

Эффективность и безопасность пероральных противовирусных препаратов в лечении среднетяжёлых и тяжёлых форм COVID-19. Результаты сравнительного ретроспективного обсервационного исследования

А. У. САБИТОВ¹, Е. П. ТИХОНОВА², Е. В. ЭСАУЛЕНКО³, П. Л. КУЗНЕЦОВ¹,
А. А. ШАРОВА¹, Т. А. ЕЛИСТРАТОВА², Ю. С. КАЛИНИНА², И. В. АНДРЕЕВА⁴,
В. В. БАСИНА³, Е. В. ОЛЕЙНИЧЕНКО⁵, А. С. ЕДИН⁶

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, Екатеринбург, Россия

² ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения России, Красноярск, Россия

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения России, Санкт-Петербург, Россия

⁴ СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», Санкт-Петербург, Россия

⁵ ФГБУ «Поликлиника № 3» Управления делами Президента России, Москва, Россия

⁶ АО «Фирсановка Медицина», Москва, Россия

Резюме

Цель. Провести сравнение клинической эффективности и безопасности двух противовирусных препаратов, подавляющих репликацию вирусов (ингибиторы вирусной РНК-полимеразы), при лечении больных с COVID-19: фавипиравира и риамиловира. **Материал и методы.** Клиническую эффективность и безопасность оценивали на основании ретроспективного исследования 1071 пациента, в том числе получавших фавипиравир 561 человек, риамиловир — 510 человек. **Результаты.** Среди пациентов, получавших риамиловир, зафиксировано статистически достоверное сокращение длительности симптомов и среднего койко-дня как при среднетяжёлой, так и при тяжёлой форме болезни по сравнению с группой, принимавших фавипиравир. На фоне приёма риамиловира быстрее снижались маркеры воспаления (СРБ, фибриноген). **Заключение.** Риамиловир продемонстрировал более высокий уровень клинической эффективности и безопасности при лечении COVID-19 по сравнению с фавипиравиром.

Ключевые слова. COVID-19; риамиловир; эффективность; безопасность

Для цитирования: Сабитов А. У., Тихонова Е. П., Эсауленко Е. В., Кузнецов П. Л., Шарова А. А., Елистратова Т. А., Калинина Ю. С., Андреева И. В., Басина В. В., Олейниченко Е. В., Един А. С. Эффективность и безопасность пероральных противовирусных препаратов в лечении среднетяжёлых и тяжёлых форм COVID-19. Антибиотики и химиотер. 2024; 69 (1–2): 37–43. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-1-2-37-43>.

Efficacy and Safety of Oral Antiviral Therapy Medications in the Treatment of Moderate and Severe Cases of COVID-19. Results of a Comparative Retrospective Observational Study

ALEBAY U. SABITOV¹, ELENA P. TIKHONOVA², ELENA V. ESAULENKO³,
PAVEL L. KUZNETSOV¹, ANNA A. SHAROVA¹, TATYANA A. YELISTRATOVA²,
YULIA S. KALININA², IRINA V. ANDREEVA⁴, VALENTINA V. BASINA³,
EKATERINA V. OLEINICHENKO⁵, ANTON S. EDIN⁶

¹ Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia

² Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

⁴ Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

⁵ Polyclinic No. 3 of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁶ JSC «Firsanovka Medicine», Moscow, Russia

*Адрес для корреспонденции: ул. Мира, д. 19,
УГМУ, г. Екатеринбург, Россия, 620002.
E-mail:



EDN: JSXQXA

*Correspondence to: 3 Repina st., Ural State Medical University, Yekaterinburg, 620028 Russia.
E-mail:



Abstract

The aim of the study was to compare the clinical efficacy and safety of two antiviral therapy medications that suppress viral replication (viral RNA polymerase inhibitors) in the treatment of patients with COVID-19: favipiravir and riamilovir. **Material and methods.** Clinical efficacy and safety were assessed based on a retrospective study of 1071 patients, including 561 patients who received favipiravir and 510 patients who received riamilovir. **Results.** A statistically significant reduction in the duration of symptoms and average hospital days was recorded among patients who received riamilovir in both moderate and severe forms of the disease compared with the group that received favipiravir. Inflammatory markers (CRP, fibrinogen) decreased faster in the riamilovir group. **Conclusion.** Riamilovir has demonstrated higher levels of clinical efficacy and safety in the treatment of COVID-19 compared to favipiravir.

