

РАЗНЫЕ АСПЕКТЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-3-24-27

ПРИМЕНЕНИЕ НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА В ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ГРИППА

Л. И. Ратникова¹

Изучено влияние нового противовирусного препарата триазавирин на клиническое течение гриппа средней степени тяжести у взрослых пациентов. Клиническую эффективность препарата изучали в сопоставлении с таковой для осельтамивира. Были сформированы 2 группы пациентов: группа триазавирина (30 человек) и группа осельтамивира (29 человек). Триазавирин назначали по 1 капсуле (250 мг) 3 раза в сутки, осельтамивир – по 1 капсуле (75 мг) 2 раза в сутки. Оба препарата применялись внутрь в течение 5 сут. Симптоматическая терапия у больных обеих групп была идентична. Получены сопоставимые результаты в проведенном сравнительном изучении клинической эффективности и безопасности противовирусной терапии гриппа триазавирин и осельтамивиром. Показано некоторое преимущество триазавирина в купировании интоксикационного синдрома у больных гриппом.

Ключевые слова: клиника гриппа; противовирусная терапия; триазавирин; осельтамивир.

ВВЕДЕНИЕ

Подъем заболеваемости гриппом регистрируется ежегодно и характеризуется различной степенью интенсивности эпидемического процесса [6]. В периоды эпидемий грипп регистрируется у сотен тысяч человек, а развитие тяжелого течения инфекции наблюдается у 2–3 % заболевших [9]. По современным представлениям и нормативным документам [14, 15], в качестве средств этиотропной терапии гриппа используются противовирусные препараты, направленные на определенную вирус-специфическую мишень в цикле репродукции вируса [1]. К таким препаратам относят осельтамивир и занамивир, противовирусное действие которых обусловлено ингибирующим влиянием на один из ключевых вирусных белков – нейраминидазу [11]. Нейраминидаза является основным антигеном, с иммунным ответом на который связана выработка вирус-нейтрализующего иммунитета [7, 12]. Широко обсуждается проблема лекарственной резистентности, связанная с широким применением ингибиторов нейраминидазы для профилактики и лечения гриппа [3, 2, 13]. Кроме того, стоимость ингибиторов нейраминидазы с каждым годом возрастает, что ограничивает доступность применения этих препаратов [11].

В связи с изложенным актуальным является не только экономический аспект проблемы, но и вопрос эффективности этиотропной терапии гриппа.

Триазавирин (метилтионитрооксодигидротриазоло-триазинид натрия) – новый отечественный противовирусный препарат, имеющий Регистрационное удостоверение ЛП – 002604, выданное 28.08.2014. Код АТС: J05AX. Относится к клинко-фармакологической группе “Противовирусные препараты”. Активное вещество препарата триазавирин – синтетический аналог оснований пуриновых нуклеозидов (гуанина) с выраженным противовирусным действием. Обладает широким спектром противовирусной активности в отношении РНК-содержащих вирусов [5]. Основным механизмом действия триазавирина является ингибирование синтеза вирусных РНК и репликации его геномных фрагментов [4, 8].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проводили амбулаторное наблюдение и лечение пациентов, обратившихся за медицинской помощью в течение 24 ч с момента появления симптомов гриппа. Под наблюдением находились лица в возрасте от 18 до 58 лет, предъявлявшие жалобы на лихорадку и выраженные явления интоксикации (озноб, головные и мышечные боли, слабость, нарушенное самочувствие). У всех заболевших регистрировался умеренно выраженный катарально-респираторный синдром (кашель, насморк, першение в горле, чихание).

Все обратившиеся за медицинской помощью были подвергнуты первичному физикальному обследованию и сбору эпидемиологического анамнеза (контакт с подобными больными, сведения о вакцинации против гриппа). Всем заболевшим проводилась экспресс-диагностика гриппа в иммунохроматографиче-

¹ ГБОУ ВПО “Южно-Уральский государственный медицинский университет” Минздрава России, Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64.

ском тесте с использованием тест-систем Influenza A+B Ve Gal Farmaceutica S. L Madrid (Spain). Под наблюдением были оставлены 59 пациентов, у которых получены положительные результаты (обнаружен генетический материал вируса A/H1N1 2009) в экспресс-тесте. Всем наблюдавшимся лицам проводили лабораторное обследование с оценкой анализов крови и мочи, а также биохимических показателей (белок и глюкоза крови, уровни общего билирубина и АЛТ, показатели мочевины крови).

