *Military Thought.* 2022;(1):65-77 (in Russian)].
- Сабитов А.У., Ковтун О.П., Бацкалевич Н.А., и др. Метаанализ рандомизированных контролируемых клинических исследований эффективности препарата Риамилловир 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 the 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
- Лазарева Н.Б., Журавлева М.В., Пантелеева Л.Р. ОРВИ: рациональная фармакотерапия с позиции клинической фармакологии. *Медицинский Совет.* 2016;(4):68-73 [Lazareva NB, Zhuravleva MV, Panteleeva LR. ARVI: rational pharmacotherapy from the standpoint of clinical pharmacology. *Medical Council.* 2016;(4):68-73 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2016-4-68-73
- Bekerman E, Einav S. Infectious disease. Combating emerging viral threats. *Science.* 2015;348(6232):282-3. DOI:10.1126/science.aaa3778
- Szemiel AM, Merits A, Orton RJ, et al. In vitro selection of Remdesivir resistance suggests evolutionary predictability of SARS-CoV-2. *PLoS Pathog.* 2021;17(9):e1009929. DOI:10.1371/journal.ppat.1009929
- Мальцев О.В., Касьяненко К.В., Козлов К.В., и др. Перспективы использования нуклеозидного аналога риамилловира в лечении пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. *Терапевтический архив.* 2022;94(10):1171-6 [Maltsev OV, Kasyanenko KV, Kozlov KV, et al. Prospects of using the nucleoside analogue riamilovir in patients with SARS-CoV-2 infection. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(10):1171-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.10.201920
- Warren TK, Jordan R, Lo MK, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature.* 2016;531(7594):381-5. DOI:10.1038/nature17180
- Willyard C. How antiviral pill molnupiravir shot ahead in the COVID drug hunt. *Nature.* 2021. DOI:10.1038/d41586-021-02783-1
- 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

12. 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
13. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых: Клинические рекомендации. 2021 г. Одобрено Научно-практическим советом Минздрава РФ. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/724_1. Ссылка активна на 01.08.2023 [Ostrye respiratornye virusnye infektsii (ORVI) u vzroslykh: Klinicheskie rekomendatsii. 2021 g. Odobreno Nauchno-prakticheskim sovetom Minzdrava RF. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/724_1. Accessed: 01.08.2023 (in Russian)].
14. О перечне заболеваний или состояний (групп заболеваний или состояний), при которых допускается применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению: Распоряжение Правительства РФ от 16 мая 2022 г. №1180-р. Режим доступа: <https://base.garant.ru/404700683/#friends>. Ссылка активна на 01.08.2023 [O perechne zabozevanii ili sostoianii (grupp zabozevanii ili sostoianii), pri kotorykh dopuskaetsia primenenie lekarstvennogo preparata v sootvetstvii s pokazateliami (kharakteristikami) lekarstvennogo preparata, ne ukazannymi v instruktsii po ego primeneniiu: Rasporiazhenie Pravitel'stva RF ot 16 maia 2022 g. №1180-r. Available at: <https://base.garant.ru/404700683/#friends>. Accessed: 01.08.2023 (in Russian)].
15. Касьяненко К.В., Козлов К.В., Мальцев О.В., и др. Оценка эффективности Риамиловира в комплексной терапии больных COVID-19. *Терапевтический архив*. 2021;93(3):290-4 [Kasyanenko KV, Kozlov KV, Maltsev OV, et al. Evaluation of the effectiveness of Riamilovir in the complex therapy of patients with COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(3):290-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.03.200719
16. Южно М.В., Колесников С.В., Горностаева Ж.А., Сидорчук С.Н. Организация стационарной помощи в период эпидемии гриппа и ОРВИ сезона 2016 года в Великом Новгороде. *Журнал инфектологии*. 2016;8(4):79-87 [Yuhno MV, Kolesnikov SV, Gornostaeva JA, Sidorchuk SN. The organization of hospital care during the epidemic of influenza and sars for the 2016 season in Veliky Novgorod. *Journal Infectology*. 2016;8(4):79-87 (in Russian)]. DOI:10.22625/2072-6732-2016-8-4-79-87
17. Артебякин С.В., Кузин А.А., Пищугин Д.Ю., и др. Этиологическая структура респираторных вирусных инфекций в организованном воинском коллективе Центрального военного округа в периоды эпидемических сезонов 2016–2020 гг. *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2020;39(4):45-8 [Artebyakin SV, Kuzin AA, Pishchugin DY, et al. Etiological structure of respiratory viral infections in the organized military collective of the central military district during the epidemic seasons 2016–2020. *Izvestija Rossijskoj Voenno-medicinskoj akademii*. 2020;39(4):45-8 (in Russian)].
18. Arfijanto MV, Asmarawati TP, Bramantono B, et al. Duration of SARS-CoV-2 RNA Shedding Is Significantly Influenced by Disease Severity, Bilateral Pulmonary Infiltrates, Antibiotic Treatment, and Diabetic Status: Consideration for Isolation Period. *Pathophysiology*. 2023;30(2):186-98. DOI:10.3390/pathophysiology30020016
19. Kim KS, Iwanami Sh, Oda T, et al. Incomplete antiviral treatment may induce longer durations of viral shedding during SARS-CoV-2 infection. *Life Sci Alliance*. 2021;4(10):e202101049. DOI:10.26508/lsa.202101049

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.09.2023



OMNIDOCTOR.RU