

Сравнительная оценка клинической эффективности применения противовирусных препаратов прямого действия у амбулаторных пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями

К.В. Козлов, О.В. Мальцев, К.В. Касьяненко[✉], В.С. Сукачев, Ю.И. Ляшенко, А.А. Косухина

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

Аннотация

Цель. Оценить клиническую эффективность и безопасность, а также частоту госпитализации в стационар у лиц с острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) при их лечении противовирусными препаратами с прямым механизмом действия (риамиловир и умифеновир) в амбулаторных условиях.

Материалы и методы. В исследование вошли 150 амбулаторных пациентов с ОРВИ в возрасте 18–27 лет: 50 пациентов получали риамиловир в режиме 250 мг 3 раза в сутки на протяжении 5 дней, во вторую группу вошли 50 пациентов, получавших умифеновир в режиме 200 мг 4 раза в сутки в течение 5 дней, в третью – 50 лиц, которые получали только патогенетическое лечение.

Результаты. Использование противовирусных препаратов прямого действия характеризовалось наименьшей выраженностью боли и ломоты в теле, общей слабости в группе пациентов, получавших риамиловир, отмечены наименьшие значения выраженности ринита, кашля, зафиксирована наименьшая выраженность повышения температуры в утренние часы по сравнению с другими группами. Прием противовирусного препарата риамиловир приводил к сокращению длительности болезни за счет уменьшения длительности лихорадки, в том числе фебрильной. В группе пациентов, получавших риамиловир, наблюдалась наименьшая частота выявления возбудителей на 6-е сутки наблюдения. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий между исследуемыми группами по данному показателю, амбулаторное лечение риамиловиром сопровождалось минимальным количеством случаев заболевания, потребовавших госпитализации.

Заключение. Применение препаратов прямого противовирусного действия способствует быстрому купированию симптомов ОРВИ у пациентов, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях. Наиболее выраженную эффективность (клиническую и лабораторную) показал противовирусный препарат риамиловир.

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

Для цитирования: Козлов К.В., Мальцев О.В., Касьяненко К.В., Сукачев В.С., Ляшенко Ю.И., Косухина А.А. Сравнительная оценка клинической эффективности применения противовирусных препаратов прямого действия у амбулаторных пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями. Терапевтический архив. 2024;96(8):797–803. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202911

© ООО «КОНСУЛЬТИРУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) продолжают оставаться важной проблемой здравоохранения из-за их высокой распространенности и заболеваемости по сравнению с другими инфекционными болезнями. По оценкам экспертов, вирусные инфекции в периоды эпидемий затрагивают от 10 до 20% населения страны, а размер экономических потерь оценивается в десятки миллиардов [1]. Респираторные заболевания вирусной этиологии неизменно занимают лидирующие позиции среди причин временной утраты трудоспособности; наибольшее число пациентов с ОРВИ получают медицинскую помощь в амбулаторных условиях, нанося существенный экономический ущерб государственному бюджету [2, 3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, количество летальных исходов, прямо или косвенно связанных с гриппом и осложнениями ОРВИ, во всем мире составляет более 450 тыс. ежегодно;

вместе с тем арсенал противовирусных средств, которыми располагает медицина в отношении возбудителей этих заболеваний, на сегодняшний день ограничен [4–8]. Нами проведено исследование, посвященное оценке эффективности, безопасности и влияния на частоту госпитализации препаратов прямого противовирусного действия – нуклеозидного аналога риамиловира и ингибитора фузии умифеновира – у амбулаторных пациентов с диагнозом ОРВИ. Выбор лекарственных препаратов для исследования обоснован имеющимися данными об их эффективности в терапии ОРВИ, подтвержденными рядом крупных исследований и рекомендациями Минздрава России по лечению ОРВИ у взрослых [9–15].

