

Опыт профилактического применения препарата Риамиловир в очагах коронавирусной инфекции (COVID-19)

А.У. Сабитов¹, П.В. Сорокин², С.Ю. Дашутина³

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

²ООО «Азол фарма», Екатеринбург, Россия;

³МАУ «Городская клиническая больница №14», Екатеринбург, Россия

Аннотация

Цель. Оценить эффективность, безопасность и переносимость препарата Риамиловир в качестве средства экстренной медикаментозной профилактики в очагах новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Материалы и методы. В исследование включены 113 человек в возрасте 18 лет и старше, имевших контакты 1-го уровня с больными новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), ранее не болевших, при наличии отрицательных результатов полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2.

Результаты. Установлена высокая эффективность, безопасность и хорошая переносимость препарата Риамиловир на протяжении 20 дней приема профилактической дозы 1 капсула (250 мг) в день в очагах COVID-19.

Заключение. Эффективность и безопасность профилактического приема препарата Риамиловир позволяют рекомендовать его для экстренной медикаментозной профилактики у контактных лиц в очагах новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Ключевые слова: COVID-19, новая коронавирусная инфекция, Риамиловир, очаги

Для цитирования: Сабитов А.У., Сорокин П.В., Дашутина С.Ю. Опыт профилактического применения препарата Риамиловир в очагах коронавирусной инфекции (COVID-19). Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 435–439. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200751

ORIGINAL ARTICLE

Experience of the preventive use of the drug Riamilovir in the foci of coronavirus infection (COVID-19)

Alebay U. Sabitov¹, Pavel V. Sorokin², Svetlana Yu. Dashutina³

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

²"Azol pharma" LLC, Yekaterinburg, Russia;

³City Clinical Hospital №14, Yekaterinburg, Russia

Abstract

Aim. The assessment of the effectiveness, safety and tolerance of the drug Riamilovir for emergency drug prevention in the foci of a new coronavirus infection (COVID-19).

Materials and methods. The trial included 113 persons aged 18 years and older who had level 1 contacts with patients with a new coronavirus infection (COVID-19), who had not previously been ill, with negative PCR results for COVID-19.

Results. The high effectiveness, safety and good tolerance of the preventive use of the drug Riamilovir for the period of 20 days of taking a prophylactic dose of 1 capsule (250 mg) per day in the foci of COVID-19 has been established.

Conclusion. The effectiveness and safety of the preventive use of the drug Riamilovir allow to recommend it for emergency drug prophylaxis in contact persons in the foci of a new coronavirus infection (COVID-19).

Keywords: COVID-19, novel coronavirus disease, Riamilovir, foci

For citation: Sabitov AU, Sorokin PV, Dashutina SY. Experience of the preventive use of the drug Riamilovir in the foci of coronavirus infection (COVID-19). Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (4): 435–439. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200751

Введение

Пандемия вируса SARS-CoV-2 стала причиной смерти более чем 2,7 млн человек, по состоянию на 25 марта в мире выявлено более 571 тыс. новых случаев заражений коронавирусом, а общее число подтвержденных случаев превысило 124,7 млн человек [1].

Широкое распространение коронавирусной инфекции ставит перед практическим здравоохранением задачу поиска эффективных методов борьбы с вирусом SARS-CoV-2, не

допустив появления все более опасных штаммов данного вируса. Несмотря на накопленный опыт терапии коронавирусной инфекции, в настоящее время не разработано какого-либо одного высокоэффективного лекарства в борьбе с COVID-19. Однако следует обратить внимание на представителей класса нуклеозидных аналогов, обладающих механизмом действия, связанным с ингибированием репликации вирусных частиц, – препараты Фавипиравир, Ремдесивир, Риамиловир. В частности, Риамиловир в целом ряде исследований показал эффективность в лечении различных

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Сабитов Алебай Усманович – д.м.н., 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

Сорокин Павел Владимирович – к.фарм.н., ген. дир. ООО «Азол Фарма». ORCID: 0000-0002-1477-8521

Дашутина Светлана Юрьевна – к.м.н., зам. рук. по амбулаторно-поликлинической службе МАУ ГКБ №14. ORCID: 0000-0002-0323-0501

[✉]Alebay U. Sabitov. E-mail: postdiplom@usma.ru; ORCID: 0000-0003-0858-9529

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

Svetlana Yu. Dashutina. ORCID: 0000-0002-0323-0501

РНК-вирусных инфекций, таких как грипп [2, 3] и острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) [4–6].

