

Метаанализ рандомизированных контролируемых клинических исследований эффективности препарата Риамиловир в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции

А. У. САБИТОВ¹, О. П. КОВТУН¹, Н. А. БАЦКАЛЕВИЧ²,
О. В. МАЛЫЦЕВ³, К. В. ЖДАНОВ³, Е. В. ЭСАУЛЕНКО⁴, Е. П. ТИХОНОВА⁵,
Ю. С. КАЛИНИНА⁵, *П. В. СОРОКИН⁶, С. В. ЧЕПУР⁷, А. В. СТЕПАНОВ⁷

¹ ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Российская Федерация

² ГАУЗ Свердловской области «Городская клиническая больница № 40», Екатеринбург, Российская Федерация

³ Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация

⁶ ООО «Фармавирон», Новоуральск, Российская Федерация

⁷ ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials of Riamilovir Efficacy In The Etiotropic Therapy of Acute Respiratory Viral Infection

ALEBAI U. SABITOV¹, OLGA P. KOVTUN¹, NATALYA A. BATSKALEVICH²,
OLEG V. MALTSEV³, KONSTANTIN V. ZHDANOV³, ELENA V. ESAULENKO⁴,
ELENA P. TIKHONOVA⁵, YULIA S. KALININA⁵, *PAVEL V. SOROKIN⁶,
SERGEY V. CHEPUR⁷, ALEXANDER V. STEPANOV⁷

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

² Sverdlovsk Region «City Clinical Hospital No. 40», Yekaterinburg, Russian Federation

³ S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

⁵ Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation

⁶ ООО «Farmaviron», Novouralsk, Russian Federation

⁷ State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

Резюме

Цель. Проведение метаанализа рандомизированных контролируемых испытаний для объединения результатов клинических исследований по оценке эффективности препарата Триазавирин® (риамиловир) в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции.

Материалы и методы. В исследования были включены 435 пациентов с подтверждённым диагнозом «острая респираторная вирусная инфекция» ОРВИ (с лабораторно подтверждённым отсутствием антигенов вируса гриппа). Исследования проводились в 27 центрах. В исследованиях пациенты были разделены на 3 группы в соотношении 1:1:1 (суммарно по 145 человек в группе). В каждом исследовании была группа, принимавшая препарат в дозировке 100 мг 5 раз в день, группа, принимавшая препарат в дозировке 250 мг 3 раза в день и плацебо 2 раза в день, и группа, принимавшая плацебо 5 раз в день. Анализ проведён в соответствии с принципами PRISMA в отношении качества представления информации о результатах систематических обзоров и метаанализов работ, посвящённых оценке медицинских вмешательств.

Результаты. Проведённый метаанализ показал, что применение препарата Триазавирин® (риамиловир) 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,

© Коллектив авторов, 2021

*Адрес для корреспонденции: ул. Подгорная, здание 11, пом. 5, Свердловская область, г. Новоуральск, Российская Федерация, 624130. E-mail: pavel.sorokin@pharmaviron.com

© Team of Authors, 2021

*Correspondence to: 11 Podgornaya str., building 5, Sverdlovsk region, Novouralsk, 624130 Russian Federation. E-mail: pavel.sorokin@pharmaviron.com

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. 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.

Ключевые слова: ОРВИ; риамиловир; плацебо; клинические испытания; метаанализ.

Для цитирования: 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. Метаанализ рандомизированных контролируемых клинических исследований эффективности препарата Риамиловир в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 5–6: 48–57. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-6-48-57.

Abstract

The aim of the study was to carry out meta-analysis of randomized controlled trials in order to combine the results of clinical trials on Triazavirin® (Riamilovir) efficacy in the etiotropic therapy of acute respiratory viral infection. Materials and methods. The studies included 435 patients with a confirmed diagnosis of acute respiratory viral infection or ARVI (with laboratory confirmed absence of influenza virus antigens). The research was carried out in 27 centers. In studies, patients were divided into 3 groups in a 1:1:1 ratio (a total of 145 people per group). Each study included a group taking 100 mg of the medication 5 times a day, a group taking 250 mg of the medication 3 times a day and a placebo 2 times a day, as well as a group taking a placebo 5 times a day. The analysis was carried out in accordance with the PRISMA principles regarding the quality of information presentation on the results of systematic reviews and meta-analyses of works evaluating the effects of medical interventions. *Results.* The conducted meta-analysis showed that the use of Triazavirin® (Riamilovir) has a statistically significantly effects on the severity of clinical symptoms in patients with ARVI. The performed meta-analysis confirmed reliable associations between the use of Triazavirin® (Riamilovir) in both doses and the chance of a persistent improvement in clinical symptoms on the 5th day of therapy. The meta-analysis also confirmed the statistical significance of the clinical effects of Riamilovir by such indicators as the area under the curve «point on the scale showing the severity of the condition in a patient with ARVI in relation to time», the proportion of patients with complete alleviation of all symptoms by the end of the 5th day from the start of therapy. *Conclusion.* The clinical trials proved that the use of Triazavirin® (Riamilovir) is effective both in the initial and in the late stages of the disease, therefore, the drug can be used in the initial therapy of adult patients with respiratory diseases of viral etiology.