Таким образом, у наблюдавшихся пациентов был установлен диагноз “Грипп” на основании клинических и лабораторных данных. Среди больных гриппом у 51 % лиц заболевание протекало с токсикозом 1-й степени, а у 49 % – с токсикозом 2-й степени. Среди заболевших гриппом не зарегистрировано вакцинированных лиц.

Проведена рандомизация пациентов методом случайных чисел (метод “конвертов”) на 2 группы: группа приема триазавирина – 30 человек (1-я группа) и группа приема осельтамивира (Тамифлю F. Hoffmann La-Roche, Швейцария) – 29 человек (2-я группа). Сформированные группы пациентов были сопоставимы по клиническим и лабораторным данным и не имели существенных гендерных различий. Возраст пациентов 1-й группы ($30,17 \pm 6,42$) лет, 2-й группы – ($29,8 \pm 7,15$) лет ($p \geq 0,05$). Триазавирин назначали по 1 капсуле (250 мг) 3 раза в сутки, осельтамивир – по 1 капсуле (75 мг) 2 раза в сутки. Оба препарата применялись внутрь независимо от приема пищи в течение 5 дней. Симптоматическая терапия у больных обеих групп была идентична с использованием парацетамола (200 мг – 3 раза/сут), бромгексина (16 мг – 3 раза/сут), нафтизина (по 2 капли в каждый носовой ход 0,1 % раствора – 2 раза/сут). Всем пациентам был рекомендован прием до 1,5 – 2 л жидкости в сутки.

Полученные результаты обрабатывали с помощью персонального компьютера и пакетов программ для статистической обработки SPSS 13.0. Biostatistica 4.03. Для каждого показателя проверяли статистическую гипотезу о нормальности распределения данных с использованием критерия Шапиро – Уилка. Все изучаемые

признаки имели нормальное распределение. Для оценки статистических различий между группами в количественных признаках использовали критерий Стьюдента (t). Числовые данные выражали в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). О статистической значимости установленных различий судили по уровню значения $p < 0,05$, что отвечает стандартам, принятым для медико-биологических исследований [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе амбулаторного наблюдения и лечения пациенты посещали врача дважды (до начала и после завершения противовирусной терапии). Во время визита врач проводил осмотр и регистрировал симптомы, проводил термометрию, выяснял переносимость лекарственных препаратов и возможные нежелательные явления.

Во время первого визита (до назначения противовирусной терапии) пациенты обеих групп предъявляли сходные жалобы на озноб и повышенную температуру тела от 37,5 до 38,5 °С, головную боль, слабость, небольшой сухой кашель, явления ринита (табл.1). Исходные лабораторные показатели пациентов представлены в табл. 2. После первичного осмотра была назначена противовирусная терапия в соответствии с проведенной рандомизацией пациентов.

Во время второго визита пациентов (после завершения противовирусной терапии) проведен анализ эффективности этиотропной терапии гриппа, основанный на сопоставлении клинических и лабораторных данных в обеих группах. В табл. 3 представлены сравниваемые клинические параметры. Как следует из табл. 3, не отмечено статистически значимых различий в эффективности влияния обоих препаратов на интоксикационные и катаральные симптомы гриппа у пациентов групп сравнения, за исключением более быстрого купирования головной боли у больных, получавших триазавирин (на 1 сут).

В ходе наблюдения за пациентами обеих групп не зарегистрировано случаев ухудшения состояния и самочувствия, что потребовало бы отмену (замену) пре-

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп пациентов до начала лечения

Признак	Группа 1 (n = 30)		Группа 2 (n = 29)		Уровень статистической значимости (p)
	количество больных	%	количество больных	%	
Симптомы интоксикации (слабость, головная боль, миалгии)	30	100	29	100	$p_{1-2} \geq 0,05$
Лихорадка	30	100	29	100	$p_{1-2} \geq 0,05$
Ринит, заложенность носа	24	80,0	23	79,3	$p_{1-2} \geq 0,05$
Кашель	25	83,3	22	75,9	$p_{1-2} \geq 0,05$
Пол м/ж	12/18	40/60	9/20	31/69	$p_{1-2} \geq 0,05$

Примечание: факторы риска (сердечно-сосудистые заболевания, заболевания органов дыхания, сахарный диабет и др.) у пациентов обеих групп отсутствуют.