Материалы и методы

В исследование вошли 150 пациентов с ОРВИ в возрасте 18–27 лет, обратившихся за амбулаторной медицинской помощью в клинику инфекционных болезней

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Касьяненко Кристина Валерьевна – канд. мед. наук, препод. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний). E-mail: dr.snegur@gmail.com

Козлов Константин Вадимович – д-р мед. наук, проф., нач. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний)

Мальцев Олег Вениаминович – канд. мед. наук, доц., зам. нач. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний)

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

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

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

Comparative assessment of the clinical effectiveness of direct-acting antiviral drugs in outpatient patients with acute respiratory viral infections

Konstantin V. Kozlov, Oleg V. Maltsev, Kristina V. Kasyanenko[✉], Vitalii S. Sukachev, Yuri I. Lyashenko, Anastasia A. Kosuhina

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the clinical effectiveness, safety and compare the incidence of hospitalization during treatment with antiviral drugs with a direct mechanism of action (riamilovir and umifenovir) in people with acute respiratory viral infections (ARVI) in an outpatient setting.

Materials and methods. The study included 150 outpatients with ARVI aged 18–27 years: 50 patients received riamilovir 250 mg 3 times a day for 5 days, the second group included 50 patients who received umifenovir 200 mg 4 times a day for 5 days, 50 individuals received only pathogenetic treatment.

Results. The use of direct-acting antiviral drugs was characterized by the least severity of pain and aches in the body, general weakness, and in the group of patients receiving riamilovir, the lowest severity of rhinitis, cough, and the lowest morning body temperature were recorded compared to other groups. In riamilovir group reduction in the duration of the disease was observed. The lowest frequency of ARVI pathogens detection was observed on the 6th day in riamilovir group. Outpatient treatment with riamilovir was accompanied by a minimal number of cases of the disease requiring hospitalization.

Conclusion. The use of direct antiviral drugs contributes to the rapid relief of ARVI symptoms in patients receiving medical care on an outpatient basis. The antiviral drug riamilovir showed the most pronounced effectiveness (clinical and laboratory).

Keywords: acute respiratory viral infections, acute respiratory diseases, riamilovir, nucleoside analogues, ARVI, umifenovir

For citation: Kozlov KV, Maltsev OV, Kasyanenko KV, Sukachev VS, Lyashenko YuI, Kosuhina AA. Comparative assessment of the clinical effectiveness of direct-acting antiviral drugs in outpatient patients with acute respiratory viral infections. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(8):797–803. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202911

ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» (Санкт-Петербург) в первые 72 ч с момента появления первых симптомов ОРВИ и не имевших показаний для госпитализации в стационар. Диагноз устанавливался на основании жалоб, анамнеза, данных объективного обследования пациента в соответствии с методическими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике острых респираторных заболеваний и гриппа в Вооруженных силах Российской Федерации.

Перед включением в исследование участниками подписано добровольное информированное согласие. Проведение исследования одобрено решением локального этического комитета от 26 сентября 2023 г., протокол №281.

Пациенты были разделены на 3 группы. Рандомизация осуществлялась согласно таблице случайных чисел, стратифицированных до начала исследования.

Первую группу составили 50 пациентов, получавших, помимо стандартного патогенетического лечения, противовирусную терапию (ПВТ) риамиловиром в режиме 250 мг 3 раза в сутки на протяжении 5 дней, во вторую группу вошли 50 пациентов, получавших умифеновир в режиме 200 мг 4 раз в сутки в течение 5 дней. Третья группа состояла из 50 лиц, получавших только патогенетическое лечение согласно рекомендациям [12, 13]. Стандартное патогенетическое лечение включало дезинтоксикационную терапию, жаропонижающие, отхаркивающие, антиконгестантные лекарственные препараты.

Пациенты включены в исследование в эпидемический период по гриппу и ОРВИ с ноября 2023 по март 2024 г.

Для оценки клинической эффективности исследуемых схем лечения амбулаторных пациентов с ОРВИ оценивали длительность и выраженность основных клинических признаков заболевания (ринит, боль в горле, кашель, боль и ломота в теле, общая слабость, головная боль, озноб, жар и потливость, лихорадка в утреннее и вечернее время), извлеченных из дневников самонаблюдения, которые велись пациентами в течение всего периода наблюдения – 15 сут с момента включения в исследование. Выраженность указанных симптомов ранжировалась по шкале от 0 до 3 баллов.

Безопасность применения исследуемых схем лечения оценивали на основании частоты развития нежелательных явлений различной степени тяжести по данным субъективных жалоб в соответствии с текущей версией СТСАЕ, о которых пациенты сообщали посредством телефонного контакта и дополнительно отражали в дневниках самонаблюдения. Дневник самонаблюдения пациенты сдавали по окончании (15-е сутки) исследования.