Keywords: ARVI; Riamilovir; placebo; clinical trials; meta-analysis

For citation: Sabitov A. U., Kovtun O. P., Batskalevich N. A., Maltsev O. V., Zhdanov K. V., Esaulenko E. V., Tikhonova E. P., Kalinina Yu. S., Sorokin P. V., Chepur S. V., Stepanov A. V. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials of Riamilovir efficacy in the etiotropic therapy of acute respiratory viral infection. *Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66: 5–6: 48–57. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-5-6-48-57.

Введение

Одним из приоритетных направлений фармацевтической промышленности Российской Федерации является создание новых лекарственных средств для лечения и профилактики вирусных заболеваний. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются актуальной проблемой здравоохранения в силу высокого уровня заболеваемости, превосходящего уровень других инфекционных патологий.

Термин ОРВИ объединяет множество инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей, для которых характерны вирусная этиология, относительно лёгкое и непродолжительное течение, общие клинические проявления, распространение воздушно-капельным и контактным путём. Практически каждый человек ежегодно переносит эпизоды ОРВИ или гриппа, подвергаясь риску развития осложнений заболевания. Данная группа инфекций наносит значительный экономический ущерб государственному бюджету в связи с высокой частотой случаев нетрудоспособности среди населения [1–3].

По оценкам экспертов, вирусные заболевания в периоды эпидемий затрагивают от 10 до 20% населения страны, ежегодно нанося экономический ущерб, превышающий 10 млрд руб. Вместе с тем арсенал противовирусных средств, которыми располагает медицина, довольно ограничен. Анализируя основные препараты для лечения ОРВИ необходимо отметить, что все они не лишены недостатков: с одной стороны, это узкий спектр противовирусного действия (противогриппозные препараты тормозят репликацию только вирусов гриппа), с другой стороны — это развитие резистентности, необходимость раннего применения препаратов (первые 2 суток заболевания), токсичность и развитие побочных эффектов, отсутствие препаратов для лечения тяжёлых форм гриппозной инфекции и ограниченный выбор препаратов для терапии ОРВИ негриппозной этиологии [4]. Актуальной задачей является разработка новых противовирусных препаратов с широким спектром действия. Одним из таких лекарственных средств является российский противовирусный препарат Триазавирин® (МНН риамиловир) [3, 5].

Цель исследования — проведение метаанализа рандомизированных контролируемых испытаний для объединения результатов клинических исследований по оценке эффективности препарата Триазавирин® (риамиловир) в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции.

Материал и методы

Данная работа написана в соответствии с принципами PRISMA в отношении качества представления информации о результатах систематических обзоров и метаанализов работ, посвящённых оценке медицинских вмешательств [6].

Тип исследований. В данное исследование включались

Критерии включения: (I) любые публикации, в которых представлены результаты клинических исследований препарата Триазавирин® для лечения острой респираторной вирусной инфекции и отсутствием антигенов вирусов гриппа в назофарингеальных мазках; (II) исследования проводились на взрослых пациентах; (III) в публикациях сходная популяция пациентов по основным параметрам: возраст, пол, тяжесть заболевания; (IV) методология оценки эффективности и безопасности в исследованиях не различаются; (V) совпадающие сроки оценки показателей эффективности.

Критерии исключения: (I) полный текст работы недоступен; (II) исследование не проводилось на людях; (III) описания клинических случаев, исследование серии случаев и обзоры литературы.

Типы вмешательств. Оценивалась эффективность препарата Триазавирин® в двух дозах (500 и 750 мг в сутки) по сравнению с плацебо. Схема назначения препарата:

- Триазавирин® 500 мг/сут (100 мг 5 раз в день);
- Триазавирин® 750 мг/сут (250 мг 3 раза в день + 2 раза в день плацебо);
- В контрольной группе использовали Плацебо (5 раз в день).

Типы участников. В исследования были включены пациенты старше 18 лет с острой респираторной вирусной инфекцией (с лабораторно подтверждённым методом полимеразной цепной реакции наличием антигенов ОРВИ и отсутствием антигенов вирусов гриппа).

Исследуемые исходы. Эффективность терапии оценивалась:

Первичные исходы

- Первичная точка — время до наступления стойкого улучшения клинических симптомов (лихорадка, озноб, недомогание, головная боль, боли в мышцах, боли в глазных яблоках, кашель, охриплость, боли в горле, чихание, насморк, заложенность носа) по шкале тяжести состояния при ОРВИ (меньше или равно 2 балла при условии наличия



Рис. 1. Схема отбора исследований

Fig. 1. Study selection scheme

не более 1 балла для одного симптома) при нормализации температуры (менее 37°C) (под стойким улучшением подразумевается сохранение симптомов улучшения на протяжении не менее 21,5 ч).

