

## Справка по препарату «Триазавирин»

Препарат «Триазавирин» (МНН Риамиловир) – оригинальный российский инновационный противовирусный препарат прямого (этиотропного) действия. За фундаментальными разработками препарата стоят институты двух академий наук – РАН и РАМН. Химической частью разработки занимались Уральский политехнический институт и Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН. Биологическая часть исследований, включая последующие клинические испытания, проводилась под руководством Национального центра ВОЗ по гриппу в России - Научно-исследовательский институт гриппа Минздрава РФ.

Активное вещество препарата «Триазавирин» - синтетический аналог оснований пуриновых нуклеозидов (гуанина) с выраженным противовирусным действием широкого спектра. Химическое наименование: Метилтионитрооксодигидротриазолотриазинид натрия. Международное непатентованное наименование «Риамиловир». Основным механизмом действия Триазавирина является ингибирование синтеза вирусных РНК и репликации геномных фрагментов, тем самым препарат тормозит жизненный цикл вирусных белков и обеспечивает прямое противовирусное действие.

Препарат хорошо себя зарекомендовал при профилактике и лечении вирусных инфекций, в т.ч. для экстренной профилактики сотрудников Главного управления ГШ ВС России, аппарата посольства и членов диппредставителей в очагах распространения вирусной лихорадки Зика в Латинской Америке, для лечения стационарных больных острыми респираторными инфекциями полка оперативного назначения Отдельной дивизии оперативного назначения войск национальной гвардии России при подготовке личного состава парадного расчета для участия в торжественных мероприятиях на Красной площади, для лечения пациентов с ОРВИ на базе 3 Центрального военного клинического госпиталя им. А.А. Вишневского Минобороны России и других учреждений и ведомств. Имеются благодарственные письма от Главного управления Генерального штаба Министерства обороны России и Федеральной службы войск национальной гвардии России.

Препарат «Триазавирин» входит в:

- федеральные клинические рекомендации Минздрава РФ по лечению гриппа гриппу у взрослых, которые опубликованы в рубрикаторе на сайте Минздрава РФ, в качестве одного из четырех противовирусных препаратов с прямым противовирусным действием в амбулаторных и стационарных условиях;
- стандарт диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у военнослужащих Вооруженных Сил Российской Федерации;

- приказ Департамента здравоохранения города Москвы № 1131 от 01.10.2020 «О внесении изменений в приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 11 сентября 2020 для обеспечения лекарственной терапией больных с COVID-19 в амбулаторных условиях на дому;

- клинический протокол лечения больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19, находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы;

- временные методические рекомендации «лекарственная терапия ОРВИ в амбулаторной практике в период эпидемий COVID-19», опубликованные научным сообществом;

- временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Свердловской области «О применении препарата Триазавирин для лечения и постэкспозиционной профилактики новой коронавирусной инфекции – COVID-19»;

- методические рекомендации по лечению ОРВИ и гриппа Федерального медико-биологического агентства;

- рекомендации Национального научного общества инфекционистов России по лечению гриппа и ОРВИ;

- региональные приказы по лечению гриппа и ОРВИ (Свердловская область и др.).

- методические рекомендации АО группа компаний «МедСи» «Тактика ведения взрослых пациентов с ОРВИ/внебольничной пневмонией в условиях пандемии COVID-19 на амбулаторном этапе» и др.

В 2021 года Минздрав РФ принял положительное решение о внесении изменений в инструкцию по применению препарата «Триазавирин» (добавление второго показания для применение «лечение ОРВИ» и смене статуса отпуска на «без рецепта»).

Ниже приведены основные результаты по исследованиям препарата «Триазавирин» в отношении гриппа, ОРВИ и новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

## **1. Клинический опыт применения препарата «Триазавирин»**

### **1.1. Клинические исследования в отношении лечения гриппа у взрослых**

В ходе проведения первой фазы клинического изучения «Оценка безопасности, переносимости и фармакокинетики препарата «Триазавирин» при применении у добровольцев (I фаза)» на базе Научно-исследовательского институт гриппа установлена безопасность и хорошая переносимость препарата Триазавирин. Изучение фармакокинетики препарата показало, что после приема внутрь Триазавирин быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальные концентрации достигаются в

среднем через 1–1,5 ч и возрастают пропорционально принятой дозе. Период полувыведения в среднем составляет 1,0–1,5 ч. Фармакокинетика препарата «Триазавирин» носит нелинейный двухфазный характер.

Перспективное простое слепое сравнительное плацебоконтролируемое клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности препарата Триазавирин, капсулы 250 мг у пациентов с диагнозом грипп (вторая фаза) показало, что использование Триазавирина в этиотропной терапии гриппа способствует сокращению продолжительности основных симптомов заболевания (интоксикация, лихорадка, катаральных симптомов), снижению частоты развития осложнений и объема симптоматической терапии. На фоне приема Триазавирина снижается уровень повторного выделения вирусов гриппа как А, так и В. Анализ групп пациентов, получавших Триазавирин, показал, что предпочтительной схемой лечения является прием препарата по 250 мг 3 раза в день. Полученные данные позволяют рассматривать Триазавирин как универсальный препарат для лечения гриппа, обладающий явными преимуществами над ингибиторами нейраминидазы, эффективность которых напрямую зависит от изменений в структуре нейраминидазы вирусов гриппа А и В. Исследование проведено на базе ФГБУ НИИ гриппа Минздрава России и ГБОУ СПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России

Рандомизированное, сравнительно, открытое клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности препарата Триазавирин, капсулы 250 мг при лечении пациентов с диагнозом грипп (третья фаза) показало, что использование этиотропного препарата Триазавирин в терапии гриппа обеспечивает сокращение продолжительности заболевания: интоксикации, лихорадки, катаральных симптомов. При терапии, начатой на 2-е сутки заболевания, в группе Триазавирина отмечается значимое сокращение длительности заболевания по сравнению с группой Тамифлю (международный золотой стандарт для лечения гриппа). На фоне приема Триазавирина снижается уровень повторного определения РНК вирусов гриппа, частота развития осложнений, а также длительность применения симптоматической терапии показателями в группе терапии, по сравнению с аналогичными показателями в группе пациентов, принимавших Тамифлю. Таким образом, по ряду показателей эффективности Триазавирин статистически значимо превосходит эффективность Тамифлю. Использование препарата является безопасным.

Исследование проведено на базе ФГБУ НИИ гриппа Минздрава России, ГБОУ СПбГМУ им.И.П. Павлова Минздрава России, Челябинской государственной медицинской академии, МАО «Городская клиническая больница № 40 (Екатеринбург).

В 2021 году проведен метаанализ рандомизированных клинических испытаний для объединения результатов клинических исследований по оценке эффективности препарата Триазавирин (риамиловир) в этиотропной терапии гриппа.

Метаанализ проведен в соответствии с принципами PRISMA в отношении качества представления информации о результатах систематических обзоров и метаанализов работ, посвященных оценке медицинских вмешательств. В исследования были включены 471 пациент с подтвержденным диагнозом грипп (с лабораторно подтвержденным наличием антигенов вируса гриппа).

Проведенный метаанализ показал, что применение препарата Триазавирин (риамиловир) статистически достоверно влияет на выраженность клинических симптомов у пациентов с гриппом, в связи с чем препарат может быть использован при стартовой терапии взрослых больных с гриппом.

Заключение по проведенному метаанализу: Проведенные клинические исследования демонстрируют, что применение препарата Триазавирин (риамиловир) эффективно как на начальных, так и на поздних стадиях заболевания, в связи с чем препарат может быть использован при терапии взрослых больных с респираторными заболеваниями вирусной этиологии, в частности, с диагнозом грипп. Метаанализ собранных данных показал, что терапия препаратом Триазавирин (риамиловир) имеет статистически достоверные преимущества по различным показателям как по сравнению с группой плацебо, так и с группой Тамифлю (осельтамивир).

Результаты опубликованы:

- Э.Г. Деев, О.И. Киселев, Т.И. Мельникова, А.А. Шалджан, П.А. Некрасов, А.С. Киселев, К.А. Загородникова, В.Н. Чарушин, В.Л. Русинов, Е.Н. Уламский, О.Н. Чупахин Новый противовирусный препарат «Триазавирин». Результаты I фазы клинического исследования. Эпидемиология и инфекционные болезни, №5, 2013

- Киселев О.И., Деева Э.Г., Мельникова Т.И., Козелецкая К.Н., Киселев А.С., Русинов В.Л., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н. Новый противовирусный препарат Триазавирин. Результаты II фазы клинического исследования. Вопросы вирусологии. – 2012. – № 6. – С. 9-12.

- Т.В. Сологуб, И.И. Токин, А.С. Мидикари, В.В. Цветков. Сравнительная эффективность и безопасность применения противовирусных препаратов в терапии больных гриппом / Инфекционные болезни, 2017, т.15, N3, с.40-47;

- И.И. Токин, В.В. Цветков, Г.С. Голобоков. Сравнительная клинико-экономическая оценка двух альтернативных схема противовирусной терапии больных гриппом. Журнал инфектологии, Т.10, №2, 2018 – с.110-116.