Keywords: COVID-19; riamilovir; efficiency; safety

For citation: Sabitov A. U., Tikhonova E. P., Esaulenko E. V., Kuznetsov P. L., Sharova A. A., Yelistratova T. A., Kalinina Yu. S., Andreeva I. V., Basina V. V., Oleinichenko E. V., Edin A. S. Efficacy and safety of oral antiviral therapy medications in the treatment of moderate and severe cases of COVID-19. Results of a comparative retrospective observational study. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (1–2): 37–43. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-1-2-37-43>.

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции потребовала быстрого решения вопросов этиотропной терапии и поиска наиболее эффективных и безопасных противовирусных препаратов. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Centers for Disease Control and Prevention (CDC) и British Medical Journal (BMJ), во многих странах мира в лечении COVID-19 использовался сходный перечень лекарственных средств (ЛС), среди которых присутствовали и препараты «off-label» (перепрофилирование), эффективность и безопасность применения которых при COVID-19 требовала изучения на постоянной основе с использованием клинических исследований [1]. В короткие сроки были описаны преимущества фавипиравира перед стандартной этиотропной терапией [2, 3]. Фавипиравир был включён в Российские рекомендации по лечению COVID-19 и являлся единственным одобренным пероральным препаратом для лечения COVID-19 с лучшим клиническим эффектом и более ранней элиминацией коронавируса в сравнении с лопинавиром/ритонавиром, арбидолом и другими препаратами [4]. Одновременно появились публикации, позиционирующие эффективность и безопасность терапии COVID-19 противовирусным препаратом из семейства азолоазинов — риамиловиром («Триазавирин®») [5–8].

Во Временные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции в последней 18 версии включены следующие препараты с прямым противовирусным действием, блокирующие процессы фузии или репликации вируса: фавипиравир, молнупиравир, нирматрелвир+ритонавир, ремдесевир, умифеновир. При предложенном количестве препаратов с различным механизмом действия проблема выбора этиотропных средств сохраняет свою актуальность. При этом исследования по сравнительной оценке эффективности и безопасности применения противовирусных препаратов при COVID-19 относительно редки [9, 10].

Материал и методы

Проведено ретроспективное обсервационное открытое сравнительное исследование клинической эффективности и безопасности применения противовирусных препаратов риамиловир («Триазавирин®») и фавипиравир у пациентов старше 18 лет с подтверждённым диагнозом COVID-19 средней и тяжёлой формы заболевания. Лечение и наблюдение пациентов проводилось на базе ФГБУ «Поликлиника № 3» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва), МАУЗ «Городская клиническая больница № 40» (Екатеринбург), КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н. С. Карповича» (Красноярск), ОБУЗ «Новгородская областная инфекционная больница» (Великий Новгород), ГБУЗ РК «Республиканская инфекционная больница» (Сыктывкар). Оценка тяжести проводилась на основании критериев, изложенных во временных рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19». Лабораторная верификация диагноза проводилась методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) мазков из носоглотки. Пациенты получали препарат риамиловир в дозировке 250 мг 3–5 раз в день в качестве противовирусной монотерапии. Длительность курса составила 10 дней. Назначение препарата осуществлялось «off-label» и в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации № 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». Фавипиравир назначался в соответствии с Временными рекомендациями: при массе тела 75 кг и более — по 1800 мг два раза в день в 1-е сутки, затем по 800 мг два раза в день. Параллельно пациентам назначалась патогенетическая и симптоматическая терапия. Для оценки эффективности и безопасности лечения использовались следующие параметры: количество дней до нормализации температуры тела и исчезновения других проявлений заболевания. Контрольными точками для лабораторных показателей были 7-й и 14-й день. В исследование включены больные, прошедшие стационарное лечение в инфекционных отделениях в связи с заболеванием COVID-19 в 2020–2021 гг. Для проведения сравнения безопасности и эффективности было сформировано две группы, отличающиеся друг от друга в зависимости от противовирусного препарата, использовавшегося при терапии: в группу больных, получавших фавипиравир, было включено 561 человек, риамиловир — 510 человек. Фавипиравир назначался при тяжёлой форме, согласно Временным рекомендациям Министерства

Таблица 1. Распределение по полу

Table 1. Gender distribution

Показатель	Риамилловир		Фавипиравир	
	число	удельный вес, %	число	удельный вес, %
Ж	260	51,00	292	52,00
М	250	49,00	269	48,00
Всего пациентов	510		561	