Вторичные исходы

- Площади под кривой «балл по шкале тяжести состояния пациента с ОРВИ — время» в течение всего исследования (0–14 суток)
- Доля пациентов с нормальной температурой тела к 5-му дню от начала лечения
- Доля пациентов с полным исчезновением всех симптомов к концу 5-го дня от начала терапии
- Частота повторного выделения типированных антигенов вирусов ОРВИ в мазках слизистой носоглотки у пациентов на 8-е сутки из зарегистрированных на 1-й день

Источники информации. По результатам поиска в базах данных PubMed и eLIBRARY.ru (последнюю поисковую сессию осуществили 11.06.2021 г.) выявлено следующее:

По результатам поиска в базах данных PubMed и eLIBRARY.ru по запросу «триазавирин», «риамиловир», «triazavirin», «riamilovir» была отображена 171 публикация. После проверки на предмет наличия дубликатов в подборке осталось 137 статей. В ходе изучения их аннотаций или полного текста были исключены и не использованы в обзоре 135, поскольку они не соответствовали критериям включения. По результатам изучения текстов, полностью соответствовали критериям включения только 2 работы (рис. 1). Два рецензента извлекли следующие данные из отобранных работ: авторы, название статьи, журнал, дата публикации, DOI, популяция пациентов (число, возраст, критерии включения и исключения), сравнение исходов. Все разногласия были решены в ходе обсуждения между авторами.

В исследования были включены 435 пациентов с подтверждённым диагнозом «острая респираторная вирусная инфекция» ОРВИ (с лабораторно подтверждённым отсутствием

Таблица 1. Исследования, включенные в мета анализ.

Table 1. Studies included in the meta-analysis.

Исследование	Группа, N			Возраст, лет	Мужчины, N (%)	Температура тела при включении, °C	Оценка тяжести ОРВИ, балл
	1	2	3				
Леонов Д.А. 2020 [7]	90	90	90	36,3±12,11	163(60,37%)	37,79±0,2	12,2±3,7
Токин И.И., 2019 [8]	55	55	55	35,3±11,8	103(62,4%)	37,81±0,24	11,29±5,02
	145	145	145	t=0,06, p=0,953	χ²=10,13, p=0,002	t=0,06, p=0,949	t=0,15, p=0,884

антигенов вируса гриппа). Исследования проводились в 27 центрах. В обоих исследованиях пациенты были разделены на 3 группы в соотношении 1:1:1 (суммарно по 145 человек в группе). В каждом исследовании была группа, принимавшая препарат в дозировке 100 мг 5 раз в день, группа, принимавшая препарат в дозировке 250 мг 3 раза в день и плацебо 2 раза в день, и группа, принимавшая плацебо 5 раз в день. Завершили исследования в соответствии с протоколом 428 человек.

Оба исследования были проведены по одинаковому дизайну. По основным показателям, таким как возраст, пол, температура тела при включении, оценка тяжести ОРВИ, оба исследования не имели различий (табл. 1).

Качество включенных исследований. Каждую из отобранных работ оценивали по следующим основным позициям: Генерация случайной последовательности (систематическая ошибка выбора), Сокрытие распределения (систематическая ошибка выбора), Ослепление участников и персонала (предвзятость), Ослепление оценки результатов (систематическая ошибка обнаружения), Неполные данные о результатах (систематическая ошибка выбытия), Выборочная отчетность (предвзятость отчетности). Полное описание каждого направления и используемые критерии оценки приведены в Кокрановском руководстве по систематическим обзорам медицинских вмешательств (Cochrane Handbook) [9].

Статистический анализ. Сбор данных и расчеты на основе собранной информации производились с использованием профессионального валидированного пакета программ RevMan Version 5.4.1. [10]. Сбор данных, оценка качества, оценка гетерогенности и обобщение результатов проводили в соответствии с требованием Методических рекомендаций по проведению метаанализа [1].

Измерение гетерогенности. Для измерения гетерогенности между работами применяли критерий Хи-квадрат с нулевой гипотезой о равном эффекте во всех включенных в метаанализ исследованиях; также рассчитывался индекс гетерогенности I^2 . Пороговым значением критерия Хи-квадрат для оценки статистической значимости принимали 0,10, где значение $p < 0,10$ – указывает на наличие статистически значимой гетерогенности. В качестве пороговых величин индекса гетерогенности использовали значения I^2 , равные 25% (низкая гетерогенность), 50% (средняя гетерогенность) и 75% (значительная гетерогенность), а также значения $p < 0,05$.

Метаанализ: получение обобщенной точечной величины эффекта и её ДИ.

1) Для объединения результатов первичного показателя — время до наступления стойкого улучшения клинических симптомов обобщение данных проводилось с использованием Шанса наступления стойкого улучшения клинических симптомов на 5-е сутки терапии, основанного на анализе наблюдаемых и ожидаемых событий и дисперсии ($\text{Exp}[(O-E)/\text{Var}]$) [1, 9]. Для этих целей авторы метаанализа связывались с авторами исследований, получили более подробные результаты (выдачи программы) и провели расчет показателя Шанс наступления стойкого улучшения клинических симптомов на 5-е сутки терапии, для данного показателя существует только модель с фиксированными эффектами.

2) Метаанализ по исходам, основанным на непрерывных данных, проводился с использованием такой обобщенной меры исхода, как разность средних (РС).

3) Метаанализ по дихотомическим исходам проводился с использованием такой обобщенной меры исхода, как отношение рисков (ОР).

4) Выбор типа модели (с фиксированным или случайным эффектом) проводился на основе результатов оценки гетерогенности.

5) Использовались модели с разделением на подгруппы на основе применяемой дозы Триазавирина.