Важно отметить, что данный препарат уже имеет опыт применения на базе российских и зарубежных ковидных госпиталей в качестве этиотропного средства при терапии коронавирусной инфекции как в составе комбинированных схем лечения, так и монотерапии [7–9].

Для купирования распространения инфекции необходимо использовать методы, направленные не только на скорейшее выздоровление заболевших, но и на профилактические меры. Так, временными методическими рекомендациями Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [10] определены три группы мероприятий для профилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19):

- специфическая профилактика у взрослых (вакцинация);
- неспецифическая профилактика (комплекс мероприятий, направленных на предотвращение распространения инфекции: диагностика и активное выявление инфицированных, соблюдение режима самоизоляции, соблюдение дистанции, использование мер социального разобщения, переход на удаленный режим работы, перевод на дистанционное обучение образовательных организаций, соблюдение правил личной гигиены и др.);
- медикаментозная профилактика.

В качестве медикаментозной профилактики COVID-19 возможно назначение интраназальных форм интерферона α (у беременных возможно только интраназальное введение рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$) и/или умифеновира. Однако, учитывая сложность обеспечения специфической (необходимость широкого охвата вакцинацией, противопоказания, длительность формирования иммунного ответа) и неспецифической профилактики (трудность повсеместной организации и обеспечения контроля), представляется целесообразным расширить арсенал средств лекарственной профилактики новой коронавирусной инфекции.

В Российской Федерации с началом распространения новой коронавирусной инфекции действует Постановление Правительства РФ от 03.04.2020 №441 «Об особенностях обращения лекарственных препаратов для медицинского применения, которые предназначены для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и для организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов». Благодаря указанному Постановлению Правительства России существенно облегчены и ускорены процедуры проведения исследований эффективности и безопасности лекарственных средств в отношении новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

В рамках указанного Постановления Правительства РФ №441 проведено открытое исследование по оценке безопасности и эффективности препарата Риамилон (торговое наименование Триазавирин®) для профилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в семейных и производственных очагах на базе МАУ «Городская клиническая больница №14» в г. Екатеринбурге, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Материалы и методы

В исследование включены 113 человек в возрасте 18 лет и старше, имевшие контакты 1-го уровня (семейные, производственные) с больными новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), ранее не болевшие, при наличии отрицательных результатов полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2. Использована следующая схема профилактики: 1 капсула (250 мг) Риамиловира в сутки на протяжении 20 дней.

Взятие мазков из носо- и ротоглотки для ПЦР на SARS-CoV-2 проводилось на 7, 14 и 21-е сутки включения в исследование. Общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, рутинное ЭКГ-обследование проводились до начала лечения (на старте) и на 20-й день применения препарата.

В качестве критериев включения использовались следующие:

- возраст от 18 лет до 64 лет обоего пола;
- отсутствие беременности;
- подписание информированного согласия.

Критерии невключения:

- беременность;
- указание на аллергические реакции на препарат Риамилон в анамнезе;
- участие в других клинических исследованиях в течение последних 3 мес;
- применение других противовирусных препаратов (кроме препарата Риамилон), иммуномодуляторов/иммуностимуляторов, иммуноглобулинов, иммунодепрессантов, препаратов, при назначении которых ранее отмечались аллергические реакции.