На протяжении всего периода наблюдения отслеживали лиц, которым в ходе лечения потребовалась госпитализация (при развитии длительной лихорадки на фоне среднетяжелого течения заболевания и осложнений в любой из исследуемых групп). При этом проводили сравнение частоты госпитализации пациентов в сравниваемых группах.

Информация об авторах / Information about the authors

Сукачев Виталий Сергеевич – канд. мед. наук, ст. препод. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний)

Ляшенко Юрий Иванович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний)

Косухина Анастасия Александровна – слушатель фак-та руководящего медицинского состава

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

Yuri I. Lyashenko. ORCID: 0000-0001-9163-7012

Anastasia A. Kosuhina. ORCID: 0009-0001-9738-6709

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}
		Риамилловир (n=50) ₁	Умифеновир (n=50) ₂	Без ПВТ (n=50) ₃			
Возраст, лет	24 [21; 26]	24 [22; 26]	24 [22; 26]	23 [20; 24]	0,57	0,007	0,016
Мужчины, абс. (%)	144/150 (96)	49/50 (98)	47/50 (94)	48/50 (96)	1,0	1,0	1,0
Женщины, абс. (%)	11/150 (4)	1/50 (2)	3/50 (6)	2/50 (4)	1,0	1,0	1,0

Таблица 2. Длительность заболевания пациентов из сравниваемых групп
Table 2. Duration of the disease in patients of the study groups

Признак	Всего (n=150)	Группа			P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
		Риамилловир (n=50) ₁	Умифеновир (n=50) ₂	Без ПВТ (n=50) ₃			
Длительность, дни	5,44±1,43	4,96±1,33	5,58±1,52	5,78±1,3	0,037	0,001	0,351

Таблица 3. Длительность клинических проявлений заболевания у пациентов из сравниваемых групп
Table 3. Duration of clinical manifestations of the disease in patients of the study groups

Признак	Группа			P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
	Риамилловир (n=50) ₁	Умифеновир (n=50) ₂	Без ПВТ (n=50) ₃			
Ринит	4,5±1,08	4,82±1,75	5,04±1,76	0,299	0,135	0,616
Боль в горле	4,21±1,68	4,44±1,62	4,61±1,8	0,362	0,503	0,707
Кашель	3,79±1,31	4,34±1,68	4,23±1,24	0,097	0,098	0,783
Боль и ломота в теле	2,5±1,04	2,98±1,35	3,17±1,16	0,085	0,005	0,259
Общая слабость	3,0±1,22	3,20±1,26	3,29±1,74	0,345	0,572	0,809
Головная боль	2,82±1,21	3,02±1,42	3,11±1,29	0,609	0,318	0,651
Озноб/жар/потливость	2,2±0,84	2,21±1,01	3,91±2,09	0,777	<0,05	<0,05
Лихорадка	2,14±0,94	2,58±0,85	3,08±1,13	0,007	0,003	0,632
Фебрильная лихорадка	1,06±0,25	1,57±0,66	1,69±0,74	0,022	<0,05	0,027

Дополнительно оценивали наличие генетического материала возбудителей ОРВИ в биоматериале, собранном со слизистых оболочек верхних дыхательных путей (носоглотка), в трех контрольных точках: I точка – 1-й день исследования, II точка – 4-й день исследования, III точка – 6-й день исследования.

Значения возраста пациентов из исследуемых групп представлены в виде медианы (*Me*), 25 и 75% квартилей (*Q1*; *Q3*) при сравнении количественных признаков независимых групп. Средние выборочные значения количественных признаков сравниваемых показателей представлены в виде среднего значения (*M*), в таблицах – $M \pm SD$, где *SD* – стандартное отклонение. Для статистической обработки полученных данных выбраны непараметрические методы статистического анализа. Для сравнения признаков, характеризующихся непрерывными случайными величинами, в независимых группах выбран *U*-критерий Манна–Уитни. Для сравнения категориальных переменных использовали 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

Пациенты из группы, не получавшей ПВТ, были незначительно моложе пациентов, получавших риамилловир ($p < 0,05$). Мужчины составили 96% исследуемой популяции (табл. 1).