Таблица 2. Средний возраст больных в сравниваемых группах

Table 2. Average age of patients in the compared groups

Форма тяжести	Риамилловир					Фавипиравир				
	М	ДИ-95%	ДИ+95%	SD	±m	М	ДИ-95%	ДИ+95%	SD	±m
Среднетяжёлая	41,76	40,59	42,92	11,7	0,48	32,10	31,19	33,01	9,44	0,35
Тяжёлая	58,69	56,43	60,94	10,69	0,95	54,73	53,03	56,43	10,52	0,72

Таблица 3. Распределение по формам тяжести заболевания у пациентов, получавших сравниваемые препараты и включённых в исследование

Table 3. Distribution by types of severity of the disease in patients who received compared medications and were included in the study

Показатель	Риамилловир		Фавипиравир	
	число	удельный вес, %	число	удельный вес, %
Среднетяжёлая	387	75,88	414	73,80
Тяжёлая	123	24,12	147	26,20

Таблица 4. Распределение по характеру коморбидной патологии

Table 4. Distribution by nature of comorbid pathology

Характер коморбидных заболеваний	Риамилловир		Фавипиравир	
	число	удельный вес, %	число	удельный вес, %
Заболевания сердечно-сосудистой системы	98	19,2	114	20,3
Заболевания эндокринной системы	116	22,7	112	19,9
Заболевания органов дыхания	102	20,0	100	17,8
Заболевания желудочно-кишечного тракта	62	12,1	62	11,0

Таблица 5. Длительность симптомов в днях у пациентов со среднетяжёлой формой COVID-19 на фоне противовирусной терапии (M±SD)

Table 5. Duration of symptoms in days in patients with moderate COVID-19 during antiviral therapy (M±SD)

Симптом	Риамилловир	Фавипиравир	p (T≤t)	p<α=0,05
Лихорадка, сут	5,14±1,22	8,64±0,61	2,452E-61	Различия значимы
Слабость, сут	8,94±1,42	14,18±0,78	4,21E-66	Различия значимы
Кашель, сут	7,59±1,39	13,1±0,77	4,13E-97	Различия значимы
Дыхательный дискомфорт, сут	8,0±1,29	11,89±0,81	5,74E-48	Различия значимы
Одышка, сут	8,24±1,26	11,85±0,82	8,34E-42	Различия значимы
Диарея, сут	2,7±0,64	4,72±0,72	02,35E-3	Различия значимы
Миалгия, сут	3,34±1,42	3,28±0,79	1,38E-20	Различия значимы
Тошнота, сут	3,6±0,64	8,65±0,82	2,54E-07	Различия значимы
Койко-дни, сут	10,08±2,84	15,38±1,7	5,74E-48	Различия значимы

здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версии 7–11. Сравнимые группы были сопоставимы по полу, возрасту, формам тяжести заболевания и коморбидной патологии (табл. 1–4).

Основную часть в сравниваемых группах составляли больные со среднетяжёлой формой болезни (см. табл. 3).

При сравнении эффективности применяемых противовирусных препаратов оценивались: длительность основных симптомов, частота развития осложнений, динамика лабораторных маркеров воспаления, нежелательные явления от применения противовирусных препаратов при различных формах тяжести.

Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы Statistica 12. Рассчитывали медиану (М), межквартильные интервалы, средние значения, стандартное отклонение (SD). Для оценки достоверности различий использовался двухвыборочный t-тест с различными дисперсиями. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

При сопоставлении средних значений длительности симптомов у больных со среднетяжёлой формой болезни обращает внимание более быстрое купирование основных проявлений болезни в группе пациентов, принимавших риамилловир, и сокращение среднего койко-дня. Статистически достоверные различия (p<0,05) отмечены по всем проявлениям болезни, кроме длительности миалгии (табл. 5). При тяжёлой форме среди принимавших риамилловир фиксировалось снижение длительности таких симптомов, как лихорадка, кашель, тошнота, одышка по сравнению с группой, леченных фавипиравиром (табл. 6).

Таблица 6. Длительность симптомов у пациентов с тяжёлой формой COVID-19 на фоне противовирусной терапии ($M \pm SD$)

Table 6. Duration of symptoms in patients with severe COVID-19 during antiviral therapy ($M \pm SD$)