Статистически значимых отличий в частоте сравниваемых признаков в группах нет ($p_{1-2} \geq 0,05$).

Таблица 2. Лабораторные данные у пациентов с диагнозом «Грипп» до начала терапии ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1 ($n = 30$)	Группа 2 ($n = 29$)
Гемоглобин, г/л	138 ± 75,87	135 ± 71,44
Эритроциты × 10 ¹² /л	3,8 ± 0,98	4,1 ± 1,00
Лейкоциты × 10 ⁹ /л	6,3 ± 2,31	5,9 ± 1,99
Общий белок, %	76,3 ± 12,30	69,8 ± 11,98
Глюкоза крови, мМ	4,7 ± 1,93	4,9 ± 2,00
Общий билирубин, мкмоль/л	15,2 ± 2,34	15,1 ± 2,51
АЛТ, МЕ/л	16,2 ± 4,12	15,9 ± 4,09
Мочевина, ммоль/л	4,5 ± 1,70	3,9 ± 1,91

паратов, назначения антибактериальных средств или госпитализации. По окончании противовирусной терапии у всех наблюдавшихся больных зарегистрирован период ранней реконвалесценции с постепенным окончательным выздоровлением в течение ближайших 7 сут. В табл. 4 представлены лабораторные показатели пациентов сравниваемых групп по окончании наблюдения (2-й визит). Как следует из данных табл. 4, существенных отличий в динамике лабораторных показателей у больных, получавших триазапирин или осельтамивир, не наблюдалось. Не отмечено также в ходе терапии пациентов ни одного нежелательного явления, имеющего причинно-следственную связь с используемыми лекарственными препаратами, о чем свидетельствует анализ записей в индивидуальных регистрационных картах и дневниках самонаблюдения каждого больного.

Таким образом, получены сопоставимые результаты клинической эффективности и безопасности противовирусной терапии гриппа триазапирин и осельтамивиром. Показано некоторое преимущество триазапирина в купировании интоксикационного синдрома. Влияние этого препарата на головную боль проявлялось с первых суток применения (табл. 3). Отчетливый клинический эффект триазапирина отмечен также в отношении купирования катарально-респираторных явлений у больных гриппом. Отмечена более быстрая динамика в уменьшении интенсивности ос-

Таблица 3. Продолжительность основных клинических симптомов гриппа у пациентов групп сравнения (сутки, $M \pm m$)

Симптом	Группа 1 ($n = 30$), триазапирин	Группа 2 ($n = 29$), осельтамивир
Лихорадка, > 37 °С	4,0 ± 0,23	4,3 ± 0,49
Лихорадка, > 38 °С	1,9 ± 0,12	1,9 ± 0,20
Головная боль	3,2 ± 0,10*	4,3 ± 0,42
Миалгия	3,0 ± 0,19	3,9 ± 0,39
Насморк	4,6 ± 0,17	5,0 ± 0,31
Фарингит	5,8 ± 0,35	5,6 ± 0,48
Кашель	6,8 ± 0,09	7,9 ± 0,55

* $p \leq 0,05$.

Таблица 4. Лабораторные данные у пациентов по окончании терапии ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1 ($n = 30$), триазапирин	Группа 2 ($n = 29$), осельтамивир
Гемоглобин, г/л	140 ± 74	139 ± 69,70
Эритроциты × 10 ¹² /л	3,8 ± 1,1	4,3 ± 2,11
Лейкоциты × 10 ⁹ /л	7,0 ± 2,6	6,9 ± 3,04
Общий белок, %	79,3 ± 13,4	79,8 ± 15,02
Глюкоза крови, мМ	4,7 ± 1,98	5,0 ± 2,13
Общий билирубин, мкмоль/л	14,2 ± 3,01	14,1 ± 2,97
АЛТ, МЕ/л	14,2 ± 3,87	16,0 ± 3,51
Мочевина, ммоль/л	4,4 ± 1,56	3,5 ± 1,41

новых его проявлений (ринит, фарингит, ларингит), по сравнению с пациентами, получавшими осельтамивир. Отмеченное положительное влияние триазапирина на клиническое течение гриппозной инфекции обусловлено его прямым ингибированием синтеза РНК вируса гриппа и репликации его геномных фрагментов [10, 12].