При оценке длительности заболевания по данным дневников самонаблюдения установлено, что средняя продолжительность болезни составила 5,44±1,43 дня. Наименьшая длительность заболевания зарегистрирована в группах пациентов, получавших противовирусный препарат риамилловир, по сравнению с лицами, получавшими умифеновир или только стандартную терапию ($p < 0,05$). Длительность болезни пациентов из сравниваемых групп представлена в табл. 2.

Результаты анализа длительности основных клинических симптомов у пациентов из сравниваемых групп представлены в табл. 3.

Длительность жара, озноба и потливости у пациентов независимо от принимаемого противовирусного препарата была статистически значимо ниже, чем у пациентов из группы, где ПВТ не назначалась ($p < 0,05$).

Общая продолжительность лихорадки была статистически значимо меньше в группе пациентов, принимавших

Таблица 4. Выраженность клинических проявлений заболевания у пациентов из сравниваемых групп за период наблюдения

Table 4. The severity of clinical manifestations of the disease in patients of the study groups for the observation period

Признак	Группа			P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
	Риамилловир (n=50) ₁	Умифеновир (n=50) ₂	Без ПВТ (n=50) ₃			
Ринит, баллов	1,24±0,43	1,34±0,49	1,36±0,56	0,031	0,022	0,85
Боль в горле, баллов	1,35±0,55	1,38±0,57	1,45±0,62	0,576	0,091	0,273
Кашель, баллов	1,27±0,47	1,4±0,52	1,43±0,56	0,012	0,006	0,85
Боль и ломота в теле, баллов	1,4±0,6	1,35±0,51	1,61±0,68	0,871	0,006	0,002
Общая слабость, баллов	1,29±0,5	1,31±0,5	1,48±0,6	0,781	0,006	0,01
Головная боль, баллов	1,38±0,51	1,37±0,51	1,45±0,63	0,831	0,556	0,407
Озноб/жар/потливость, баллов	1,27±0,47	1,3±0,48	1,28±0,58	0,687	0,518	0,254
Температура тела (утро), °C	36,91±0,61	36,99±0,62	37,09±0,68	0,021	0,003	0,077
Температура тела (вечер), °C	36,87±0,59	37±0,59	37,04±0,59	0,007	< 0,05	0,271

риамилловир ($p=0,007$, $0,003$). Фебрильная лихорадка длилась меньше у пациентов, получавших как риамилловир, так и умифеновир, однако наименьшая длительность зафиксирована среди лиц, получавших риамилловир ($p<0,05$).

Длительность жалобы на ломоту в теле как одно из проявлений синдрома общей инфекционной интоксикации в группе пациентов, получавших риамилловир, была статистически значимо меньше, чем в группе лиц, получавших только стандартную терапию ($p=0,05$). При этом оценку исходных данных выполняли комплексно за весь период наблюдения (т.е. сравнивали диапазоны данных) для каждой группы пациентов для получения большей репрезентативности.

Средние значения выраженности рассматриваемых симптомов ОРВИ у пациентов из сравниваемых групп представлены в **табл. 4**.

Выраженность клинических проявлений в виде ринита, кашля, температуры тела утром и вечером была статистически значимо ниже в группе пациентов, получавших противовирусный препарат риамилловир, по сравнению с пациентами из других групп ($p<0,05$). Выраженность боли и ломоты в теле, а также общей слабости была статистически значимо ниже в группах пациентов, получавших противовирусные препараты, по сравнению с группой без ПВТ ($p<0,05$).

В ходе исследования получены образцы биоматериала в количестве 404 проб. На 1, 4, 6-е сутки наблюдения забор биоматериала осуществлен у 108 (72%) пациентов; на I и II точках – у 38 (25,3%) пациентов, только в I точке – у 4 (2,7%) пациентов.

Результаты, полученные при оценке частоты элиминации возбудителей ОРВИ в 1, 4, 6-е сутки наблюдения на фоне различных схем лечения, представлены в **табл. 5**.