- Сабитов А.У., Ковтун О.П., Бацкалевич Н.А., Львов Н.И., Жданов К.В., Эсауленко Е.В., Тихонова Е.П., Калинина Ю.С., Сорокин П.В., Чепур С.В., Степанов А.В. Мета анализ рандомизированных клинических исследований эффективности препарата Риамилловир в этиотропной терапии гриппа. Журнал «Антибиотики и химиотерапия», 2021, 66; 5–6, с.58-71

Препарат «Триазавирин» зарегистрирован в Министерстве здравоохранения России 28.08.2014 г. за номером ЛП002604.

В 2016 году разработка удостоена престижной премии в области фармацевтики Prix Galien Russia.

### **1.2. Клинические исследования в отношении лечения ОРВИ у взрослых**

В период 2018-2019 гг проведено рандомизированное двойное слепое сравнительное плацебо-контролируемое исследование (IIb фаза) по оценке эффективности, безопасности, переносимости и подбору оптимальной дозы препарата Триазавирин, у пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями.

Дизайн исследования: проспективное, рандомизированное, двойное слепое, сравнительное, плацебо-контролируемое, параллельно-управляемое, многоцентровое.

Исследование проведено на базе: ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа» Министерства здравоохранения России, ООО «Куратор», ООО «АрсВитэ Северо-Запад», ООО «МДП-Медикал Групп», ООО «Королев медицина», ООО «АрсВитэ Самара», ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии, кафедра внутренних болезней, кафедра инфекционных болезней.

Цель исследования: Оценка эффективности, безопасности, переносимости, а также определение оптимальной дозы препарата Триазавирин®, у пациентов с диагнозом ОРВИ.

Задачи исследования:

- оценить эффективность препарата Триазавирин® в дозе 500 мг/сутки (100 мг 5 раз в сутки), 5 суток и 750 мг/сутки (250 мг 3 раза в сутки), 5 суток в сравнении с плацебо при лечении ОРВИ;

- оценить безопасность препарата Триазавирин® в дозе 100 мг 5 раз в сутки, 5 суток и 250 мг 3 раза в сутки, 5 суток в сравнении с плацебо при лечении ОРВИ;

- оценить переносимость препарата Триазавирин®;

- определить оптимальную дозу (дозировку и кратность приема) препарата Триазавирин® при лечении ОРВИ.

Рандомизировано 165 пациентов (3 группы по 55 пациентов)

В результате проведенного исследования установлена эффективность и подтверждена основная гипотеза о превосходстве препарата Триазавирин® в обеих дозах (500 мг/сутки (100 мг 5 раз в сутки) и 750 мг/сутки (250 мг 3 раза в сутки)) по сравнению с Плацебо по времени наступления стойкого улучшения клинических симптомов и по времени до нормализации температуры от момента начала лечения. В результате анализа безопасности и переносимости было показано, что препарат Триазавирин® в обеих дозах (500 мг/сутки (100 мг 5 раз в сутки) и 750 мг/сутки (250 мг 3 раза в сутки)) по безопасности и переносимости не отличается от Плацебо.

В период 2019-2020 гг проведено рандомизированное двойное слепое сравнительное плацебо-контролируемое исследование (III фаза) по подтверждению эффективности, безопасности, переносимости и подбору оптимальной дозы препарата Триазавирин®, у пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями.

Дизайн исследования: проспективное, рандомизированное, двойное слепое, сравнительное, плацебо-контролируемое, параллельно-управляемое, многоцентровое клиническое исследование.

Исследование проведено на базе: ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа» Министерства здравоохранения России, ООО «Куратор», ООО «АрсВитэ Северо-Запад», ООО «Королев медицина», ООО «АрсВитэ Самара», ООО «Трехгорка медицина», ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней, кафедра инфекционных болезней.

Рандомизировано 270 пациентов (3 группы по 90 пациентов).

В результате проведенного исследования установлена эффективность и подтверждена гипотеза о превосходстве препарата Триазавирин® в обеих дозах (500 мг/сутки (100 мг 5 раз в сутки), 5 суток и 750 мг/сутки (250 мг 3 раза в сутки), 5 суток по сравнению с Плацебо по времени наступления стойкого улучшения клинических симптомов по шкале тяжести состояния при ОРВИ, по площади под кривой «балл по шкале тяжести состояния пациента с ОРВИ – время» после 5 дней терапии, по времени до нормализации

температуры от момента появления первых симптомов заболевания, по доле пациентов с нормализацией температуры тела, по динамике Средней температуры тела и Среднего балла катарально-респираторного синдрома по шкале оценки тяжести состояния при ОРВИ. В результате анализа безопасности и переносимости было показано, что Триазавирин в обеих дозах (500 мг/сутки (100 мг 5 раз в сутки) и 750 мг/сутки (250 мг 3 раза в сутки) по безопасности и переносимости не отличается от Плацебо.

Важно отметить, что во время проведения клинических исследований в отношении ОРВИ лечение прошли пациенты с коронавирусами (ПЦР подтверждено). Среднее время до достижения стойкого улучшения: 7 дней (группа лечения Триазавирин) против 10 дней (группа Плацебо). Кроме того, на первичном скрининге пациентов на предмет включения в исследование методом ПЦР был обнаружен в образцах коронавирус, на повторном ПЦР анализе через 6 дней лечения препаратом – вируса обнаружено не было.

В 2021 году проведен метаанализ рандомизированных контролируемых испытаний для объединения результатов клинических исследований по оценке эффективности препарата Триазавирин (риамиловир) в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции.

В исследование было включено 435 пациентов с подтверждённым диагнозом «острая респираторная вирусная инфекция» - ОРВИ (с лабораторно подтверждённым отсутствием антигенов вируса гриппа) из 27 центров. Анализ проведён в соответствии с принципами PRISMA в отношении качества представления информации о результатах систематических обзоров и метаанализов работ, посвящённых оценке медицинских вмешательств.

Проведённый метаанализ показал, что применение препарата «Триазавирин» статистически достоверно влияет на выраженность клинических симптомов у пациентов с ОРВИ. Метаанализ подтвердил достоверные ассоциации между применением препарата Триазавирин в обеих дозах и шансом наступления стойкого улучшения клинических симптомов на 5-е сутки терапии. Метаанализ также подтвердил статистическую значимость клинических эффектов применения препарата риамиловир по таким показателям как площадь под кривой «балл по шкале тяжести состояния пациента с ОРВИ - время», доля пациентов с полным исчезновением всех симптомов к концу 5-го дня от начала терапии.

Заключение по метаанализу. В проведённых исследованиях установлено, что применение препарата Триазавирин эффективно как на начальных, так и на поздних

стадиях заболевания, в связи с чем препарат может быть использован при стартовой терапии взрослых больных с респираторными заболеваниями вирусной этиологии

Результаты опубликованы:

- Токин И.И., Зубкова Т.Г., Дроздова Ю.В., Лиознов Д.А. Опыт этиотропной терапии ОРВИ отечественным противовирусным препаратом. Инфекционные болезни. 2019, т.17, №4, с 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): 160–164.

- Сабитов А.У., Ковтун О.П., Бацкалевич Н.А., Мальцев О.В., Жданов К.В., Эсауленко Е.В., Тихонова Е.П., Калинина Ю.С., Сорокин П.В., Чепур С.В., Степанов А.В. Мета анализ рандомизированных контролируемых клинических исследований эффективности препарата Риамиловир в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции. Журнал «Антибиотики и химиотерапия», 2021, 66; 5–6, с.48-57.

### **1.3. Доклинические исследования препарата «Триазавирин» (Риамиловир) в отношении COVID-19 in vivo**

**Цель исследования:** Оценка влияния препарата Риамиловир на репликацию SARS-CoV-2 в легких и динамику патоморфологических изменений в тканях внутренних органов на экспериментальной модели коронавирусной инфекции у сирийских хомяков.

#### **Материалы и методы:**

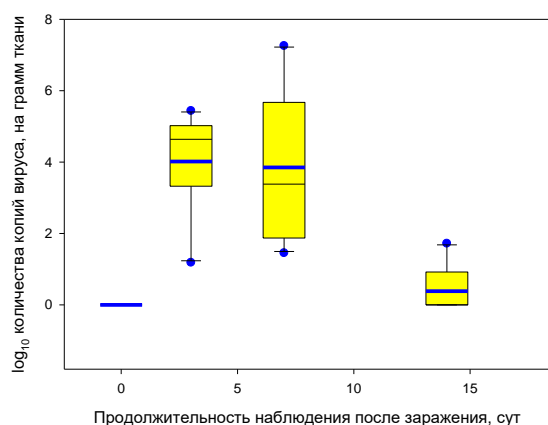
Эксперименты выполнены на 30 сирийских хомяках *Mesocricetus auratus*, полученных из питомника ООО «Дом фармации» (г. Санкт-Петербург). Культуру вируса выделяли из ПЦР-положительного материала от больных SARS-CoV-2-инфекцией в лабораториях ФГБУ «ГНИИИ ВМ» МО РФ и накапливали на культуре клеток Vero-B. Среднюю тканевую цитопатическую дозу вируса (TCID<sub>50</sub>) определяли на культуре клеток Vero B и рассчитывали по методу Рида и Менча. Интраназальное заражение сирийских хомяков экспериментальной группы и группы позитивного контроля проводили культурой вируса, содержащей 4,25×10<sup>4</sup> TCID<sub>50</sub>/мл вирусных частиц, микропипеткой в дозе 26 мкл/хомяк. Раствор риамиловира с концентрацией 0,1 мг/мл готовили из субстанции, производства ООО «Завод Медсинтез» (г. Новоуральск).