Эффективность оценивалась по следующим критериям:

- доля лиц с положительным результатом теста методом ПЦР (ПЦР-тест) на 7, 14, 20-й день;
- доля лиц с возникновением клиники COVID-19;
- доля лиц с нежелательными реакциями на препарат Риамилон.

Уровень безопасности оценивался по характеру и длительности нежелательных явлений (с этой целью все контактные лица вели дневники самооценки в течение 20 дней), а также доле лиц с отклонениями в лабораторных показателях и ЭКГ.

Статистическая обработка проводилась с использованием программного обеспечения SAS 9.4.

Исследование проведено на основе решения независимого локального этического комитета при ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России №5 от 26 июня 2020 г., решения независимого локального этического комитета при МАУ ГКБ №14 (протокол заседания ЛЭК №115тр от 14.08.2020), протокол научного исследования версия №1 от 22.06.2020.

Результаты и обсуждение

Препарат Риамилон (капсулы 250 мг) с целью профилактики использован в 75 семейных и 6 производственных очагах коронавирусной инфекции (COVID-19). Число контактных лиц, исключая детей, в семейных очагах составило 79 человек, а в производственных (медицинские работники подразделений ГКБ №14, оказывающих медицинскую помощь больным COVID-19) – 34 человека. В связи с тем, что больные COVID-19 в семейных очагах получали лечение в амбулаторных условиях, контакт с больным у остальных

Таблица 1. Жалобы среди контактных лиц, отмеченные в период наблюдения

Характер жалоб	Число обследуемых, абс.	Удельный вес, %
<i>Местный</i>		
Заложенность носа	10	8,85±2,85
Боль в горле	5	4,42±2,06
Сухой кашель	2	1,77±1,31
<i>Общий</i>		
Сонливость	13	11,50±3,21
Головная боль	8	7,07±2,57
Повышенная утомляемость	7	6,19±2,42
Боли в животе	6	5,31±2,25
Раздражительность	3	2,65±1,61
Ощущения онемения, чувство покалывания, ползания мурашек	2	1,77±1,31
Повышенное потоотделение	2	1,77±1,31
Отсутствие аппетита	1	0,89±0,63
Повышение температуры	1	0,89±0,63
Диарея	1	0,89±0,63
Суставная боль	1	0,89±0,63
Тошнота	1	0,89±0,63

Таблица 2. Показатели общего анализа крови до начала и на 20-й день применения (M±m)

Показатель	Срок анализа	Среднее значение
Гемоглобин, г/л	До начала применения	141,84±1,55
	На 20-й день	141,54±1,49
Эритроциты (10 ¹²)	До начала применения	4,79±0,04
	На 20-й день	4,74±0,04
Лейкоциты (10 ⁹)	До начала применения	6,75±0,17
	На 20-й день	6,66±0,15
Тромбоциты (10 ⁹)	До начала применения	277,79±6,14
	На 20-й день	278,59±5,95
Эозинофилы, %	До начала применения	3,17±0,19
	На 20-й день	3,31±0,19
Базофилы, %	До начала применения	0,84±0,15
	На 20-й день	0,77±0,03
Лимфоциты, %	До начала применения	34,04±0,78
	На 20-й день	32,04±0,74
Нейтрофилы, %	До начала применения	52,404±0,87
	На 20-й день	53,648±1,02
Моноциты, %	До начала применения	9,12±0,30
	На 20-й день	8,37±0,36
СОЭ, мм	До начала применения	9,92±0,69
	На 20-й день	10,52±0,71

членов семьи был постоянным на протяжении всего заболевания. Общее число контактных лиц, принимавших препарат Риамилон с профилактической целью, составило 113 человек, из них различную коморбидную патологию имели 24 человека.

На фоне профилактического приема препарата Риамилон в течение первых 7 дней COVID-19 заболели 3 человека из

семейных очагов. Это была легкая форма болезни в виде ОРВИ с положительными результатами ПЦР на SARS-CoV-2. Состояние здоровья заболевших не потребовало госпитализации, и все 3 человека прошли лечение амбулаторно. Заболевание протекало в легкой форме и проявлялось только такими слабовыраженными симптомами, как заложенность носа и сонливость.