Возбудители ОРВИ идентифицированы у 36% пациентов, на 6-е сутки наблюдения возбудители выявлены у 11,33% пациентов. Наиболее часто обнаруживались РНК риновируса (27,8% случаев) и РНК вируса гриппа А (20,37% случаев), РНК метапневмовируса и аденовирусов (12,96%). В группе пациентов, не получавших ПВТ, отсутствие элиминации возбудителей ОРВИ к 6-м суткам наблюдения отмечено в 24% случаев. Это существенно превышало частоту выявления возбудителей при контрольном исследовании материала из носоглотки

в группах пациентов, получивших ПВТ риамилловиром ($p=0,001$).

В течение всего периода наблюдения мы регистрировали случаи, в которых пациентам из сравниваемых групп потребовалась госпитализация. Причиной ее являлось полное отсутствие регресса клинических проявлений среднего течения ОРВИ на фоне проводимой комплексной терапии. Полученные данные представлены в **табл. 6**.

На всем протяжении исследования пациенты не отмечали нежелательных явлений, которые могли быть связаны с приемом исследуемых препаратов.

Обсуждение

Глобализация, интенсивные миграционные процессы и существенные изменения экологических факторов способствуют распространению как известных, так и новых вирусных инфекций. Прогнозирование появления и последствий распространения новых вирусных патогенов становится все более сложным: последняя глобальная пандемия, вызванная SARS-CoV-2, привела к значительным потерям человеческих жизней и со всей очевидностью продемонстрировала необходимость разработки противовирусных препаратов с широким спектром активности и уникальными механизмами действия, наряду с поиском оптимальных и наиболее эффективных лечебных стратегий. Полученные нами результаты свидетельствуют о целесообразности применения исследуемой ПВТ у пациентов с ОРВИ в амбулаторных условиях, что в целом согласуется с результатами, полученными ранее при применении указанных соединений в стационаре [16–19].

С учетом развития лекарственной устойчивости вирусов к существующим препаратам при выборе лекарственного средства необходимо учитывать особенности механизма действия препарата, в том числе его мультимодальность: так, по данным Д. Мушкарова и др., умифеновир влияет на ключевые стадии взаимодействия вируса с клеткой, действуя в двух направлениях: как агент прямого действия (DAA – direct-acting agent), непосредственно атакующий вирус, и как агент, нацеленный на клетки-хозяева (HTA – host-targeting agent), вмешиваясь в клеточные механизмы, участвующие в жизненном цикле вируса. Кроме того, умифеновир воздействует на одну или несколько стадий жизненного цикла вируса, включая прикрепление,

Таблица 5. Частота выявления возбудителей ОРВИ в сравниваемых группах
Table 5. Frequency of detection of acute respiratory viral pathogens in the study groups

Возбудитель	Всего (n=150)			Риамилловир (n=50)			Умифеновир (n=50)			Без ПВТ (n=50)		
	ПЦР1	ПЦР2	ПЦР3	ПЦР1	ПЦР2	ПЦР3	ПЦР1	ПЦР2	ПЦР3	ПЦР1	ПЦР2	ПЦР3
PHK Iv – Influenza virus A	11/150	9/150	4/150	0/50	0/50	0/50	7/50	6/50	1/50	4/50	3/50	3/50
PHK Iv – Influenza virus A/ H1N1pdm2009	1/150	0/150	0/150	0/50	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50
PHK Iv – Influenza virus B	2/150	1/150	1/150	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	2/50	1/50	1/50
PHK hRSv – Respiratory Syncytial virus	3/150	2/150	2/150	1/50	0/50	0/50	1/50	1/50	1/50	1/50	1/50	1/50
PHK hMpv – Metapneumovirus	7/150	2/150	2/150	3/50	1/50	1/50	0/50	0/50	0/50	4/50	1/50	1/50
PHK hCv – Coronavirus	5/150	3/150	2/150	2/50	1/50	0/50	1/50	1/50	0/50	2/50	1/50	2/50
PHK hRv – Rhinovirus	15/150	9/150	5/150	6/50	4/50	0/50	6/50	2/50	2/50	3/50	3/50	3/50
ДНК hAdv – Adenovirus B, C, E	7/150	1/150	1/150	2/50	0/50	0/50	2/50	0/50	0/50	3/50	1/50	1/50
ДНК hBv – Bocavirus	0/150	0/150	0/150	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50
PHK hPiv – Parainfluenza virus	3/150	1/150	0/150	2/50	0/50	0/50	1/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50
Всего	54/150 (36%)	28/150 (18,67%)	17/150 (11,33%)	16/50 (32%)	6/50 (12%)	1/50 (2%)	19/50 (38%)	11/50 (22%)	4/50 (8%)	19/50 (38%)	11/50 (22%)	12/50* (24%)

*p=0,001 при сравнении частоты выявления возбудителей на 6-е сутки наблюдения в группе пациентов без ПВТ по сравнению с группой пациентов, получавших риамилловир; ПЦР – полимеразная цепная реакция.