Симптом/показатель	Риамилловир	Фавипиравир	p ($T \leq t$)	$p < \alpha = 0,05$
Лихорадка, сут	6,53 $\pm$ 1,10	10,79 $\pm$ 0,68	4,23E-18	Различия значимы
Слабость, сут	13,17 $\pm$ 1,39	16,37 $\pm$ 0,85	1,46E-07	Различия значимы
Кашель, сут	8,4 $\pm$ 1,02	15,14 $\pm$ 0,95	3,10E-19	Различия значимы
Дыхательный дискомфорт, сут	11,4 $\pm$ 0,95	14,06 $\pm$ 0,87	3,33E-4	Различия значимы
Одышка, сут	10,84 $\pm$ 0,9	14,05 $\pm$ 0,81	7,75E-06	Различия значимы
Диарея, сут	3,08 $\pm$ 0,52	4,17 $\pm$ 0,85	0,36	Различия не значимы
Миалгия, сут	3,53 $\pm$ 0,88	5,28 $\pm$ 0,92	0,92	Различия не значимы
Тошнота, сут	4,65 $\pm$ 0,46	11,75 $\pm$ 1,78	4,34E-4	Различия значимы
Койко-день, сут	15,3 $\pm$ 1,34	17,61 $\pm$ 1,96	3,33E-4	Различия значимы

Таблица 7. Частота осложнений и их характер в сравниваемых группах

Table 7. Frequency of complications and their nature in the compared groups

Осложнение	Риамилловир		Фавипиравир	
	среднетяжёлая форма, абс. (%)	тяжёлая форма	среднетяжёлая форма, абс. (%)	тяжёлая форма
АА диарея	13 (3,3)	50 (40,6)	24 (5,7)	72 (48,9)
ТЭЛА	15 (3,8)	23 (18,7)	16 (3,8)	26 (17,7)
ОРДС	15 (3,8)	36 (29,2)	17 (4,1)	33 (22,4)
Пневмония	10 (2,6)	14 (11,3)	11 (2,6)	11 (7,4)

Таблица 8. Динамика лабораторных показателей у пациентов со среднетяжёлой формой COVID-19 в момент госпитализации ($M \pm SD$)

Table 8. Dynamics of laboratory parameters in patients with moderate COVID-19 at the time of hospitalization ($M \pm SD$)

Показатель	Риамилловир	Фавипиравир	p ($T \leq t$)	$p < \alpha = 0,05$
Лейкоциты	5,08 $\pm$ 0,68	6,17 $\pm$ 0,83	1,74E-3	Различия значимы
АЛТ	29,99 $\pm$ 8,47	34,43 $\pm$ 2,41	0,07	Различия не значимы
АСТ	34,17 $\pm$ 10,57	40,06 $\pm$ 2,35	0,07	Различия не значимы
Билирубин	10,16 $\pm$ 2,59	12,37 $\pm$ 1,7	3,30E-09	Различия значимы
Креатинкиназа	214,92 $\pm$ 35,95	252,98 $\pm$ 21,8	0,65	Различия не значимы
ЛДГ	240,34 $\pm$ 46,39	277,27 $\pm$ 22,06	0,05	Различия не значимы
СРБ	55,81 $\pm$ 11,6	65,04 $\pm$ 4,09	0,18	Различия не значимы
МНО	0,91 $\pm$ 0,19	1,77 $\pm$ 0,17	2,75E-242	Различия значимы
Фибриноген	5,7 $\pm$ 0,1	7,15 $\pm$ 0,8	9,38E-3	Различия значимы

Таблица 9. Динамика лабораторных показателей у пациентов со среднетяжёлой формой COVID-19 через 7 дней госпитализации ($M \pm SD$)

Table 9. Dynamics of laboratory parameters in patients with moderate COVID-19 after 7 days of hospitalization ($M \pm SD$)

Показатель	Риамилловир	Фавипиравир	p ($T \leq t$)	$p < \alpha = 0,05$
Лейкоциты	5,95 $\pm$ 0,74	7,46 $\pm$ 0,84	0,06	Различия не значимы
АЛТ	39,55 $\pm$ 3,14	56,83 $\pm$ 2,44	1,64E-81	Различия значимы
АСТ	34,17 $\pm$ 2,62	65,42 $\pm$ 3,75	1,07E-178	Различия значимы
Билирубин	11,26 $\pm$ 2,59	12,79 $\pm$ 1,71	0,07	Различия не значимы
Креатинкиназа	195,92 $\pm$ 8,68	282,31 $\pm$ 18,01	1,59E-4	Различия значимы
ЛДГ	214,41 $\pm$ 3,35	261,32 $\pm$ 22,11	0,16	Различия не значимы
СРБ	13,06 $\pm$ 1,65	31,43 $\pm$ 4,1	7,05E-42	Различия значимы
МНО	0,91 $\pm$ 0,19	1,56 $\pm$ 0,43	0,05	Различия не значимы
Фибриноген	2,7 $\pm$ 0,13	7,06 $\pm$ 0,82	1E-58	Различия значимы

Осложнения и их частота представлены в табл. 7.