Анализ чувствительности не проводился, так как в метаанализ включены только 2 исследования.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов в двух исследованиях составил $35,8 \pm 16,91$ лет. Метаанализ включил суммарно данные 145 пациентов в группе 1 (Триазавирин® 500 мг/сут 100 мг 5 раз в день), 145 пациентов в группе 2 (Триазавирин® 750 мг/сут, по 250 мг 3 раза в день + 2 раза в день плацебо) и 145 пациентов в контрольной группы (5 раз в день плацебо).

В ходе сбора и систематизации данных из текста каждого исследования, а также из дополнительной информации, предоставленной авторами соответствующих исследований, извлекалась информация по 23 показателям. В частности, со-

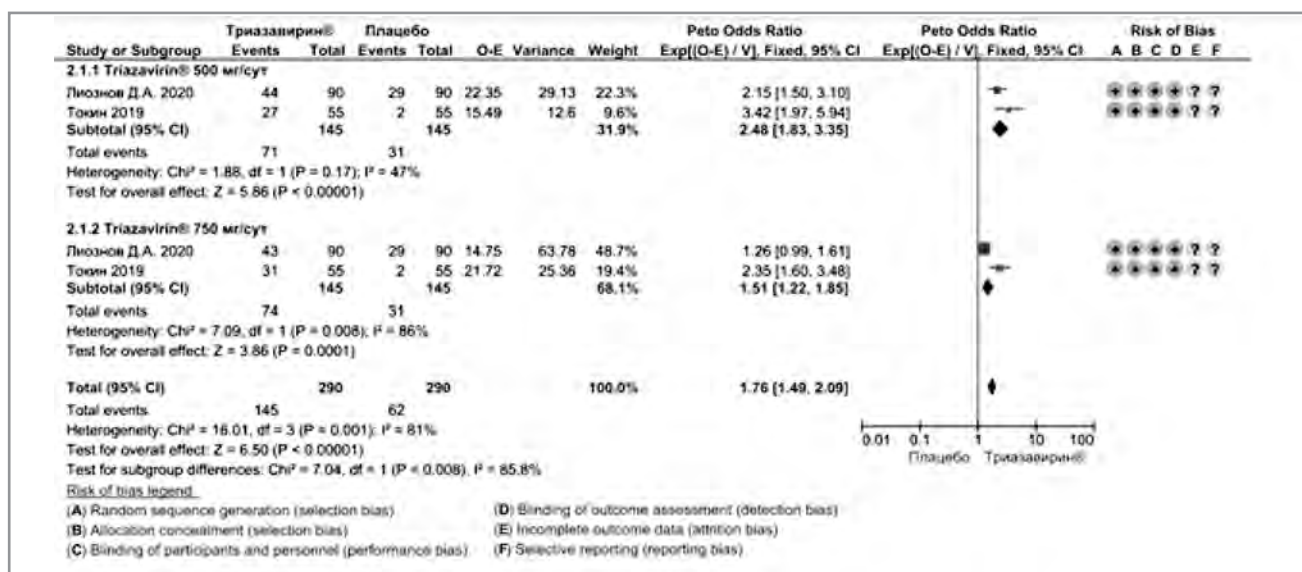


Рис. 2. Лесной график для сравнения препарата Триазавирин® vs. Плацебо по исходу.

Fig. 2. Forest plot of the comparison of Triazavirin® vs. Placebo by outcome.

Таблица 2. Результаты метаанализа. Триазавирин® vs. Плацебо
Table 2. Results of meta-analysis. Triazavirin® vs. Placebo

Исследуемый исход	N	Участники	Статистический метод	Установленный эффект	Статистическая значимость
2.1 Шанс наступления стойкого улучшения клинических симптомов на 5-е сутки терапии	2	290	Peto Odds Ratio (Exp[(O-E) / V], Fixed, 95% CI)	1,76 [1,49÷2,09]	Z=6,5; p<0,00001
2.1.1 Триазавирин® 500 мг/сут	2	145	Peto Odds Ratio (Exp[(O-E) / V], Fixed, 95% CI)	2,48 [1,83÷3,35]	Z=5,86; p<0,00001
2.1.2 Триазавирин® 750 мг/сут	2	145	Peto Odds Ratio (Exp[(O-E) / V], Fixed, 95% CI)	1,51 [1,22÷1,85]	Z=3,86; p=0,0001
2.2 Площадь под кривой «балл по шкале тяжести состояния пациента с ОРВИ — время» в течение всего исследования (0–14 сутки)	2	145	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-2,59 [-4,91÷-0,28]	Z=2,20, p=0,03
2.2.1 Триазавирин® 500 мг/сут	2	145	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-3,00 [-6,30÷0,31]	Z=1,78, p=0,08
2.2.2 Триазавирин® 750 мг/сут	2	145	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-2,20 [-5,44÷1,04]	Z=1,33, p=0,18
2.3 Доля пациентов с нормальной температурой тела к 5-му дню от начала лечения	2	145	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1,20 [0,93÷1,54]	Z=1,37, p=0,17
2.3.1 Триазавирин® 500 мг/сут	2	145	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1,19 [0,73÷1,96]	Z=0,70, p=0,49
2.3.2 Триазавирин® 750 мг/сут	2	145	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1,20 [0,72÷2,00]	Z=0,72, p=0,47
2.4 Доля пациентов с полным исчезновением всех симптомов к концу 5-го дня от начала терапии	2	145	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	3,08 [1,52÷6,23]	Z=3,13, p=0,002
2.4.1 Триазавирин® 500 мг/сут	2	145	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	2,96 [1,08÷8,14]	Z=2,10, p=0,04
2.4.2 Триазавирин® 750 мг/сут	2	145	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	3,20 [1,20÷8,54]	Z=2,32, p=0,02
2.5 Частота повторного выделения типированных антигенов вирусов ОРВИ в мазках слизистой носоглотки у пациентов на 8-е сутки из зарегистрированных на 1-й день	2	423	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0,39 [0,14÷1,07]	Z=1,83, p=0,07
2.5.1 Триазавирин® 500 мг/сут	2	211	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0,15 [0,02÷1,16]	Z=1,82, p=0,07
2.5.2 Триазавирин® 750 мг/сут	2	212	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0,67 [0,19÷2,29]	Z=0,65, p=0,52