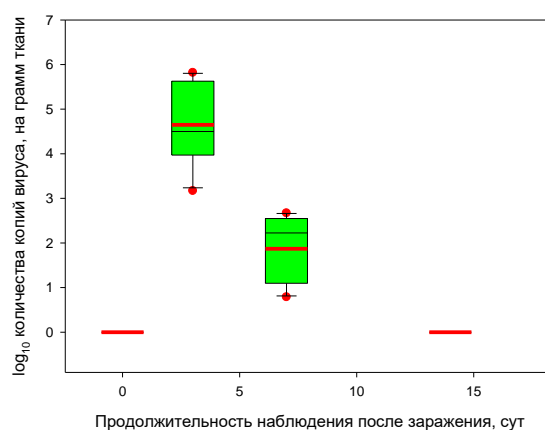
Животные экспериментальной группы получали препарат внутривнутрибрюшинно ежесуточно в дозе 20 мг/кг с 3 по 7 сут после инфицирования. Хомяки группы позитивного контроля получали инъекции физиологического раствора в эквивалентном объеме. В качестве негативного контроля использовали интактных животных.

Регистрировали следующие показатели: массу тела перед заражением и на 3, 7 и 14 сут после него, удельную (относительно массы тела) массу легких и селезенки. Для определения вирусной нагрузки методом количественного ПЦР у хомяков отбирали и гомогенизировали левое легкое, вирусную РНК выделяли с помощью набора «RNeasy Plus Universal Mini Kit» (Qiagen). Для сравнения показателей применяли t-критерий Стьюдента и H-критерий Краскела-Уоллиса при значимости различий  $p < 0,05$ . Сравнение проводили в группах негативного и позитивного контроля учитывая динамику их изменений за период проведения эксперимента.

Репликация вируса SARS-CoV-2 в легких у животных при контроле заражения (А) и при терапии препаратом Риамилловир (Б)



физиологический раствор, 20 мл/кг, внутривнутрибрюшинно, ежедневно с 3 по 7 сут



Риамилловир, 20 мг/кг, внутривнутрибрюшинно, ежедневно с 3 по 7 сут

Влияние Риамилловира на репликацию вируса в ткани легкого оценивали количественно методом ПЦР. Установлена способность Риамилловира снижать вирусную нагрузку почти на 3 порядка уже к окончанию терапии (7 сут заражения). При применении Риамилловира ни у одного из животных опытной группы не выявлена вирусная РНК в ткани легкого.

Применяя стандартные подходы кинетических исследований рассчитали характеристики выведения вируса в группе позитивного контроля и у животных, получавших Риамилловир в течение 5 дней в дозе 20 мг/кг. Результаты расчетов показателей сведены в таблице 1. Показано, что скорость элиминации вируса из ткани легких при применении Риамилловир возрастает почти в 2 раза, а период его

полувыведения сокращается в среднем на 1 сут. Эти характеристики доказывают наличие у Риамиловира противовирусной активности в отношении SARS-CoV-2. Применение препарата обеспечивает возможность сохранения компенсаторных резервов организма, что актуально для разрешения процесса и отсутствия осложнений в период реконвалесценции.

Таблица 1

Скорость элиминации и период полувыведения вируса из ткани легкого у самок сирийских хомяков при терапии Риамиловиром (20 мг/кг, внутривентриально, 3-7 сут после заражения, 1 раз в сут) на модели заражения SARS-CoV-2 ( $4,25 \times 10^4$  TCID<sub>50</sub>/мл) в дозе 26 мкл/хомяк, интраназально

Группа	Константа элиминации вируса, $k_e$ , копий/г×сут.	Период полувыведения, $\tau_{1/2}$ , сут.
Контроль заражения	0,31	2,21
Терапия препаратом Риамиловир, внутривентриально, 20 мг/кг ежедневно, с 3 по 7 сут после заражения	0,57	1,22

На фоне применения Риамиловира через 7 сут после заражения у животных регистрировали снижение выраженности патологически значимых изменений биометрических показателей, характеризующих развитие SARS-CoV-2-ассоциированного инфекционного процесса. Так, применение препарата предупреждало потерю массы тела животных (таблица 2) – объективного показателя, используемого в качестве критерия тяжести инфекционного процесса в многочисленных экспериментальных исследованиях. Кроме того, у животных регистрировали менее выраженное, чем в группе контроля, увеличение массового коэффициента легких, а также отсутствие наблюдаемого в группе позитивного контроля снижения массового коэффициента селезенки.

Таблица 2

Биометрические показатели у самок сирийских хомяков на 7 сут после заражения инфекцией SARS-CoV-2 при терапии препаратом Риамиловир (20 мг/кг, внутривентриально, 3-7 сут после заражения, 1 раз в сут), Me [Q<sub>25</sub>÷Q<sub>75</sub>]

Группа	Группа	Средняя масса тела, г	Относительная масса правого легкого, %	Относительная масса селезенки, %
I	Негативный контроль – интактные животные	113,0 [105,0÷120,5]	3,56 [3,41÷3,63]	2,53 [2,51÷2,58]
II	Позитивный контроль – интраназальное заражение SARS-CoV-2, $4 \times 10^4$ TCID <sub>50</sub>	91,0 [90,0÷95,0]	5,09 [4,96÷5,24]	2,08 [1,69÷2,18]

		$p_I=0,002^*$	$p_I=0,008^*$	$p_I=0,008^*$
III	Интраназальное заражение SARS-CoV-2, $4 \times 10^4$ TCID <sub>50</sub> с лечением препаратом Риамиловир в/бр 20 мг/кг ежедневно, с 3 по 7 сут после заражения	106,1 [103,0÷108,0] $p_I=0,088$ $p_{II}=0,008^*$	4,37 [4,02÷4,41] $p_I=0,008^*$ $p_{II}=0,012^*$	2,84 [2,71÷2,94] $p_I=0,085$ $p_{II}=0,016^*$

Примечание: \* - различия достоверны при  $p < 0.05$

Динамика гравиметрических показателей лёгких соответствовала гистологическим изменениями в тканях органа, которые наглядно прослеживали к окончанию экспериментальной терапии (рисунок 2). На 7 сут после заражения у животных в группе позитивного контроля выявляли выраженную лимфоцитарно-макрофагальную инфильтрацию межальвеолярных перегородок с появлением крупных эпителиоидных клеток, формирующих псевдоацинарные структуры. В просвете альвеол наблюдали слущенные погибшие альвеолоциты и макрофаги различной степени зрелости с большим количеством поглощенного детрита. Пятидневная терапия Риамиловиром заметно увеличивала воздушность ткани и сокращала выраженность инфильтрации. В альвеолах также прослеживали слущивание эпителия с последующим фагоцитозом пенстыми макрофагами, крупные эпителиоидные клетки отмечали в значимо меньшем количестве.

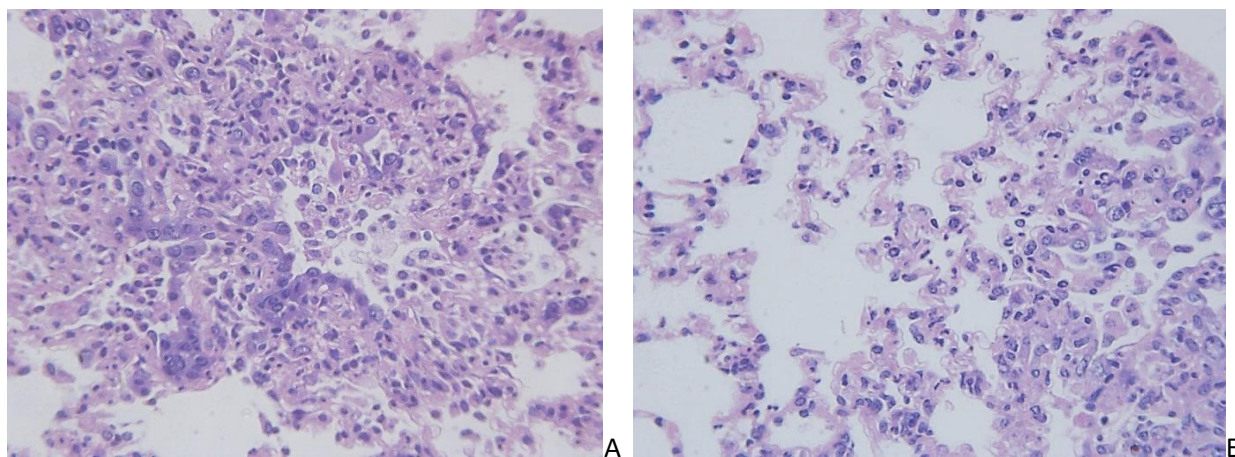


Рисунок 2 – Гистологические изменения структуры легких через 7 сут после заражения SARS-CoV-2 у сирийских хомяков группы позитивного контроля (А) и при терапии триазавирином (20 мг/кг, внутривенно, 3-7 сут после заражения, 1 раз в сут) (Б), когда прослеживали снижение инфильтрации межальвеолярных перегородок и сохранение воздушности ткани легких. Окраска гематоксилин-эозин, об.  $\times 40$ .