Таблица 6. Число госпитализированных пациентов из сравниваемых групп
Table 6. Number of hospitalized patients of the study groups

Признак	Всего (n=150)	Группа			P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
		Риамилловир (n=50) ₁	Умифеновир (n=50) ₂	Без ПВТ (n=50) ₃			
Госпитализация, человек	6/150 (4%)	1/50 (2%)	2/50 (4%)	3/50 (6%)	0,489	0,617	1,0

интернализацию и репликацию, обуславливая тем самым широкий противовирусный спектр, включая вирусы, лишенные гемагглютиниона [20–22].

Более выраженную эффективность нуклеозидного аналога, полученную в нашем исследовании, мы связываем со способностью исходных нуклеозидов хорошо проникать через клеточную мембрану как ДНК, так и РНК-содержащих вирусов с дальнейшей трансформацией в аналоги нуклеозидтрифосфата посредством трех последовательных фосфорилирований и действовать на вирусные полимеразы, часть из которых обладает, помимо функции синтеза РНК, функцией синтеза белковых праймеров [15, 23–26]. Однако для повышения репрезентативности исследования мы считаем целесообразным увеличить исследуемую выборку для более детальной оценки динамики заболевания у различных групп пациентов.

Заключение

Таким образом, противовирусный препарат риамилловир, с нашей точки зрения, продемонстрировал статистически значимо большую клиническую эффективность при применении у пациентов с ОРВИ в амбулаторных условиях. Применение риамилловира приводило к сокращению длительности лихорадки, в том числе фебрильной, значимому снижению выраженности интоксикационных проявлений, ринита, кашля по сравнению с другими группами. При этом наше исследование имеет некоторые ограничения: нельзя исключить возможное влияние отсутствия случаев гриппа, характеризующегося более выраженным и продолжительным течением острого периода, в группе пациентов, получавших риамилловир, на полученные в ходе исследования различия в клинических проявлениях респираторной инфекции. Также, несмотря на очевидную принадлежность

участников исследования одному возрастному диапазону, при проведении дальнейших исследований необходимо сбалансировать возрастную структуру сравниваемых групп для исключения статистической значимости различий.

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.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» от 26 сентября 2023 г. (протокол №281). 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 281 from 26.09.2023). 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 – острые респираторные вирусные инфекции