биралась информация по следующим критериям.

Шанс наступления стойкого улучшения клинических симптомов на 5-е сутки терапии. Метаанализ собранных данных показал, что терапия Триазавирином® по сравнению с плацебо способствует существенному снижению Шанса наступления стойкого улучшения клинических симптомов на 5-е сутки терапии в обеих дозах (табл. 2, рис. 2). Так, для дозы 500 мг/сут отношение шансов Пето составило OR [95% ДИ]=2,48 [1,83÷3,35] (Z=5,86; p<0,00001), а для дозы 750 мг/сут — OR [95% ДИ]=1,51 [1,22÷1,85] (Z=3,86; p=0,0001).

Оценка гетерогенности Шанса наступления стойкого улучшения клинических симптомов на 5-е сутки терапии для сравнений Триазавирин® 500 мг/сут vs. Плацебо показала, что индекс гетерогенности для исследований составляет I²=47% ($\chi^2=1,88$, p=0,17), что говорит о средней гетерогенности. Тогда как для сравнения в подгруппе Триазавирин® 750 мг/сут vs. Плацебо гетерогенность была высокая I²=86% ($\chi^2=7,09$, p=0,008), что сказалось и на гетерогенности между подгруппами — I²=85,8% ($\chi^2=7,04$, p=0,008). Для данного показателя существует модель только с фиксированными факторами.

Суммарная оценка Шанса подгрупп показала существенное преимущество Триазавирина® над Плацебо — OR [95% ДИ]=1,76 [1,49÷2,09] (Z=6,5; p<0,00001).

Площадь под кривой «балл по шкале тяжести состояния пациента с ОРВИ — время» в течение всего исследования (0–14 сутки). Так как при проведении метаанализа был обнаружен низкий уровень гетерогенности исследований по показателю «Площадь под кривой «балл по шкале тяжести состояния пациента с ОРВИ — время» I²=0% как для обеих доз препарата Триазавирин, так и для объединённых подгрупп (рис. 3), для проведения метаанализа использовали модель с фиксированными факторами.

Проведённый метаанализ показал, что преимущество препарата Триазавирин® в каждой отдельной дозе не достигало статистической значимости (см. табл. 2), однако при объединении результатов различия между Триазавирином и плацебо были статистически значимы, средняя разница Площадей составила M [95% ДИ]=-2,59 [-4,91÷-0,28] баллов/сутки (Z=2,20, p=0,03).

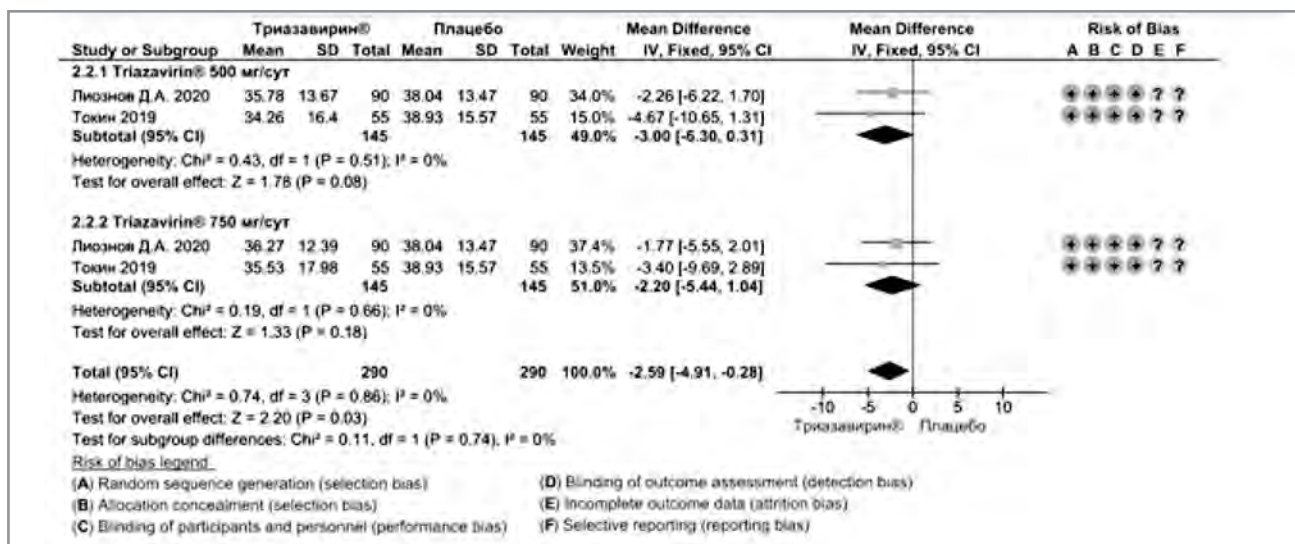


Рис. 3. Лесной график для сравнения препарата Триазавирин® vs. Плацебо по исходу: 2.2 Площади под кривой «баллы по шкале тяжести состояния пациента с ОРВИ — время» в течение всего исследования (от проявления симптомов до 5 суток).