В структурах головного мозга при электронно-микроскопическом исследовании прослеживали функционирующие вирусные фабрики, ассоциированные с комплексом

Гольджи и эндоплазматическим ретикулюмом, в нейронах, эпендимоцитах, олигодендроглиоцитах и эндотелиоцитах более чем через 2 нед после полной элиминации вируса из легких. По-видимому, пролиферация вируса в нервной ткани и последующее аутоиммунное поражение зараженных клеток определяет постковидный дефицит ментальных функций и развивающуюся демиелинизацию. Эти наблюдения определили необходимость оценить влияние Риамиловира на структуру коры головного мозга с учетом возможностей препарата проникать через гемато-энцефалический барьер.

Показано, что применение Риамиловира через 7 сут после заражения сокращает количество темных сморщенных нейронов в коре головного мозга сирийских хомяков, снижает выраженность паравазального отека, но не предупреждает проявления фагоцитарной функции микроглии в виде нейронофагии (рисунок 3).

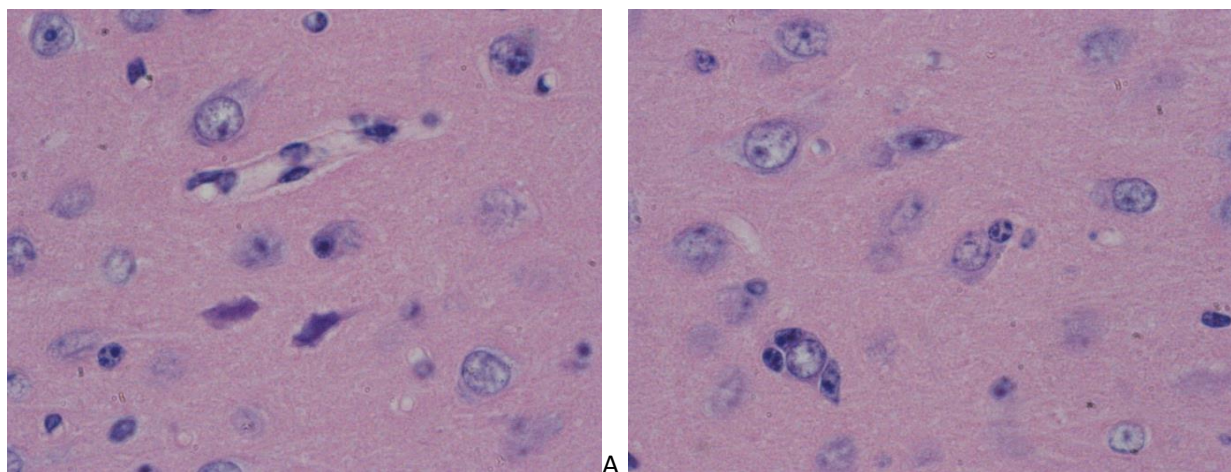


Рисунок 3 – Изменение структуры коры головного мозга через 7 сут после заражения SARS-CoV-2 у сирийских хомяков группы позитивного контроля (А) и при терапии Риамиловиром с 3-х по 7-е сут эксперимента в дозе 20 мг/кг внутривенно (Б), когда прослеживали снижение количества темных сморщенных нейронов при сохранении нейронофагии. Окраска гематоксилин-эозин, об. ×40.

Снижение выраженности патологических изменений в тканях головного мозга позволяет предполагать возможность реализации противовирусного или нейропротекторного действия триазавирина в результате проникновения препарата или его активных метаболитов через ГЭБ, что также подтверждается данными исследований на модели вирусного клещевого энцефалита.

Заключение. Таким образом, проведенные исследования активности Риамиловира в отношении инфекции SARS-Cov-2 на сирийских хомяках свидетельствуют о значимом снижении на фоне введения препарата репликативной активности вируса в клетках легких и как следствие снижение тяжести инфекционного процесса, оцениваемой по динамике

биометрических показателей и патоморфологических изменений в легких и головном мозге. Важно отметить, что результаты гистоморфологического исследования свидетельствуют о реализации нейропротекторного действия Риамиловира на фоне острого течения инфекции, что позволяет предположить о наличии у препарата или его метаболитов способности проникать через ГЭБ. Результаты исследований Риамиловира позволяют считать, что препарат проявляет активность в отношении SARS-CoV-2 и обладает низкой токсичностью. Эти свойства позволяют обоснованно рекомендовать прием Риамиловира для терапии инфекции SARS-CoV-2 легкой и средней степени, а также для профилактики осложнений COVID-19.

Результаты опубликованы:

Чепур С.В., Смирнова А.В., Кириенко А.Н., Мясникова И.А., Каневский Б.А., Сорокин П.В. Исследование активности препарата риамиловир в отношении инфекции SARS-CoV-2 на сирийских хомяках. Антибиотики и химиотерапия. 2021; 66: 7–8: 13–19. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-13-19.

#### **1.4.Открытое когортное исследование клинической эффективности и безопасности применения препарата «Триазавирин» с подтвержденным диагнозом COVID-19 средней степени тяжести**

**Клинические центры:**

Исследование проведено на трех базах:

-ФГБУ «Поликлиника №3» Управления делами Президента Российской Федерации (г. Москва);

-МАУЗ «Городская клиническая больница №40» (г. Екатеринбург),

-КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича» (г. Красноярск)

**Количество пациентов:** 214 (среднетяжелая форма COVID-19)

**Результаты:**

К концу первой недели лечения (6-7 день) улучшение общего состояния отмечено у  $57\pm 4,95\%$  пациентов.

Первый отрицательный результат ПЦР-анализ на вирус COVID-19 у большинства пациентов был получен до 13 дня лечения (улучшение составило  $59\pm 4,92\%$ , точный критерий Фишера  $p=0,00001$ , по сравнению с первым результатом ПЦР). Наибольшее количество пациентов с первым отрицательным результатом ПЦР было на 10 ( $42,37\pm 3,8\%$  пациентов) и 11 ( $35,59\pm 3,68\%$  пациентов) дни наблюдения.

В процессе проведения исследования установлено, что два подряд отрицательных результата ПЦР на вирус COVID-19 было зарегистрировано у большинства пациентов ( $63\pm 4,28\%$ ) к 14-19 дням лечения.

Динамика температурной реакции с учетом контрольных точек была следующей: при поступлении 100% пациентов имели температуру тела выше нормы, на третий день терапии  $18\pm 3,84\%$  пациентов имели нормальную температуру тела, а на 7 день терапии температура нормализовалась у 100% пациентов. При этом у  $75\pm 4,33\%$  пациентов температура нормализовалась к 4 дню лечения.

В ходе наблюдения отмечено улучшение результатов КТ легких пациентов. При поступлении  $69\pm 4,63\%$  пациентов имели процент поражения легких от 25 до 50%,  $29,0\pm 4,54\%$  пациентов имели процент поражения легких до 25% и  $2,0\pm 1,4\%$  пациентов имели степень поражения легких свыше 50%. Пациентов без поражения легких не было.

После прохождения терапии повторный результат КТ (выполненной в среднем на 19 день от начала терапии) показал, что у  $10\pm 3,0\%$  пациентов не было поражения легких. Третий результат КТ (через 1-2 месяца после выписки пациента) показал, что число пациентов с отсутствием поражения легких возросло до  $27\pm 4,44\%$ .

Результат анализа С-реактивного белка у пациентов на начало исследования был менее 10 мг/л у  $33\pm 4,7\%$  пациентов, более 10 мг/л у  $67\pm 4,7\%$  пациентов.

В результате терапии на 14 день наблюдения у большинства пациентов ( $90\pm 3,0\%$ ) уровень С-реактивного белка был менее 10 мг/л. При этом в исследованиях, где пациенты не применяли специфическую противовирусную терапию, число пациентов с показателем за пределами нормы в течение времени терапии росло.

В ходе наблюдения за пациентами со среднетяжелой формой COVID-19, в лечении которых в качестве этиотропной противовирусной монотерапии использован препарат Триазавирин. Подавлением вирусной активности можно объяснить полученный клинический эффект в виде сроков исчезновения общих симптомов, включая купирование лихорадки, и лабораторных признаков системного воспаления, отсутствие прогрессирования и обратное развитие пневмонии по данным КТ, наконец, отрицательные результаты ПЦР на 10, 11, 14 дни болезни. При этом в ранее проведенных зарубежных исследованиях показано, что отрицательный результат ПЦР анализа у пациентов был получен к 23 дню наблюдения.

Результаты опубликованы:

- Сабитов А.У., Белоусов В.В., Един А.С., Олейниченко Е.В., Гладунова Е.П., Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Калинина Ю.С., Сорокин П.В. Практический опыт применения

препарата Риамиловир в лечении пациентов с COVID-19 средней степени тяжести. Антибиотики и Химиотерапия. 2020;65(7-8):27-30.