Достоверных различий в частоте осложнений и их разновидности в сопоставляемых группах не выявлено.

На момент госпитализации исходные лабораторные показатели у больных со среднетяжёлой формой COVID-19 были одинаковыми в сравниваемых группах и отражали синдром системной воспалительной реакции. На 7-й день появились

различия, проявившиеся нарастаем уровня АЛТ, АСТ, креатинкиназы (маркер тканевого повреждения) в группе, получавших фавипиравир. Также в этой группе уровень маркеров воспаления — СРБ, фибриногена, а также ЛДГ (маркер повреждения тканей [11]) — оставались высокими. В то же время в группе, получавших риамилловир, наблюдалось снижение уровня СРБ и фибриногена. На 14-й день в группе пациентов, получавших риамилловир, нормализуется уровень СРБ, фибриногена. Среди по-

Таблица 10. Динамика лабораторных показателей у пациентов со среднетяжёлой формой COVID-19 через 14 дней госпитализации ($M \pm SD$)**Table 10.** Dynamics of laboratory parameters in patients with moderate COVID-19 after 14 days of hospitalization ($M \pm SD$)

Показатель	Риамилловир	Фавипиравир	p ($T \leq t$)	$p < \alpha = 0,05$
Лейкоциты	5,66 $\pm$ 0,16	6,92 $\pm$ 0,84	1,74E-06	Различия значимы
АЛТ	40,68 $\pm$ 2,3	95,69 $\pm$ 2,62	1,90E-174	Различия значимы
АСТ	32,9 $\pm$ 2,73	86,79 $\pm$ 3,84	2,80E-249	Различия значимы
Билирубин	10,04 $\pm$ 0,47	26,27 $\pm$ 0,30	2,00E-64	Различия значимы
Креатинкиназа	179,19 $\pm$ 1,86	297,09 $\pm$ 8,32	0,03	Различия значимы
ЛДГ	190,22 $\pm$ 3,0	216,45 $\pm$ 22,06	0,03	Различия значимы
СРБ	4,60 $\pm$ 2,3	13,07 $\pm$ 1,28	3,14E-32	Различия значимы
МНО	0,89 $\pm$ 0,19	3,18 $\pm$ 0,27	1,15E-31	Различия значимы
Фибриноген	1,92 $\pm$ 0,26	4,61 $\pm$ 0,83	3,60E-135	Различия значимы

Таблица 11. Динамика лабораторных показателей у пациентов с тяжёлой формой COVID-19 в момент госпитализации ($M \pm SD$)**Table 11.** Dynamics of laboratory parameters in patients with severe COVID-19 at the time of hospitalization ($M \pm SD$)

Показатель	Риамилловир	Фавипиравир	p ($T \leq t$)	$p < \alpha = 0,05$
Лейкоциты	4,94 $\pm$ 0,27	5,61 $\pm$ 1,25	0,59	Различия не значимы
АЛТ	30,09 $\pm$ 3,78	34,23 $\pm$ 2,69	0,13	Различия не значимы
АСТ	33,97 $\pm$ 1,63	40,36 $\pm$ 2,52	0,14	Различия не значимы
Билирубин	10,99 $\pm$ 0,96	11,73 $\pm$ 1,92	0,65	Различия не значимы
Креатинкиназа	223,74 $\pm$ 15,2	254,15 $\pm$ 21,31	0,80	Различия не значимы
ЛДГ	238,00 $\pm$ 8,04	270,3 $\pm$ 32,52	0,03	Различия значимы
СРБ	43,66 $\pm$ 5,01	65,63 $\pm$ 3,71	0,80	Различия не значимы
МНО	0,9 $\pm$ 0,14	1,8 $\pm$ 0,18	0,31	Различия не значимы
Фибриноген	5,89 $\pm$ 2,01	7,18 $\pm$ 0,64	0,32	Различия не значимы

Таблица 12. Динамика лабораторных показателей у пациентов с тяжёлой формой COVID-19 через 7 дней госпитализации ($M \pm SD$)**Table 12.** Dynamics of laboratory parameters in patients with severe COVID-19 after 7 days of hospitalization ($M \pm SD$)