Таблица 3. Показатели биохимического анализа крови до начала и на 20-й день применения (M±m)

Показатель	Срок анализа	Среднее значение
Общий белок, г/л	До начала применения	75,10±0,39
	На 20-й день	74,06±0,36
Глюкоза, ммоль/л	До начала применения	5,51±0,18
	На 20-й день	5,49±0,19
Общий билирубин, мкмоль/л	До начала применения	10,76±0,96
	На 20-й день	12,08±1,73
АЛТ, Ед/л	До начала применения	24,01±3,56
	На 20-й день	20,83±0,94
АСТ, Ед/л	До начала применения	25,31±2,34
	На 20-й день	21,66±0,72
Мочевина, ммоль/л	До начала применения	4,38±0,11
	На 20-й день	4,46±0,11
Креатинин, мкмоль/л	До начала применения	70,63±1,11
	На 20-й день	84,31±9,27

Таблица 4. Показатели общего анализа мочи до начала и на 20-й день применения

Показатель	Срок анализа	Среднее значение
рН	На старте	5,80±0,05
	На 20-й день	5,75±0,04
Удельный вес	На старте	1016,87±0,59
	На 20-й день	1017,40±0,58

В последующие дни наблюдения лиц с развернувшейся клинической картиной COVID-19 или с положительным результатом ПЦР на SARS-CoV-2 выявлено не было. Таким образом, эффективность профилактического приема препарата Риамилловир у контактных лиц в очагах инфекции составила 97,35±0,93%.

Основные жалобы, предъявляемые контактными лицами во время наблюдения, представлены в **табл. 1**.

Указанные жалобы носили слабовыраженный характер и не влияли на повседневную деятельность. Основное количество жалоб выявлено на 2-й день наблюдения, а к 5-му дню наблюдений практически полностью исчезало.

В показателях общего анализа крови статистически значимых различий между параметрами, имевшимися до начала и полученными на 20-й день применения препарата, не наблюдалось ($p>0,05$). Отдельные показатели приведены в **табл. 2**.

Показатели биохимического анализа крови, взятой до начала исследования и на 20-й день применения Риамилловира, приведены в **табл. 3**. Из представленных данных видно, что уровень глюкозы крови, билирубина, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаргатаминотрансфераза (АСТ), мочевины, креатинин статистически не различались ($p>0,05$).

По результатам оценки общего анализа мочи статистически значимых различий в изменениях также не наблюдалось ($p>0,05$). Отдельные показатели приведены в **табл. 4**.

В показателях электрокардиограмм, снятых у обследуемых лиц до начала и на 20-й день применения препарата Риамилловир, статистически значимых отличий выявлено не было ($p=0,443$).

Таким образом, на протяжении всего периода наблюдения за контактными лицами, принимавшими препарат Риамилловир с профилактической целью, не выявлено лиц с нежелательными реакциями на применение препарата, имевших клинические проявления или лабораторные отклонения. Переносимость применения препарата Риамилловир в течение 20 дней отмечена как хорошая.

Заключение

Исследование профилактической эффективности новых противовирусных препаратов и расширение арсенала медикаментозных средств для экстренной профилактики, особенно в период пандемии новой коронавирусной инфекции, имеют огромное значение. В результате проведенного исследования эффективности и безопасности профилактического применения препарата Риамилловир (Триазавирин®) в рамках Постановления Правительства России №441 установлены:

- высокая эффективность (на уровне 97,35%) профилактического приема препарата Риамилловир контактными лицами в очагах инфекции по схеме: 1 капсула (250 мг) в день;
- безопасность применения и хорошая переносимость препарата Риамилловир при использовании в течение 20 дней.