**1.5. Ретроспективное сравнительное исследование клинической эффективности и безопасности применения нуклеозидных аналогов (Риамиловир («Триазавирин»), Рибавирин, Умифеновир) в лечении пациентов с COVID-19 средней тяжести с использованием препаратов прямого противовирусного действия в условиях инфекционного стационара.**

**Клинические центры:** клиника инфекционных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (г. Санкт-Петербург)

**Цель:** оценить клиническую эффективность и безопасность этиотропных противовирусных препаратов с прямым механизмом действия (Риамиловир («Триазавирин»), Рибавирина, Умифеновира) для лечения пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 средней степени тяжести.

Материалом исследования являлись истории болезни 59 пациентов с лабораторно подтвержденной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 средней степени тяжести. Опытная группа состояла из 29 пациентов, получавших «Триазавирин» в режиме «off-label» в дозировке 1250 мг в сутки в течение 5 дней (по схеме 250 мг x 5 раз в день), группа сравнения – 30 пациентов, получавших комбинацию Рибавирина и Умифеновира в режиме 800 мг в сутки для каждого препарата на протяжении 5 дней. Эффективность лекарственных препаратов оценивалась по длительности и выраженности общеинфекционных и респираторных синдромов, аносмии и дисгевзии, а также содержанию кислорода в крови, срокам элиминации вируса SARS-COV-2 из организма по результатам контрольных исследований мазков из носоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и динамики некоторых показателей крови на протяжении заболевания. Безопасность препаратов оценивалась по наличию нежелательных явлений в период проводимой терапии.

**Результат:** выявлено статистически значимое снижение длительности лихорадки, кашля, аносмии и более быстрая элиминация вируса из организма в группе пациентов, получавших «Триазавирин». На фоне проводимой терапии препаратом «Триазавирин» также наблюдали снижение уровня неспецифических маркеров воспаления в сыворотке крови и нормальные показатели печеночных ферментов на протяжении лечения, в отличие от группы пациентов, получавших комбинированную противовирусную терапию. Нежелательных явлений при использовании препарата выявлено не было.

**Заключение.** Препарат из группы нуклеозидных аналогов «Триазавирин» продемонстрировал клиническую эффективность и безопасность в терапии пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 средней степени тяжести.

На следующем этапе было проведено дополнительное исследование влияния противовирусной терапии риамиловиром на скорость элиминации SARS-CoV-2 и длительность госпитализации пациентов со среднетяжелым течением заболевания COVID-19, при этом были проанализированы данные 69 историй болезни пациентов мужского и женского пола с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2.

**Цель.** Оценить влияние противовирусной терапии Риамиловиром на скорость элиминации SARS-CoV-2 и длительность госпитализации среднетяжелых пациентов с COVID-19.

Опытную группу составили 34 пациента, которым дополнительно к стандартной терапии установленным порядком по решению врачебной комиссии был назначен препарат Триазавирин (МНН Риамиловир) в режиме «off-label» в дозировке 1250 мг в сутки (250 мг 5 раз в день) в течение 5 дней.

Контрольную группу (группу сравнения) составили 35 пациентов, получавших в дополнение к стандартной терапии комбинацию препаратов умифеновира с рибавирином по 800 мг в сутки для каждого из препаратов в течение 5 дней. Сравнимые группы пациентов были сопоставимы по основным антропометрическим показателям и возрасту.

Забор орофарингеального и назофарингеального отделяемого для ПЦР-исследования выполняли ежедневно в период с 6-ого по 14-й день госпитализации пациента до получения отрицательного результата.

Клиническим улучшением, которое характеризовалось купированием лихорадки, нормализацией лабораторных показателей крови, отсутствием дыхательной недостаточности, считали выписку пациента к 14-м суткам нахождения в мед. учреждении. Другим конечным показателем являлась санация от вируса SARS-CoV-2 по результатам ПЦР отделяемого со слизистой носоглотки и ротоглотки к 7-м суткам госпитализации.

При сравнении двух исследуемых групп был использован метод анализа рисков. Статистические гипотезы были сформулированы следующим образом:

1) Применение Триазавирина (МНН Риамиловир) по сравнению с терапией комбинацией умифеновира с рибавирином повышает вероятность клинического улучшения пациента к 14-м суткам госпитализации.



2) Применение риамиловира по сравнению с терапией с умифеновиром с Рибавирином повышает вероятность получения первого отрицательного ПЦР теста на 7-й день госпитализации.

Обработка полученных результатов была проведена на персональном компьютере с использованием дистрибутива языка Python для научных исследований Anaconda 3. Визуализация данных осуществлялась с использованием библиотеки Matplotlib.

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 35,5 лет, при этом 79,7% из них были лицами мужского пола. У всех пациентов перед началом терапии отмечалась лихорадка  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ . Статистически значимых различий между сравниваемыми параметрами на момент поступления пациентов в клинику не было.

Полученные данные наблюдений приведены в Таблица 3.

Таблица 3

Демографические и некоторые клинические характеристики пациентов, включенных в исследование на момент поступления в клинику

Характеристика	Всего пациентов n=69	Показатели пациентов, принимавших риамиловир (опытная группа, количество (n) пациентов =34	Показатели пациентов, принимавших умифеновир+рибавирин (контрольная группа, количество пациентов (n)=35
Возраст, лет (M±SD)	35,54±2,91	39,33±2,76	31,75±3,23
Мужской пол, случаев (%)	55 (79,7)	25 (73,5)	30 (85,7)
Температура тела, °C (M±SD)	37,96±0,75	38,01±0,59	37,92±0,87
Лейкоциты (x10 <sup>9</sup> /л), (M±SD)	7,28±1,35	5,76±0,85	8,81±1,54
Лимфоциты (x10 <sup>9</sup> /л), (M±SD)	1,6±0,04	1,3±0,02	2,08±0,01
Тромбоциты (x10 <sup>9</sup> /л), (M±SD)	224±13,45	228,39±15,01	219,61±11,74
АСТ (ЕД/л), (M±SD)	29,26±4,27	28,36±3,12	30,21±5,41
АЛТ (ЕД/л), (M±SD)	29,37±3,24	32,19±4,34	26,54±2,14

Для проверки гипотез из данных, полученных из историй болезней пациентов, были сформированы Таблицы сопряженности 4, 5.

Таблица 4

Влияние противовирусной терапии препаратами Триазавирин (МНН Риамиловир) и Умифеновиром+Рибавирином на срок выписки со среднетяжелым течением заболевания COVID-19

	<b>Выписан к 14 дню госпитализации (количество пациентов)</b>	<b>Не выписан к 14 дню госпитализации (количество пациентов)</b>	<b>Всего</b>
Риамиловир	21	13	34
Умифеновир + Рибавирин	11	24	35
Всего	32	37	69

Таблица 5

Влияние противовирусной терапии препаратами Триазавирин (МНН Риамиловир) и умифеновиром+рибавирином на частоту появления отрицательного результата ПЦР отделяемого со слизистой носоглотки и ротоглотки к 7 суткам госпитализации

	<b>Отрицательный результат к 7 суткам госпитализации</b>	<b>Положительный результат к 7 суткам госпитализации</b>	<b>Всего</b>
Риамиловир	26	8	34
Умифеновир + Рибавирин	10	25	35
Всего	36	33	69

По данным, приведенным в Таблицах 4, 5, был произведен расчет коэффициента относительных рисков и 95%-ного доверительного интервала.

Для гипотезы 1 коэффициент относительного риска равен  $RR_{hyp1}=1.93$ , с доверительным интервалом  $CI_{hyp1} = [1.11, 3.37]$ .

Для гипотезы 2 коэффициент относительного риска равен  $RR_{hyp2}=2.53$  с доверительным интервалом  $CI_{hyp1} = [1.4, 4.6]$ .

Для обеих гипотез коэффициент относительного риска оказался больше 1, а верхние и нижние границы доверительных интервалов принадлежат интервалу от 1 до  $+\infty$ . Рассчитанные статистические параметры позволяют утверждать, что обе статистические гипотезы являются достоверными с вероятностью ошибки  $p<0.05$ .

У пациентов опытной группы, получавших риамиловир, клиническое улучшение наступало статистически значительно быстрее, чем в контрольной группе. Средний срок госпитализации для опытной группы составил  $13,7\pm 4,72$  дней против  $19,8\pm 6,82$  дней для контрольной группы.

Кроме того, в опытной группе наблюдалась более быстрая элиминация вируса из верхних дыхательных путей по результатам ПЦР -  $8\pm 3,39$  дней против  $14,8\pm 4,14$  дней в контрольной группе.

Проведенное исследование показало, что раннее начало терапии (до 72 часов от момента появления первых клинических симптомов заболевания COVID-19)

противовирусной терапии пациентов с применением риамиловира по сравнению с терапией, при которой применяют комбинацию умифеновира с рибавирином, в дополнение к стандартной терапии было ассоциировано со статистически значимым клиническим улучшением и ускорением сроков элиминации вируса со слизистых оболочек верхних дыхательных путей, что было подтверждено полученными данными молекулярно-генетического исследования.