ПВТ – противовирусная терапия

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Калюжин О.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия. М.: МИА, 2014 [Kalyuzhin OV. Ostrye respiratornye virusnye infektsii: sovremennyye vyzovy, protivovirusnyi otvet, immunoprofilaktika i immunoterapiia. Moscow: MIA, 2014 (in Russian)].
2. Романцов М.Г., Киселев О.И., Сологуб Т.В. Этиопатогенетическая фармакотерапия ОРВИ и гриппа. *Лечащий врач*. 2011;2 [Romantsov MG, Kiselev OI, Sologub TV. Etiopatogeneticheskaya farmakoterapiia ORVI i grippa. *Lechashchii vrach*. 2011;2 (in Russian)].
3. Hawkey CJ, Lanas AI; Sardinia NSAID meeting. Doubt and certainty about non-steroidal anti-inflammatory drugs in the year 2000: a multidisciplinary expert statement. *Am J Med*. 2001;110(1A):79-100. DOI:10.1016/s0002-9343(00)00651-3
4. 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 the etiotropic therapy of acute respiratory viral infection. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021;66(5-6):48-57 (in Russian)]. DOI:10.37489/0235-2990-2021-66-5-6-48-57
5. 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, Panteleva LR. ARVI: rational pharmacotherapy from the standpoint of clinical pharmacology. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(4):68-73 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2016-4-68-73
6. Львов Н.И., Писарева М.М., Мальцев О.В., и др. Особенности этиологической структуры ОРВИ в отдельных возрастных и профессиональных группах населения Санкт-Петербурга в эпидемический сезон 2013–2014 гг. *Журнал инфектологии*. 2014;6(3):62-79 [Lvov NI, Pisareva MM, Maltsev OV, et al. The features of ARVD etiological structure in different age and professional population groups in Saint-Petersburg during 2013–2014 epidemic season. *Journal Infectology*. 2014;6(3):62-70 (in Russian)]. DOI:10.22625/2072-6732-2014-6-3-62-70
7. Касьяненко К.В., Львов Н.И., Мальцев О.В., Жданов К.В. Нуклеозидные аналоги в терапии гриппа: история и опыт. *Журнал инфектологии*. 2019;11(3):20-6 [Kasianenko KV, Lvov NI, Maltsev OV, Zhdanov KV. Nucleoside analogues for the treatment of influenza: history and experience. *Journal Infectology*. 2019;11(3):20-6 (in Russian)]. DOI:10.22625/2072-6732-2019-11-3-20-26
8. Nguyen JT, Hoopes JD, Le MH, et al. Triple combination of amantadine, ribavirin, and oseltamivir is highly active and synergistic against drug resistant influenza virus strains in vitro. *PLoS One*. 2010;5(2). DOI:10.1371/journal.pone.0009332
9. Петров В.И., Ленева И.А., Недогода С.В. Применение отечественного противовирусного препарата с позиций доказательной медицины. *Лечащий врач*. 2011;1:71-9 [Petrov VI, Leneva IA, Nedogoda SV. Primenenie otechestvennogo protivovirusnogo preparata s pozitsii dokazatel'noi meditsiny. *Lechashchii vrach*. 2011;1:71-9 (in Russian)].
10. Пшеничная Н.Ю., Булгакова В.А., Львов Н.И., и др. Клиническая эффективность умифеновира при гриппе и ОРВИ (исследование АРБИТР). *Терапевтический архив*. 2019;91(3):56-63 [Pshenichnaya NYu, Bulgakova VA, Lvov NI, et al. Clinical efficacy of umifenovir in influenza and ARVI (study ARBITR). *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(3):56-63 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.03.000127
11. 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. Comparative effectiveness and safety of the use of antiviral drugs in the treatment of patients with influenza. *Infektsionnye bolezni*. 2017;15(3):25-32 (in Russian)]. DOI:10.20953/1729-9225-2017-3-25-32
12. Бабак С.Л., Горелов А.В., Зайцев А.А., и др. Грипп у взрослых (клинические рекомендации). М.: МЗ РФ, 2022 [Babak SL, Gorelov AV, Zaitsev AA, et al. Gripp u vzroslykh (klinicheskie rekomendatsii). Moscow: MZ RF, 2022 (in Russian)].
13. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых. Клинические рекомендации Минздрава РФ. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/724_1. Ссылка активна на 17.06.2024 [Ostrye respiratornye virusnye infektsii (ORVI) u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava RF. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/724_1. Accessed: 17.06.2024 (in Russian)].
14. Лиознов Д.А., Токин И.И., Зубкова Т.Г., Сорокин П.В. Практика применения отечественного противовирусного препарата в этио-