Показатель	Риамилловир	Фавипиравир	p ($T \leq t$)	$p < \alpha = 0,05$
Лейкоциты	6,12 $\pm$ 0,69	6,89 $\pm$ 1,25	0,48	Различия не значимы
АЛТ	44,21 $\pm$ 3,54	75,64 $\pm$ 3,42	1,35E-14	Различия значимы
АСТ	36,19 $\pm$ 1,95	64,97 $\pm$ 3,56	1,00E-28	Различия значимы
Билирубин	10,76 $\pm$ 2,06	26,16 $\pm$ 0,81	1,41E-48	Различия значимы
Креатинкиназа	214,11 $\pm$ 9,28	282,7 $\pm$ 13,77	0,24	Различия не значимы
ЛДГ	215,59 $\pm$ 2,63	254,46 $\pm$ 32,52	0,03	Различия значимы
СРБ	16,71 $\pm$ 2,86	32,02 $\pm$ 3,68	3,54E-05	Различия значимы
МНО	1,07 $\pm$ 0,05	1,49 $\pm$ 0,43	1,75E-3	Различия значимы
Фибриноген	3,34 $\pm$ 0,5	7,06 $\pm$ 0,66	2,77E-17	Различия значимы

лучавших фавипиравир показатели СРБ и фибриногена оставались повышенными и нарастал уровень АЛТ, АСТ, общего билирубина (табл. 8–10).

При тяжёлой форме COVID-19 стартовые лабораторные показатели не отличались в сравниваемых группах. На 7-й день появились различия, проявившиеся нарастанием АЛТ, АСТ, общего билирубина, креатинкиназы в группе, получавшей фавипиравир. В то же время на фоне приёма препарата риамилловир значительно снизились маркеры воспаления — СРБ и фибриноген. На 14-й день на фоне приёма фавипиравира продолжает нарастать активность трансаминаз, креатинкиназы, остаётся повышенным уровень общего билирубина, СРБ, фибриногена (табл. 11–13).

Таким образом, динамика лабораторных показателей при различных формах тяжести COVID-19 независимо от наличия коморбидной патологии демонстрирует нормализацию маркеров воспаления (СРБ, фибриноген) среди пациен-

тов, принимавших риамилловир, и отсутствие лабораторных признаков поражения печени. В то же время среди пациентов, принимавших фавипиравир, к 14-му дню показатели маркеров воспаления оставались повышенными. Наряду с этим у всех больных, принимавших фавипиравир, зафиксированы нежелательные явления в виде подъёма уровня трансаминаз и общего билирубина.

Обсуждение

На крупной выборке пациентов (более 1 тыс. человек) при динамическом наблюдении в условиях стационара за больными с различной формой тяжести COVID-19, принимавшими различные противовирусные препараты прямого действия, были получены клинические и лабораторные данные, свидетельствующие о наличии двух принципиальных отличий. Первое отличие заключается в том, что результаты лечения демонстрировали более быстрое купирование

Таблица 13. Динамика лабораторных показателей у пациентов с тяжёлой формой COVID-19 через 14 дней госпитализации (M±SD)

Table 13. Dynamics of laboratory parameters in patients with severe COVID-19 after 14 days of hospitalization (M±SD)

Показатель	Риамилловир	Фавипиравир	p (T≤t)	p<α=0,05
Лейкоциты	5,81±0,77	6,35±1,25	0,10	Различия не значимы
АЛТ	45,11±3,89	96,31±2,57	7,55E-30	Различия значимы
АСТ	29,62±2,38	86,89±3,39	9,05E-75	Различия значимы
Билирубин	10,73±0,27	26,22±0,28	2,00E-64	Различия значимы
Креатинкиназа	185,19±1,84	299,1±9,01	4,274E-4	Различия значимы
ЛДГ	180,32±3,79	209,51±32,57	0,03	Различия значимы
СРБ	9,46±1,56	16,07±1,79	009,07E-3	Различия значимы
МНО	0,94±0,08	3,18±0,25	1,47E-91	Различия значимы
Фибриноген	5,06±0,62	7,58±0,62	7,77E-34	Различия значимы

симптомов COVID-19 среди больных в группе, принимавших риамилловир (Триазавирин®), по сравнению с пациентами, получавшими фавипиравир. Положительная динамика ведущих симптомов болезни в группе, получавших риамилловир, сопровождалась и более быстрым снижением лабораторных признаков маркеров системного воспаления (СРБ, фибриноген), а также ЛДГ, являющейся одним из маркеров полиорганной недостаточности [11]. Указанные особенности прослеживались при среднетяжелой и тяжёлой форме болезни. Второе отличие проявлялось нарастанием лабораторных признаков поражения печени в виде повышения уровня трансаминаз (выше 2 норм), общего билирубина, а также кре-

тинфосфокиназы (маркер тканевого повреждения) среди пациентов, получавших фавипиравир. В группе, получавших Риамилловир, подобных изменений выявлено не было. Проблема безопасности противовирусной терапии фавипиравиром сохраняет свою актуальность, ввиду его токсичности, в том числе репродуктивной, а также наличия мутагенного потенциала [12, 13].