Таким образом, в результате выполненных исследований были получены клинические, лабораторные, рентгенологические данные об эффективности применения противовирусного препарата Триазавирин (МНН Риамилонир) при лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19. Полученные данные подтвердили гипотезу об отсутствии нежелательных побочных явлений при лечении риамилониром пациентов с Covid-19, что свидетельствует о хорошей переносимости данного препарата.

Результаты опубликованы:

- Касьяненко К.В., Мальцев О.В., Козлов К.В., Лапиков И.И., Львов Н.И., Сукачев В.С., Жданов К.В., Сорокин П.В., Ратникова А.К. Клиническая эффективность и безопасность применения Риамиловира при лечении пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. Антибиотики и Химиотерапия. 2020;65(11-12):16-21.

- К.В. Касьяненко, К.В. Козлов, О.В. Мальцев, И.И. Лапиков, В.В. Гордиенко, В.В. Шарабханов, П.В. Сорокин, К.В. Жданов. «Оценка эффективности риамиловира в комплексной терапии больных COVID-19». Терапевтический архив, 2021; 93 (3): 292–296.

#### **1.6. Научное исследование по Постановлению Правительства 441 по оценке эффективности и безопасности применения препарата «Триазавирин» для профилактики и лечения пациентов с COVID-19**

По поручению Губернатора Свердловской области Евгения Куйвашева в рамках Постановления Правительства Российской Федерации 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» в Свердловской области проведены исследования по:

- изучению эффективности и безопасности профилактического применения препарата «Триазавирин»,

- изучению эффективности и безопасности препарата «Триазавирин» в лечении коронавирусной инфекции (COVID-2019),

**Клиническая база:** МАУ «Городская клиническая больница № 14» (г. Екатеринбург).

**Сроки:** август-декабрь 2020 г

**Изучение лечебной эффективности и безопасности:** В исследовании по лечению приняли участие 120 человек с лабораторно подтвержденным диагнозом новая коронавирусная инфекция (COVID-19). Возраст пациентов от 18 до 65 лет обоего пола, госпитализированные в инфекционный стационар. Длительность заболевания на начало лечения большей части пациентов (76 %) была свыше 3 дней. 16 % пациентов имели сопутствующие заболевания (гипертоническая болезнь, гипотиреоз и другие).

Изначально предполагалось брать в исследование пациентов только с легкой формой COVID-19, однако были взяты и пациенты со средней формой течения болезни (с сопутствующими заболеваниями и осложнениями). После подписания информированного согласия и процедуры рандомизации пациенты получали препарат «Триазавирин» по 1 капсуле 3 раза в день в течение 7 дней в качестве монотерапии.

Исследование показало, что количество (доля) пациентов с положительной клинической динамикой COVID-19 после 3 дня наблюдения – 21 человек (17,5%), после 10 дня – 117 человек (97,5%).

Установлено, что в среднем длительность заболевания пациентов составила 11 дней. Продолжительность проявления симптомов заболевания колебалась от 1 дня в случае с лихорадкой до 5 дней с симптоматикой – головная боль.

Доля пациентов с отрицательным результатом ПЦР на COVID-19 на 4 визите (12 день) составила 97,5 %.

В процессе исследования не выявлено значимых нежелательных явлений и побочных реакций, как в виде появления тех или иных клинических симптомов, так и в виде изменения лабораторных показателей или результатов ЭКГ на фоне применения препарата Триазавирин, в том числе у лиц с коморбидной патологией.

Отсутствие нежелательных явлений в процессе лечения больных с COVID-19 свидетельствуют о хорошей переносимости препарата «Триазавирин».

**Изучение профилактической эффективности и безопасности:** в исследовании по профилактике COVID-19 приняли участие 113 лиц в возрасте от 18 до 64 лет, контактирующие с больными новой коронавирусной инфекцией. Для оценки

профилактической эффективности препарат Триазавирин был использован в 75 семейных и 6 производственных очагах COVID-19.

В исследовании принимали участие не только лица из рабочих очагов – медицинские работники, которые обеспечены спецодеждой и другими средствами индивидуальной защиты, но и лица в семейных очагах, не применяющие специальную защиту при контакте с больными COVID-19.

Количество контактных лиц, принимавших препарат с профилактической целью, составило 113 человек: 79 человек в семейных очагах и 34 человека в производственных очагах. В ходе исследования было запрещено сопутствующее лечение иммуномодуляторами, иммуностимуляторами, иммуноглобулинами, а также другими противовирусными препаратами. Продолжительность приема препарата «Триазавирин» составила 20 дней по 1 капсуле 1 раз в день.

В результате проведенного исследования установлена высокая эффективность профилактического приема препарата «Триазавирин» на уровне 97,35 %. Количество лиц с проявлениями симптомов COVID – 19 на фоне профилактического приема препарата «Триазавирин» (в течение 7 дней) – 3 человека (2,7%) – болезнь протекала в легкой форме.

Общее состояние пациентов расценивалось как хорошее. Индивидуальные реакции большинства лиц носили слабовыраженный характер и не влияли на повседневную деятельность.

В процессе исследования не было выявлено значимых нежелательных явлений и побочных реакций, в том числе в виде изменения лабораторных показателей или результатов ЭКГ на фоне применения препарата в течение 20 дней. Общая переносимость препарата Триазавирин отмечена как хорошая. Также установлена безопасность применения препарата по профилактической схеме, в том числе у лиц с сочетанной патологией.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлена высокая эффективность и безопасность как профилактического применения, так и лечебного у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Отчеты по проведенным исследованиям поданы в Министерство здравоохранения России для включения препарата «Триазавирин» во временные методические рекомендации Минздрава РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

Результаты опубликованы:

- Сабитов А.У., Сорокин П.В., Дашутина С.Ю. Эффективность и безопасность применения препарата Риамилловир в лечении пациентов с COVID-19. Антибиотики и химиотерапия, 2021; 66: 1-2.

- Сабитов А.У., Сорокин П.В., Дашутина С.Ю. Опыт профилактического применения препарата Риамилловир в очагах новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Терапевтический архив, № 4, 2021 (принята в печать).

### **1.7. Тактика ведения взрослых пациентов с ОРВИ/внебольничной пневмонией в условиях пандемии COVID-19 (НИИ пульмонологии, АО группа компаний МедСи).**

Опыт применения препарата «Триазавирин» на базе Научно-исследовательского института пульмонологии ФМБА и медицинских учреждений АО группа компаний МедСи. Под руководством заместителя директора по научной работе научно-исследовательского института пульмонологии ФМБА России Зыкова К.А. разработан алгоритм комплексного лечения пациентов с COVID-19 разной степени тяжести (преимущественно среднетяжелой и тяжелой), который предусматривает три основных направления: этиотропное, патогенетическое и симптоматическое лечение. В схему этиотропной терапии в качестве противовирусного компонента включен Риамилловир (Триазавирин®). Разработанный алгоритм успешно внедрен в систему оказания медицинской помощи амбулаторным пациентам с новой коронавирусной инфекцией на базе нескольких ведущих медицинских учреждений России и показал свою клиническую эффективность и безопасность на более чем 4 тысячах пациентов по сравнению со стандартной терапией и приводил: к улучшению индекса оксигенации, улучшению комплайенса легких, снижению продолжительности лихорадки, регрессу изменений на компьютерной томографии органов грудной клетки, снижению сроков госпитализации и вероятности перевода на ИВЛ. Данный алгоритм лег в основу методических рекомендации АО группа компаний «МедСи» - «Тактика ведения взрослых пациентов с ОРВИ/внебольничной пневмонией в условиях пандемии COVID-19 на амбулаторном этапе», которые успешно применяются в клиниках «МедСи» с весны 2020 года.

Семинар:

<http://www.ras.ru/News/ShowNews.aspx?ID=15f142d0-7fd2-4ade-95f8-25d0c8324b86>

<https://www.youtube.com/watch?v=ekkBILK6jAY&t=7s>

<https://youtu.be/ekkBILK6jAY>

Ссылка на публикацию: Зыков К.А., Сеницын Е.А., Рвачева А.В., Богатырева А.О., Зыкова А.А., Шаповаленко Т.В. Обоснование нового алгоритма амбулаторной

лекарственной терапии пациентов с COVID-19, основанного на принципе множественных воздействий. Антибиотики и химиотер. 2021; 66: 3–4.

## **2. Нормативные документы в отношении профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), включающие препарат «Триазавирин»**

### **2.1. Стандарт диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у военнослужащих Вооруженных Сил Российской Федерации**

По итогам проведенных исследований и наблюдений эффективности лечения новой коронавирусной инфекции, препарат «Триазавирин» (МНН Риамилловир, химическое наименование Метилтионитрооксодигидротриазолотриазинид натрия) включен в Стандарт лечения Министерство обороны России в качестве этиотропного препарата выбора при лечении COVID-19.

Длительность противовирусной терапии составляет 7-10 дней, по 3-5 капсул в день.