Fig. 3. Forest plot of the comparison of Triazavirin® vs. Placebo by outcome: 2.2 Areas under the curve «score on a scale of severity of the patient's condition with ARVI — time» during the entire study (from the manifestation of symptoms up to day 5).

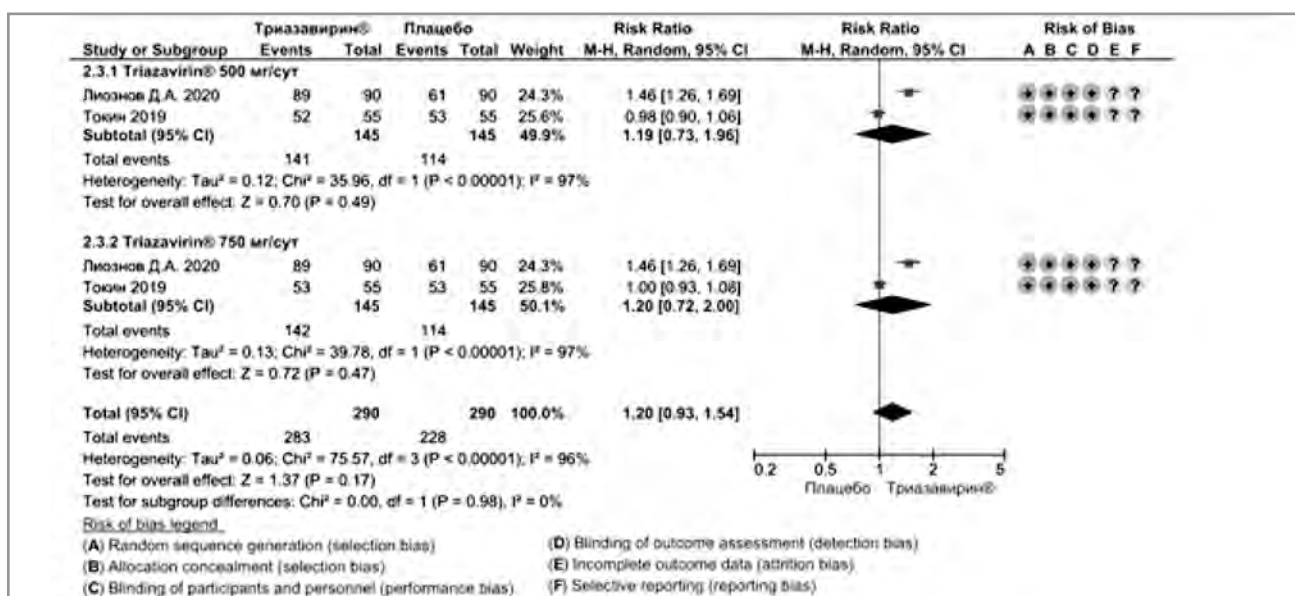


Рис. 4. Лесной график для сравнения препарата Триазавирин® vs. Плацебо по исходу: 2.3 Доля пациентов с нормальной температурой тела к 5-му дню от начала лечения.

Fig. 4. Forest plot of the comparison of Triazavirin® vs. Placebo by outcome: 2.3 The proportion of patients with normal body temperature by the 5th day from the start of treatment.

Доля пациентов с нормальной температурой тела к 5-му дню от начала лечения. Оценка гетерогенности для Доли пациентов с нормальной температурой тела к 5-му дню от начала лечения при сравнении Триазавирин® vs. Плацебо показала высокий уровень гетерогенности для обеих доз препарата (рис. 4): для дозы 500 мг/кг $I^2=97\%$ ($\chi^2=35,9$, $p<0,00001$) и $I^2=97\%$ ($\chi^2=39,78$, $p<0,00001$) — для дозы 750 мг/сут.

Между подгруппами гетерогенность также была высокая — $I^2=96\%$ ($\chi^2=75,57$, $p<0,00001$). Для

проведения метаанализа использовали модель со случайными факторами.

Метаанализ собранных данных показал, что терапия Триазавирином® по сравнению с плацебо оказывает статистически незначимое различие в доли пациентов с нормальной температурой тела к 5-му дню от начала лечения (см. табл. 2).