- тропной терапии острой респираторной вирусной инфекции. *Терапевтический архив*. 2020;12:59-63 [Lioznov DA, Tokin II, Zubkova TG, Sorokin PV. The practice of using a domestic antiviral drug in the etiologic therapy of acute respiratory viral infection. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(12):160-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.12.200427
15. Токин И.И., Зубкова Т.Г., Дроздова Ю.В., Лioznov 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 etiologic therapy of acute respiratory viral infection with domestic antiviral drug. *Infeksionnye bolezni (Infectious Diseases)*. 2019;17(4):13-7 (in Russian)]. DOI:10.20953/1729-9225-2019-4-13-17
 16. 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. *Voprosy virusologii*. 2012;57(6):9-12 (in Russian)].
 17. Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Андронova Н.В., и др. Изучение эффективности противовирусных препаратов (умифеновира, триазавирина) в отношении острых респираторных вирусных инфекций. *Казанский медицинский журнал*. 2018;99(2):215-23 [Tikhonova EP, Kuz'mina TYu, Andronova NV, et al. Study of effectiveness of antiviral drugs (umifenovir, triazavirin) against acute respiratory viral infections. *Kazan Medical Journal*. 2018;99(2):215-23 (in Russian)]. DOI:10.17816/KMJ2018-215
 18. Жданов К.В., Мальцев О.В., Касьяненко К.В., и др. Оценка клинической эффективности и безопасности применения риамиловира у лиц с острыми респираторными вирусными инфекциями при различных режимах дозирования препарата. *Терапевтический архив*. 2023;95(11):930-6 [Zhdanov KV, Maltsev OV, Kasyanenko KV, et al. 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):930-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.11.20247
 19. Жданов К.В., Мальцев О.В., Касьяненко К.В., и др. Новые подходы к этиотропной терапии пациентов с ОРВИ препаратом риамиловир. *Антибиотики и химиотерапия*. 2023;68(9-10):63-71 [Zhdanov KV, Maltsev OV, Kasyanenko KV, et al. New Approaches to Etiologic Therapy of ARVI Patients with Riamilovir. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2023;68(9-10):63-71 (in Russian)]. DOI:10.37489/0235-2990-2023-68-9-10-63-71
 20. Мушкарлов Д.Р., Ленков Д.Е., Бахтин В.М., и др. Молекулярный механизм действия умифеновира. Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: материалы VI Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной году науки и технологий. 2021;2:1072-7 [Mushkarov DR, Lenkov DE, Bakhtin VM, et al. Umifenovir molecular mechanism of action. *Aktual'nye voprosy sovremennoi meditsinskoi nauki i zdravookhraneniia: materialy VI Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii molodykh uchenykh i studentov, posviashchennoi godu nauki i tekhnologii*. 2021;2:1072-7 (in Russian)].
 21. Киселев О.И., Малеев В.В., Деева Э.Г., и др. Клиническая эффективность препарата Арбидол (умифеновир) в терапии гриппа у взрослых: промежуточные результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования АРБИТР. *Терапевтический архив*. 2015;87(1):88-96 [Kiselev OI, Maleev VV, Deeva EG, et al. Clinical efficacy of Arbidol (umifenovir) in the therapy of influenza in adults: Preliminary results of the multicenter double-blind randomized placebo-controlled study ARBITR. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2015;87(1):88-96 (in Russian)].
 22. Ленёва И.А., Фалынская И.Н., Леонова Е.И., и др. Эффективность умифеновира (Арбидола) на модели экспериментальной сочетанной вирусно-бактериальной пневмонии мышей. *Антибиотики и химиотерапия*. 2014;59(9-10):17-24 [Leneva IA, Falynskova IN, Leonova EI, et al. Umifenovir (Arbidol) Efficacy in Experimental Mixed Viral and Bacterial Pneumonia of Mice. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2014;59(9-10):17-24 (in Russian)].
 23. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Русинов В.Л., и др. Изучение противовирусной активности Триазавирина в отношении возбудителя гриппа А (H5N1) в культуре клеток. *Антибиотики и химиотерапия*. 2007;52(11-12):18-20 [Loginova SYa, Borisevich SV, Rusinov VL, et al. Therapeutic Efficacy of Triazavirin, a Novel Russian Chemotherapeutic, Against Influenza Virus A (H5N1). *Antibiotiki i himioterapiya*. 2007;52(11-12):18-20 (in Russian)].
 24. Love RA, Maegley KA, Yu X, et al. The Crystal Structure of the RNA-Dependent RNA Polymerase from Human Rhinovirus: A Dual Function Target for Common Cold Antiviral Therapy. *Structure*. 2004;12(8):1533-44. DOI:10.1016/j.str.2004.05.024
 25. Roy V, Agrofoglio LA. Nucleosides and emerging viruses: A new story. *Drug Discov Today*. 2022;27(7):1945-53. DOI:10.1016/j.drudis.2022.02.013
 26. Boivin S, Cusack S, Ruigrok RW, et al. Influenza A virus polymerase: structural insights into replication and host adaptation mechanisms. *J Biol Chem*. 2010;285(37):28411-7. DOI:10.1074/jbc.R110.117531

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.06.2024



OMNIDOCTOR.RU