Ссылка: <https://www.vmeda.org/covid-19/>

### **2.2. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы № 1131 от 01.10.2020 «О внесении изменений в приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 11 сентября 2020 для обеспечения лекарственной терапией больных с COVID-19 в амбулаторных условиях на дому»**

Согласно Приказу при первичном обращении пациенту назначается лекарственная терапия:

Схема № 2 (при наличии противопоказания к назначению Фавипиравира): Противовирусная терапия – Риамилловир 250 мг (1 капс.) 3 раза в сутки в течение 5-7 дней

### **2.3. Клинический протокол лечения больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19, находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы**

На первой стадии заболевания, которая длится в течение 3–7 суток, происходит репликация вируса. Около 80 % пациентов переносят этот период легко или даже бессимптомно. У оставшихся 20 %, при появлении серьезных симптомов в этот период заболевания, важным является проведение противовирусной терапии.

Рекомендовано в тактике лечения пациентов использовать препарат «Триазавирин» (МНН Риамилловир) при легкой, средней и тяжелой степени заболевания, как на 3-7ые сутки заболевания, так и на 8-14ые сутки.

Ссылка: <https://mosgorzdrav.ru/professional/covid-19>

### **2.4. Методические рекомендации «О применении препарата Триазавирин для лечения и постэкспозиционной профилактики новой коронавирусной инфекции –**

## **COVID-19», утвержденные ученым советом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России 15.05.2020г**

В инфекционном госпитале МАУ ГКБ №40 г. Екатеринбурга в целях проведения постконтактной профилактики у медицинских работников, работающих в «красных зонах», был использован Триазавирин. Результаты ПЦР- и ИФА - мониторинга на COVID-19 среди медицинского персонала, работающего с больными новой коронавирусной инфекцией более 1 месяца, дали отрицательные результаты. При этом клинически среди длительно принимающих препарат с профилактической целью не зафиксировано каких-либо нежелательных явлений. Полученные предварительные данные дают основание продолжить избранную тактику медикаментозной профилактики COVID-19 среди медицинского персонала инфекционных госпиталей, предназначенных для изоляции и лечения пациентов с COVID-19.

При легких субклинических формах COVID-19 Триазавирин применялся как монотерапия, при среднетяжелых - в комплексе с другими этиотропными средствами. Предварительные данные свидетельствуют о наличии клинического эффекта при отсутствии побочных реакций.

Временные методические рекомендации «О применении препарата «Триазавирин» для лечения и профилактики COVID-19», утвержденные ученым советом ФГБОУ ВО Минздрава РФ 15.05.2020 г

### **3. Клинические исследования препарата «Триазавирин» в отношении новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и рекомендации**

#### **3.1. Клиническое исследование препарата на территории Китайского народной республики**

В январе 2020 года генеральное консульство Китая обратилось с просьбой предоставить препарат «Триазавирин» в провинцию Хэйлунцзян (г. Харбин) для борьбы со вспышкой новой коронавирусной инфекции. Препарат был предоставлен китайской стороне, сразу же распределен по 10 крупным клиническим больницам провинции Хэйлунцзян, в т.ч.:

- Первая академическая клиника, Харбинский медицинский университет;
- Вторая академическая клиника, Харбинский медицинский университет;
- Четвертая академическая клиника, Харбинский медицинский университет;
- Областная больница в провинции Хэйлунцзян и др.



для проведения многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования эффективности препарата «Триазавирин» в отношении пациентов с коронавирусной инфекцией, включая пациентов с тяжелой формой COVID-19.

Задача по проведению клинического исследования была поставлена коллективу китайских ученых под руководством академика, президента Харбинского медицинского университета Яна Баофэна. Финансирование исследований осуществлялось Правительством Китая.

Протокол исследования был одобрен наблюдательными советами всех местных центров, и все участники предоставили письменное информированное согласие. Исследование проводилось под председательством междисциплинарного руководящего комитета. Независимая комиссия по мониторингу данных и безопасности (DSMB) контролировала исследование в соответствии со стандартными процедурами отчетности о нежелательных явлениях. Независимые наблюдатели, участвовавшие в исследовании, присутствовали на всех этапах проведения исследования и проверили правильность всех записанных данных.

Клинические испытания проведены в соответствии с основными положениями Хельсинкской декларации и согласно законам, постановлениям и административным положениям Комиссии здравоохранения провинции Хэйлуцзян. Исследование было начато после получения одобрения от этических комитетов. Участников проинформировали о рисках и положительных терапевтических эффектах исследования, и им разрешается добровольно прекратить свое участие в исследовании в любое время по любым причинам. Для защиты конфиденциальности субъектов исследования, каждому пациенту был присвоен уникальный случайный номер, а имена пациентов и личная информация остаются конфиденциальными для всех, кроме исследователей.

Количество пациентов по протоколу 240. Номер исследования в Китайском Реестре клинических исследований: ChiCTR20000300001.

Пациенты получали препарат Триазавирин 250 мг, с плацебо-контролем, в течение 7 дней.

Кратко результаты исследования: процент пациентов с клиническим улучшением в группе Триазавирин был почти в два раза выше, чем в группе плацебо, а среднее время до клинического улучшения было на пять дней короче с Триазавирином, чем с плацебо. Показатели стабильного снижения высокой температуры тела, поддерживаемого в течение 24 и 72 часов, были выше в группе Триазавирин, чем в группе плацебо. Фактически, к концу периода последующего наблюдения температура тела, частота

дыхания, сатурация кислорода и кашель нормализовались у всех участников, за исключением медленного поглощения легочной инфекции при КТ грудной клетки.

Кроме того, положительные эффекты Триазавирин были связаны с более высокой скоростью восстановления аномального процентного содержания нейтрофилов, количества лимфоцитов и процентного содержания лимфоцитов в стандартных анализах крови, а также с более высоким уровнем С-реактивного белка в сыворотке. Эти результаты согласуются с уменьшением одновременного использования антибактериальных препаратов, гидроксихлорохина, противогрибковых препаратов, глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов для контроля высокой температуры.

Существенным проявлением клинических симптомов у пациентов с COVID-19 является заражение COVID-19 и развитие пневмонии. Что касается противовирусного эффекта, то показатель эффективности отрицательного теста на вирус достиг 92,3% в группе Триазавирин, что на 10% выше, чем в группе плацебо. Более высокая скорость абсорбции и более короткое время абсорбции при КТ легких в группе Триазавирин указали на уменьшение сегментарных воспалительных поражений в легких после лечения противовирусными препаратами. Более того, менее частое использование стандартных кислородных поддерживающих и противокашлевых/ противоастматических/ отхаркивающих препаратов для контроля симптомов в группе Триазавирин таким образом продемонстрировало благотворное влияние Триазавирин на респираторные симптомы.

Применение Триазавирин привело к более высокой скорости восстановления аномальных уровней билирубина в сыворотке крови, непрямого билирубина, общего белка, альбумина и мочевой кислоты, а также к меньшему использованию раствора электролитов и диуретиков, что привело к меньшему повреждению функций печени и почек. Высокий уровень фибриногена в плазме является важным фактором риска гиперкоагуляции. Повышенный уровень D-димера на ранней стадии COVID-19 тесно связан с воспалительной реакцией, в то время как резкое повышение уровня D-димера, сопровождающееся дыхательной недостаточностью, предполагает возможное образование «цитокинового шторма». В этом исследовании скорость восстановления D-димера после лечения Триазавирином достигала 20,0%, в то время как в группе плацебо скорость восстановления составляла 0%. Кроме того, положительный эффект Триазавирин проявился в меньшем использовании антиагрегантных препаратов и антикоагулянтов.

В исследовании скорость восстановления лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в группе Триазавирин была почти в два раза выше, чем в группе плацебо. Ранее клиническое наблюдение показало, что поражение сердца является важным осложнением, связанным с

COVID-19, даже у пациентов без симптомов или признаков пневмонии. Кроме того, лечение Триазавирином было связано с менее частым использованием объемов замещающих растворов крови, антигипертензивных препаратов и препаратов для расширения кровеносных сосудов с целью улучшения микроциркуляции в группе Триазавирин. Таким образом, применение Триазавирина может принести пользу пациентам с COVID-19, уменьшая поражение сердца. В целом, Триазавирин может быть полезен для легочной, сердечной, почечной, печеночной и коагулирующей функции у пациентов с COVID-19 благодаря своим антивирусным свойствам.

Таким образом, в результате исследования было показано, что Триазавирин:

- сокращает продолжительность основных клинических симптомов (лихорадка и респираторные симптомы), снижает частоту возникновения осложнений и позволяет сократить назначение лекарственных средств.

- имеет защитный эффект у пациентов, болеющих COVID-19, сокращая срок их лечения в целом. Препарат улучшает реакции на воспаление и гиперкоагуляцию у пациентов, уменьшает возникновение осложнений, сокращает потребность в использовании глюкокортикоидов и кислородных ингаляций.

- приводит к более высокой скорости восстановления аномальных уровней билирубина в сыворотке крови, непрямого билирубина, общего белка, альбумина и мочевой кислоты, а также к меньшему использованию раствора электролитов и диуретиков, что приводит к меньшему повреждению функций печени и почек. Также положительный эффект Триазавирина проявляется в меньшем использовании антиагрегантных препаратов и антикоагулянтов.