Доля пациентов с полным исчезновением всех симптомов к концу 5-го дня от начала терапии. Так как при проведении метаанализа был обнаружен средний уровень гетерогенности исследо-

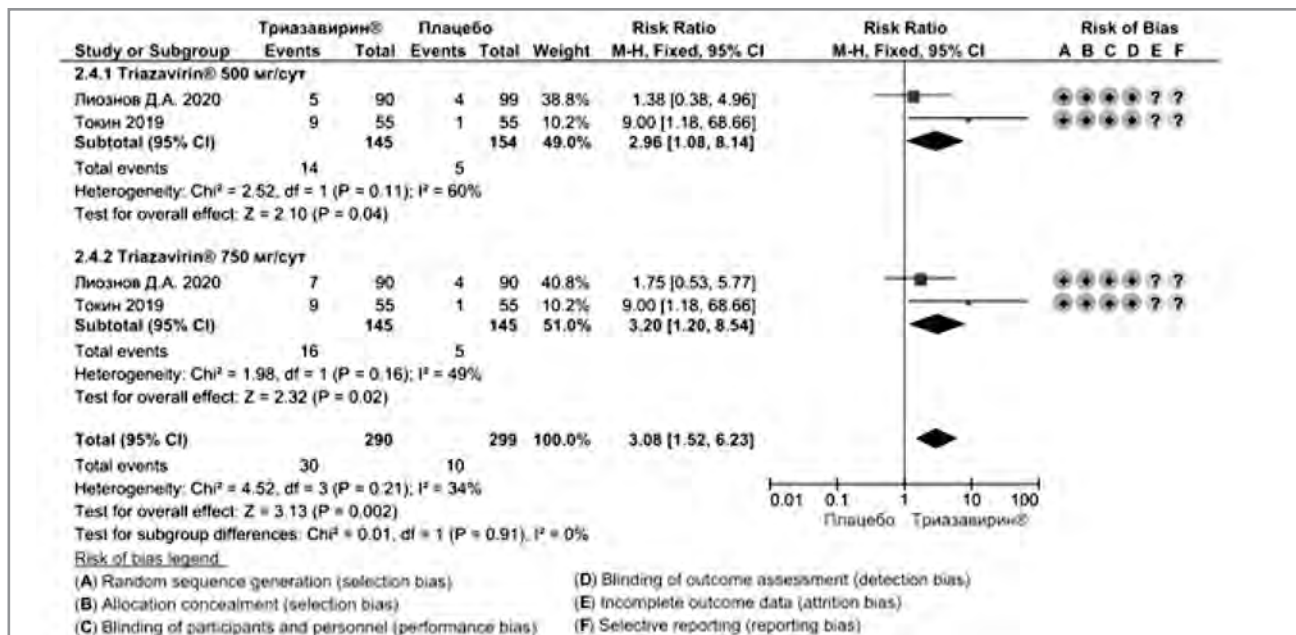


Рис. 5. Лесной график для сравнения препарата Триазавирин® vs. Плацебо по исходу: 2.4 Доля пациентов с полным исчезновением всех симптомов к концу 5-го дня от начала терапии.

Fig. 5. Forest plot of the comparison of Triazavirin® vs. Placebo by outcome: 2.4. The proportion of patients with complete alleviation of all symptoms by the end of the 5th day from the start of therapy.

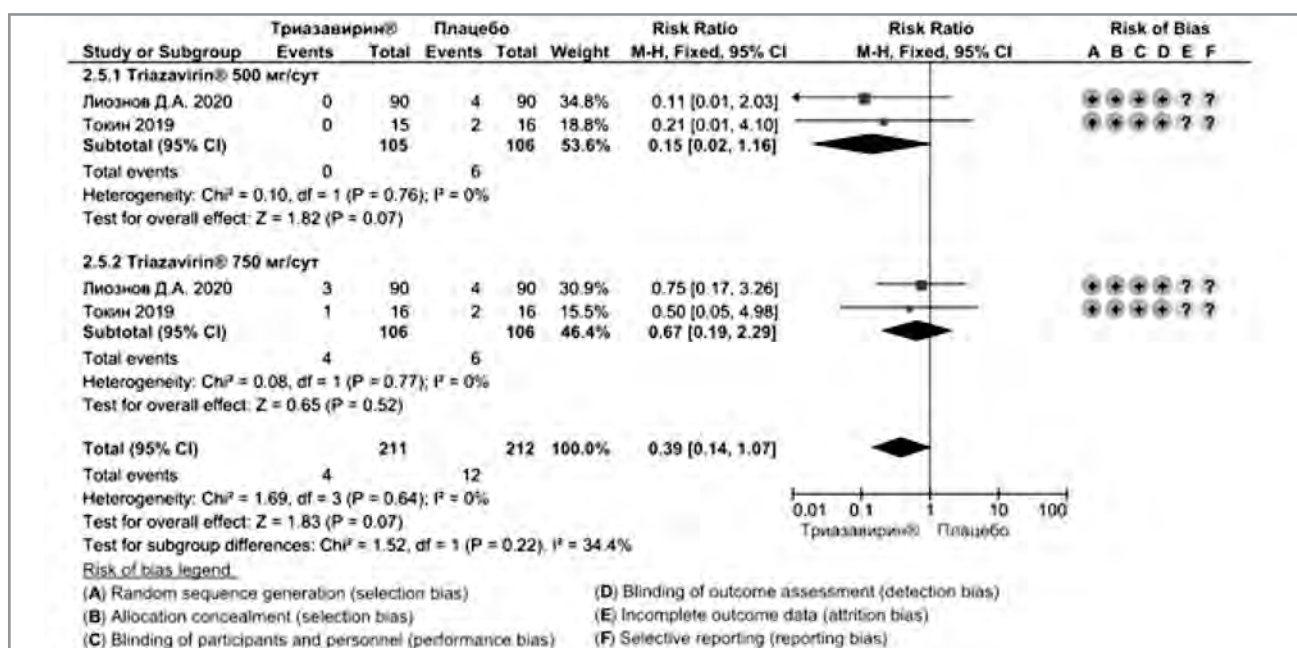


Рис. 6. Лесной график для сравнения препарата Триазавирин® vs. Плацебо по исходу: 2.5 Частота повторного выделения типированных антигенов вирусов ОРВИ в мазках слизистой носоглотки у пациентов на 8-е сутки из зарегистрированных на 1-й день.