Таким образом, данные, полученные в ходе исследования, свидетельствуют о преимуществе противовирусного препарата риамилловир (Триазавирин®) перед фавипиравиром, что проявлялось более быстрым терапевтическим эффектом при высоком профиле безопасности и отсутствии нежелательных явлений.

Литература/References

1. Кошеров Б.Н., Бегайдарова Р.Х., Алшынбекова Г.К. и др. Сравнительный анализ лекарственных препаратов, используемых в мире и в Республике Казахстан для лечения COVID 19. Современные проблемы науки и образования. 2021; (1). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30507> (дата обращения: 22.12.2023).

2. Балькова Л.А., Павелкина В.Ф., Шмырева Н.В. и др. Сравнительная эффективность и безопасность различных схем этиотропной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Фармация и фармакология. 2020; 8 (3): 150–159. doi: <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2020-8-3-150-159>. [Balykova L.A., Pavelkina V.F., Shmyreva N.V., et al. EFFICACY and safety of some etiotropic therapeutic schemes for treating patients with novel coronavirus infection (COVID-19). Pharmacy & Pharmacology. 2020; 8 (3): 150–159. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2020-8-3-150-159>. (in Russian)]

3. Балькова Л.А., Говоров А.В., Васильев А.О. и др. Особенности коронавирусной инфекции COVID-19 и возможности раннего начала этиотропной терапии: результаты клинического применения фавипиравира. Инфекционные болезни. 2020; 18 (3): 30–40. doi: <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-3-30-40>. [Balykova L.A., Govorov A.V., Vasilyev A.O., et al. Characteristics of COVID-19 and possibilities of early causal therapy. Results of favipiravir use in clinical practice. Infekc. bolezni (Infectious diseases). 2020; 18 (2): 30–40. doi: <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-3-30-40>. (in Russian)]

4. Леонова М.В. Фавипиравир как потенциальное средство противодействия при COVID-19. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 56–60. doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.11.200368>. [Leonova M.V. Favipiravir as a potential countermeasure for COVID-19. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 56–60. doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.11.200368>. (in Russian)]

5. Зыков К.А., Синицын 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: 49–61. doi: <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2021-66-3-4-49-61>. [Zykov K.A., Sinitsyn E.A., Rvacheva A.V., Bogatyreva A.O., Zyкова A.A., Shapovalenko T.V. Rationale for a new outpatient drug therapy algorithm in COVID-19 patients based on the principle of «Multi-hit» approach. Antibiot.

Xhimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2021; 66 (3–4): 49–61. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-3-4-49-61>. (in Russian)]

6. 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 химиотер. 2020; 65: 7–8: 27–30. [Sabitov A.U., Belousov V.V., Edin A.S., et al. Practical experience of using Riamilovir in treatment of patients with moderate COVID-19. Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2020; 65 (7–8): 27–30. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-27-30>. (in Russian)]

7. Сабитов А.У., Сорокин П.В., Дашутина С.Ю. Эффективность и безопасность применения препарата Риамилловир в лечении пациентов с COVID-19. Антибиотики и химиотер. 2021; 66: 1–2: 33–37. doi: <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2021-66-1-2-33-37>. [Sabitov A.U., Sorokin P.V., Dashutina S.U. The efficacy and safety of Riamilovir in the treatment of patients with COVID-19. 2021; 66: 1–2: 33–37. Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-1-2-33-37>. (in Russian)]

8. 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 химиотер. 2020; 65 (11–12): 16–21. [Kasyanenko K.V., Maltsev O.V., Kozlov K.V., et al. Clinical efficiency and safety of Riamilovir for treating patients with SARS-CoV-2 infection. Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2020; 65 (11–12): 16–21. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-16-21>. (in Russian)]

9. Чухляев П.В., Жанибеков Ж.Ж., Хавкина Д.А., Руженцова Т.А. Эффективность и безопасность этиотропной противовирусной терапии при COVID 19 у амбулаторных пациентов. Медицинский алфавит. 2022; 14: 23–26. doi: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-18-23-26>. [Chuhliaev P.V., Janibekov J.J., Khavkina D.A., Ruzhentsova T.A. Efficacy and safety of etiotropic antiviral therapy in COVID 19 in outpatient patients. Medical Alphabet. 2022; (14): 23–26. doi: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-18-23-26>. (in Russian)]

10. Касьяненко К.В., Козлов К.В., Мальцев О.В. и др. Оценка эффективности риамилловира в комплексной терапии больных COVID-19. Терапевтический архив. 2021; 93 (3): 290–294. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.03.200719>. [Kasyanenko K.V., Kozlov K.V., Maltsev O.V., Lapikov I.I., et al. Evaluation of the effectiveness of Riamilovir in the complex therapy of patients with COVID-19. Terapevticheskii Arkhiv.