- может принести пользу пациентам с COVID-19, уменьшая поражение сердца. В целом, Триазавирин может быть полезен для легочной, сердечной, почечной, печеночной и коагулирующей функции у пациентов с COVID-19 благодаря своим антивирусным свойствам.

По результатам проведенных исследований препарат «Триазавирин» вошел в Методические указания по использованию фармакологических средств при лечении коронавирусной инфекции (COVID-19), под редакцией академика Яна Баофэна (Китайская Народная республика).

Ссылка размещена на сайте Chinese clinical trial registry

<http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49723>

Результаты опубликованы:

- Xiaoke Wu, etc. The Efficacy and Safety of Triazavirin for COVID-19: A trial protocol. Engineering, 07, 2020

- Xiaoke Wu, etc. Efficacy and Safety of Triazavirin therapy for Coronavirus disease 2019: a pilot randomized controlled trial, 09,2020

### **3.2. Методические указания по использованию фармакологических средств при лечении коронавирусной инфекции (COVID-19), под редакцией академика Яна Баофэна (Китайская Народная республика)**

На основе результатов проведенных исследований препарат «Триазавирин» вошел в Методические указания по использованию фармакологических средств при лечении коронавирусной инфекции (COVID-19), под редакцией академика Яна Баофэна (Китайская Народная республика). В методических указаниях отмечено, что «Этап клинических испытаний показал, что «Триазавирин» сокращает продолжительность основных клинических симптомов (лихорадка и респираторные симптомы), снижает частоту возникновения осложнений и позволяет сократить назначение лекарственных средств». Клинические испытания, проведенные академиком Яном Баофэном, на территории провинции Хэйлунцзян показали, что «Триазавирин» «имеет защитный эффект у пациентов, болеющих COVID-19, сокращая срок их лечения в целом». Также авторы методических указаний обращают внимание на то, что препарат улучшает реакции на воспаление и гиперкоагуляцию у пациентов, уменьшает возникновение осложнений, сокращает потребность в использовании глюкокортикоидов и кислородных ингаляций.

#### Список основных публикаций по результатам исследований

Karpenko I., Deev S., Kiselev O. et al. Antiviral properties, metabolism, and pharmacokinetics of a novel Azolo 1,2,4-Triazine derived inhibitor of influenza A and B virus replication // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2010. – Vol. 54. – No. 5. – P. 2017-2022;

Логинова С.Я., Борисевич С.В., Максимов В.А., Бондарев В.П., Котовская С.К., Русинов В.Л., Чарушин В.Н.. Изучение противовирусной активности триазавирина в отношении возбудителя гриппа А (H5N1). *Антибиотики и химиотерапия.* 2007. Т. 52. № 11-12. С. 18-20;

Логинова С.Я., Борисевич С.В., Максимов В.А., Бондарев В.П., Котовская С.К., Русинов В.Л., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н.. Лечебная эффективность нового отечественного химиопрепарата Триазавирин в отношении возбудителя в отношении возбудителя гриппа А (H5N1). *Антибиотики и химиотерапия.* 2011. Т. 56. № 1-2. С. 10-13;

Логинова С.Я., Борисевич С.В., Русинов В.Л., Уломский Е.Н., Чарушин В.Н., Чупахин О. Н., Сорокин П.В. Изучение лечебной эффективности Триазавирина в отношении экспериментальной формы клещевого энцефалита у белых мышей. *Антибиотики и химиотерапия,* 2015, 60; 7-8.;

Логинова С.Я., Борисевич С.В., Русинов В.Л., Уломский У.Н., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Сорокин П.В.. Изучение профилактической эффективности Триазавирина в отношении экспериментальной формы клещевого энцефалита у белых мышей. Антибиотики и химиотерапия, 2015, 60; 5-6;

Чупахин О.Н., Киселев О.И. Триазавирин – противовирусный препарат нового поколения. Монография, Екатеринбург, 2016;

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, т.15, N3, с.40-47;

Токин И.И., Цветков В.В., Голобоков Г.С. Сравнительная клинико-экономическая оценка двух альтернативных схем противовирусной терапии больных гриппом // Журнал инфектологии, 2018, Том 10, № 2, с.110-116;

Вевещиков 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, Т. 63, № 7-8;

Ратникова Л. И. Применение нового отечественного противовирусного препарата в этиотропной терапии гриппа // Экспериментальная и клиническая фармакология, 2018, Том 81 №3, с. 24-28;

Вевещиков В.К., Шемякина Е.К., Сабитов А.У., Хаманова Ю.Б. Возможности этиотропной терапии при гриппе и ОРВИ с учетом срока госпитализации больных в стационар и риска развития вторичных осложнений // Антибиотики и химиотерапия, 2019, Т. 64, № 3-4;

Касьяненко К.В., Львов Н.И., Мальцев О.В., Жданов К.В. Нуклеозидные аналоги в терапии гриппа: история и опыт // Журнал инфектологии, Том 11, № 3, 2019, с.20-26;

Токин И.И., Зубкова Т.Г., Дроздова Ю.В., Лиознов Д.А. Опыт этиотропной терапии ОРВИ отечественным противовирусным препаратом // Инфекционные болезни, 2019, т. 17, №4, с. 13-17;

Тихонова Е.П., Кузьмина Т. Ю., Андропова Н.В., Тюшевская О.А., Елистратова Т.А., Кузьмин А.Е. Изучение эффективности противовирусных препаратов (умифеновира, триазавирина) в отношении острых респираторных вирусных инфекций // Казанский медицинский журнал, 2018 г., том 99, №2;

Тихонова Е.П., Кузьмина Т. Ю., Анасимова А.А., Калинина Ю.С. О возможности применения Триазавирина в комплексном лечении клещевого вирусного энцефалита у взрослых // Экспериментальная и клиническая фармакология, 2018, Том 81 №9, с. 21-25;

Емельянова А. Н., Тихонова Е. П., Кузьмина Т. Ю., Емельянов А. С., Чупрова Г. А., Епифанцева Н. В., Климович К. И., Радюкин Н. О., Радюкина Е. О., Юрчук С. В., Витковский Ю. А. Оценка эффективности противовирусной терапии гриппа А(Н1N1) в эпидемические сезоны 2017-2018 и 2018-2019 гг. // Экспериментальная и клиническая фармакология, 2020, Том 83 № 3 с. 23 – 27;

Сабитов А.У., Белоусов В.В., Един А.С., Олейниченко Е.В., Гладунова Е.П., Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Калинина Ю.С., Сорокин П.В. Практический опыт применения препарата Риамилловир в лечении пациентов с COVID-19 средней степени тяжести // Антибиотики и химиотерапия, 2020, Т. 65, № 7-8, с.27-30;

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, №12, с.59-63;

Касьяненко К.В., Мальцев О.В., Козлов К.В., Лапиков И.И., Львов Н.И., Сукачев В.С., Жданов К.В., Сорокин П.В., Ратникова А.К. Клиническая эффективность и безопасность применения Риамилловира при лечении пациентов с инфекцией, вызванной SARS-COV-2 // Антибиотики и химиотерапия, 2020, Т. 65, № 11-12, с.16-21;

Сабитов А.У., Сорокин П.В., Дашутина С.Ю. Эффективность и безопасность применения препарата Риамилловир в лечении пациентов с COVID-19// Антибиотики и химиотерапия, 2021, Т. 66, № 1-2, с.33-37;

Касьяненко К.В., Козлов К.В., Мальцев О.В., Лапиков И.И., Гордиенко В.В., Шарабханов В.В., Сорокин П.В., Жданов К.В.. Оценка эффективности риамилловира в комплексной терапии больных COVID-19 // Терапевтический архив, 2021, №3, с.290-294;

Сабитов А.У., Сорокин П.В., Дашутина С.Ю.. Опыт профилактического применения препарата Риамилловир в очагах коронавирусной инфекции (COVID-19) // Терапевтический архив, 2021, №4, с.372-376

Сабитов А.У., Ковтун О.П., Бацкалевич Н.А., Мальцев О.В., Жданов К.В., Эсауленко Е.В., Тихонова Е.П., Калинина Ю.С., Сорокин П.В., Чепур С.В., Степанов А.В. Мета анализ рандомизированных контролируемых клинических исследований эффективности препарата Риамилловир в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции. Журнал «Антибиотики и химиотерапия», 2021, 66; 5–6, с.48-57

Сабитов А.У., Ковтун О.П., Бацкалевич Н.А., Львов Н.И., Жданов К.В., Эсауленко Е.В., Тихонова Е.П., Калинина Ю.С., Сорокин П.В., Чепур С.В., Степанов А.В. Мета анализ рандомизированных клинических исследований эффективности препарата Риамилловир в этиотропной терапии гриппа. Журнал «Антибиотики и химиотерапия», 2021, 66; 5–6, с.58-

Чепур С.В., Смирнова А.В., Кириенко А.Н., Мясникова И.А., Каневский Б.А., Сорокин П.В. Исследование активности препарата риамилловир в отношении инфекции SARS-CoV-2 на сирийских хомяках. Антибиотики и химиотерапия. 2021; 66: 7–8: 13–19. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-13-19