В процессе исследования не выявлено значимых нежелательных явлений и побочных реакций на фоне применения препарата Риамилловир (Триазавирин®) в течение 20 дней, в том числе у лиц с коморбидной патологией.

Полученные результаты позволяют рекомендовать использование препарата Риамилловир в качестве средства медикаментозной профилактики как для врачебного персонала, так и лиц, контактирующих с больными новой коронавирусной инфекцией.

Результаты проведенного исследования поданы в установленном порядке в Минздрав России для рассмотрения

вопроса о включении препарата Риамилловир во временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список сокращений

ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ЭКГ – электрокардиография

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- COVID-19 Coronavirus pandemic. Reported Cases and Deaths by Country, Territory, or Conveyance. Available at: [https://www.worldometers.info/coronavirus/Coronavirus-disease-\(COVID-19\)](https://www.worldometers.info/coronavirus/Coronavirus-disease-(COVID-19)). Accessed: 25.03.2021.
- 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):40-7 [Sologub TV, Tokin II, Midikari AS, Tsvetkov VV. A comparative efficacy and safety of using antiviral drugs in therapy of patients with influenza. *Infektsionnye bolezni*. 2017;15(3):40-7 (In Russ.)]. doi: 10.20953/1729-9225-2017-3-25-32
- Касьяненко К.В., Львов Н.И., Мальцев О.В., Жданов К.В. Нуклеозидные аналоги в терапии гриппа: история и опыт. *Журн. инфектологии*. 2019;11(3):20-6 [Kasyanenko KV, Lvov NI, Maltsev OV, Zhdanov KV. Nucleoside analogues for the treatment of influenza: history and experience. *Zhurnal infektologii*. 2019;11(3):20-6 (In Russ.)]. doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-20-26
- Веревицкий В.К., Шемякина Е.К., Сабитов А.У., Бацкалевич Н.А. Современная этиотропная терапия гриппа и ОРВИ у взрослых больных с отягощенной преморбидной патологией. *Антибиотики и химиотерапия*. 2018;63(7-8):47-50 [Verevshchikov VK, Shemyakina EK, Sabitov AU, Batskalevich NA. Modern Etiotropic Therapy of Influenza and ARVI in Adult Patients with Premorbid Pathology. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2018;63(7-8):47-50 (In Russ.)].
- 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 ARVI with a domestic antiviral drug. *Infektsionnye bolezni*. 2019;17(4):13-7 (In Russ.)]. doi: 10.20953/1729-9225-2019-4-13-17
- 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 Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200427
- Сабитов А.У., Белоусов В.В., Един А.С., и др. Практический опыт применения препарата Риамилловир в лечении пациентов с COVID-19 средней степени тяжести. *Антибиотики и химиотерапия*. 2020;65(7-8):27-30 [Sabitov AU, Belousov VV, Edin AS, et al. Practical Experience of Using Riamilovir in Treatment of Patients with Moderate COVID-19. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2020;65(7-8):27-30 (In Russ.)]. doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-27-30
- Wu X, Yu K, Wang Y, et al. Efficacy and safety of triazavirin therapy for coronavirus disease 2019: a pilot randomized controlled trial. *Engineering (Beijing, China)*. 2020 Sep 8. doi: 10.1016/j.eng.2020.08.011
- Касьяненко К.В., Мальцев О.В., Козлов К.В., и др. Клиническая эффективность и безопасность применения Риамилловира при лечении пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. *Антибиотики и химиотерапия*. 2020;65(11-12):16-21 [Kasyanenko KV, Maltsev OV, Kozlov KV, et al. Clinical Efficiency and Safety of Riamilovir for Treating Patients with SARS-CoV-2 Infection. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2020;65(11-12):16-21 (In Russ.)]. doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-16-21
- Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 10, 08.02.2021. Режим доступа: http://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v10.pdf. Ссылка активна на 25.03.2021 [Temporary guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: http://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v10.pdf. Accessed: 25.03.2021 (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.02.2021



OMNIDOCTOR.RU