- 2021; 93 (3): 290–294. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.03.200719>. (in Russian)]
11. Erez A., Shental O., Tchebiner J.Z., et al. Diagnostic and prognostic value of very high serum lactate dehydrogenase in admitted medical patients. *Isr Med Assoc J.* 2014; 16 (7): 439–443.
 12. Киселев Ю.Ю., Матвеев А.В., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А. Мониторинг безопасности применения фавипиравира: управление рисками развития нежелательных лекарственных реакций в клинической практике. Качественная клиническая практика. 2020; (4S): 115–119. doi: <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2020-S4-115-119>. [Kiselev Yu.Yu., Matveev A.V., Mirzaev K.B., Sychev D.A. Monitoring of safety using favipiravir: risk management of adverse drug reactions in clinical practice. *Kachestvennaya*
 13. Журнов О.П., Чернышова А.И. Фавипиравир: скрытая опасность мутагенного действия. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2021; 98 (2): 213–220. doi: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-114>. [Zhurnov O.P., Chernyshova A.I. Favipiravir: the hidden threat of mutagenic action. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology* = *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2021; 98 (2): 213–220. doi: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-114>. (in Russian)]

Поступила / Received 08.02.2024

Принята в печать / Accepted 16.02.2024

Информация об авторах

Сабитов Алейбай Усманович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия. ORCID ID: 0000-0003-0858-9529

Тихонова Елена Петровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения России, Красноярск, Россия. ORCID ID: 0000-0001-6466-9609

Эсауленко Елена Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0003-3669-1993

Кузнецов Павел Леонидович — к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий инфекционным отделением № 2 ГАУЗ СО ГКБ № 40, Екатеринбург, Россия. ORCID ID: 0009-0002-3412-4872

Шарова Анна Алексеевна — к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия. ORCID ID: 0009-0002-3118-1054

Елистратова Татьяна Анатольевна — ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения России, Красноярск, Россия. ORCID ID: 0000-0003-1969-5482

Калинина Юлия Сергеевна — к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения России, Красноярск, Россия. ORCID ID: 0000-0001-6037-5857

Андреева Ирина Владимировна — врач-инфекционист, СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», Санкт-Петербург, Россия. ORCID 0000-0002-1181-8161

Басина Валентина Владимировна — к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0001-8095-1428

Олейниченко Екатерина Викторовна — к. м. н., врач-пульмонолог ФГБУ «Поликлиника № 3» Управления делами Президента России, Москва, Россия.

Един Антон Сергеевич — к. м. н., главный врач АО «Фирсановка Медицина», Москва, Россия

About the authors

Alebay U. Sabitov — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Phthisiology, and Pulmonology, Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia. ORCID ID: 0000-0003-0858-9529

Elena P. Tikhonova — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology with a Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia. ORCID ID: 0000-0001-6466-9609

Elena V. Esaulenko — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of the Department of Adult Infectious Diseases and Epidemiology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0003-3669-1993

Pavel L. Kuznetsov — Ph. D. in Medicine, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Phthisiology, and Pulmonology of the Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of the Infectious Diseases Department No. 2 at City Clinical Hospital No. 40, Yekaterinburg, Russia. ORCID ID: 0009-0002-3412-4872

Anna A. Sharova — Ph. D. in Medicine, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Phthisiology, and Pulmonology, Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia. ORCID ID: 0009-0002-3118-1054

Tatiana A. Yelistratova — assistant at the Department of Infectious Diseases and Epidemiology with a Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia. ORCID ID: 0000-0003-1969-5482

Yulia S. Kalinina — Ph. D. in Medicine, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology with a Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia. ORCID ID: 0000-0001-6037-5857

Irina V. Andreeva — Infectious Disease Physician, Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0002-1181-8161

Valentina V. Basina — Ph. D. in Medicine, Associate Professor of the Department of Adult Infectious Diseases and Epidemiology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0001-8095-1428

Ekaterina V. Oleinichenko — Ph. D. in Medicine, Pulmonologist, Polyclinic No. 3 of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Anton S. Edin — Ph.D. in Medicine, Chief Physician at JSC «Firsanovka Medicine», Moscow, Russia