ВЫВОДЫ

1. Противовирусный препарат метилтионитрооксодигидротриазапирин триазапирин является новым безопасным средством этиотропной терапии гриппа, сопоставимым по клинической эффективности с осельтамивиром.

2. Включение в комплексную терапию больных гриппом с токсикозом средней степени тяжести триазапирина (250 мг 3 раза в сутки 5 дней) приводит к улучшению общего состояния больных, достоверному ($p \leq 0,05$) уменьшению продолжительности одного из ключевых симптомов гриппа – головной боли в 1,3 раза, ($3,2 \pm 0,10$) сут, по сравнению с осельтамивиром – ($4,3 \pm 0,42$) сут.

ЛИТЕРАТУРА

- И. П. Баранова, Н. В. Свистунова, *Инфекц. болезни*, № 2, 46 – 53 (2014).
- Н. В. Белякова, С. В. Альховский, Е. С. Шевченко и др., *Вопросы вирусол.*, № 5, 10 – 13 (2010).
- Е. И. Бореко, Н. И. Павлова, *Здравоохранение (Минск)*, № 10, 18 – 21 (2010).
- Э. Г. Деева, О. И. Киселев, Т. И. Мельникова и др., *Эпидемиология и инфекционные болезни*, № 5, 20 – 26 (2013).
- Э. Г. Деева, В. Л. Русинов, В. Н. Чарушин и др., *Разработка и регистрация лек. средств*, № 7, 144 – 151 (2014).
- М. Ю. Еропкин, Л. С. Карпова, Н. И. Коновалова и др., *Эпидемиол. и инфекц. болезни*, № 6, 4 – 11 (2015).
- О. И. Киселев, Л. М. Цыбалова, В. И. Покровский, *Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика*, МИА, Москва (2011).
- О. И. Киселев, Э. Г. Деева, Т. И. Мельникова и др., *Вопросы вирусол.*, № 6, 9 – 12 (2012).
- Н. А. Малышев, М. В. Базарова, Г. Н. Кареткина и др., *Инфекционные болезни. Новости. Мнения. Обучение*, № 2, 12 – 18 (2013).

10. О. Ю. Реброва, *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ*, Москва (2006).
11. Е. А. Савина, *Бюллетень медицинских интернет-конференций. Наука и инновации*, Саратов, № 5, 787 (2015).
12. A. Moscona, *N. Engl. J. Med.*, **25**(355), 2633 – 2636 (2005).
13. CDC, *Morbid. Mortab. Wkly Rep.*, **58**(16), 433 – 435 (2009).
14. Стандарты медицинской помощи: [Эл. ресурс]; URL: www.gosminzdrav.ru (дата обращения: 26.05.2016).
15. Клинические рекомендации “Грипп у взрослых”: [Эл. ресурс]; URL: [http:// nnoi.ru /](http://nnoi.ru/) (дата обращения: 26.05.2016).

Поступила 17.10.17

APPLICATION OF A NEW DOMESTIC ANTIVIRAL DRUG (TRIAZAVIRIN) IN ETIOTROPIC TREATMENT OF INFLUENZA

L. I. Ratnikova

South Ural State Medical University, ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092 Russia

We have studied the impact of a new domestic antiviral drug triazavirin on the clinical course of influenza of moderate severity in adults. The clinical efficacy of the new drug was studied in comparison to oseltamivir in two groups of volunteers: triazavirin group (30 patients) and oseltamivir group (29 patients). Triazavirin was administered orally as one capsule (250 mg) three times a day; oseltamivir, as one capsule (75 mg) two times a day. Both drugs were administered for 5 days. Symptomatic therapy in patients of both groups was identical. Generally comparable results of antiviral therapy of influenza were obtained in respect of the clinical efficacy and safety of pharmacological means for direct action of both anti-influenza drugs, triazavirin and oseltamivir. However, some advantage of triazavirin was observed in relieving intoxication syndrome in patients with influenza.

Keywords: clinical treatment of influenza; antiviral therapy; triazavirin; oseltamivir.