Fig. 6. Forest plot of the comparison of Triazavirin® vs. Placebo by outcome: 2.5 The frequency of re-isolation of typed ARVI viruses' antigens on day 8 after registration in smears of the nasopharyngeal mucosa in patients registered on the 1st day.

ваний по показателю «Доля пациентов с полным исчезновением всех симптомов к концу 5-го дня от начала терапии» как для обеих доз препарата Триазавирин — $I^2=60\%$ и 43% в дозе 500 и 750 мг/сут, соответственно, так и для объединённых подгрупп —

$I^2=34\%$ (рис. 5), для проведения метаанализа использовали модель с фиксированными факторами.

Проведённый метаанализ показал, что преимущество препарата Триазавирин® в каждой отдельной дозе было статистически значимо

(см. табл. 2), и при объединении результатов различия между Триазавирином и плацебо также были статистически значимы. Таким образом доля пациентов с полным исчезновением всех симптомов к концу 5-го дня от начала терапии была в 3 раза выше, чем в группе Плацебо — RR [95% ДИ]=3,08 [1,52÷6,23] ($Z=3,13$, $p=0,002$).

Частота повторного выделения типированных антигенов вирусов ОРВИ в мазках слизистой носоглотки у пациентов на 8-е сутки из зарегистрированных на 1-й день. Так как при проведении метаанализа был обнаружен низкий уровень гетерогенности исследований по показателю «Частота повторного выделения типированных антигенов вирусов ОРВИ в мазках слизистой носоглотки у пациентов на 8-е сутки из зарегистрированных на 1-й день» $I^2=0\%$ как для обеих доз препарата Триазавирин, так и для объединённых подгрупп (рис. 6), для проведения метаанализа использовали модель с фиксированными факторами.

Метаанализ собранных данных показал, что терапия препаратом Триазавирин® по сравнению с плацебо оказывает статистически незначимое различие в Частоте повторного выделения типированных антигенов вирусов ОРВИ в мазках слизистой носоглотки у пациентов на 8-е сутки из зарегистрированных на 1-й день (см табл. 2).

В ходе исследования также были рассмотрены результаты проведённых отдельных исследований, не включённых в основной метаанализ.

В исследовании пациентов с ОРВИ средней тяжести были отобраны 100 пациентов, разделённых на 3 группы: 1 группа (34 человека) получала умифеновир по 200 мг 4 раза в день в течение 5 сут, 2 группа (32 человека) получали Триазавирин® по 1 капсуле (250 мг) 3 раза в день в течение 5 сут, 3 группа (34 человека) не получала противовирусную терапию. Было выявлено, что препараты эффективно купируют основные симптомы заболевания ($p<0,05$), снижают частоту осложнений (18,1±2,1% против 55,9±3,2%, $p<0,05$) и способствуют стабилизации адаптационных реакций организма, в отличие от группы пациентов, не получавших этиотропную терапию (6,9±2,9, против 12,8±2,7, $p<0,05$). На фоне препарата Триазавирин® к 3-му дню (умифеновир — к 4 дню) лечения по сравнению с обычной терапией наблюдали купирование интоксикационного и катарального синдромов (при отсутствии противовирусной терапии у 55,8% больных оставались симптомы интоксикации и катаральные явления) [11].

Проведено исследование, включившее 160 пациентов, с осложнённым течением ОРВИ (в т. ч. 24 с диагнозом грипп), получавших терапию препаратом Триазавирин® 250 мг 3 раза в сутки, в сравнении с осельтамивиром (Тамифлю®) 75 мг

2 раза в сутки — 30 больных. Выявлена стойкая нормализация температуры тела к 3-му дню лечения в обеих группах [12].

Результаты открытого сравнительного наблюдательного исследования пациентов с ОРВИ и гриппом (250 больных, в т. ч. 60 пациентов с диагнозом грипп) показали, что в группе пациентов, получавших препарат Триазавирин®, установлена стойкая нормализация температуры к 3-му дню терапии ($p<0,05$), при этом полная нормализация температуры пациентов зафиксирована на 5-й день лечения. Частота развития вторичных осложнений была статистически выше в группе, получавшей только патогенетическую терапию (20 из 45 (44,4%) человек против группы пациентов, принимавших Триазавирин® — 3 (2,1%) случая — пациенты, поступившие в стационар на 2-й неделе заболевания) [13]. Также установлено, что применение препарата Триазавирин® позволило добиться быстрой положительной динамики по купированию лихорадочно-интоксикационного и катарально-респираторного синдромов. В рамках исследования продемонстрирована клиническая эффективность и безопасность препарата Триазавирин® в группах больных гриппом и ОРВИ, имеющих фоновую неблагоприятную соматическую патологию и относящихся к группам риска по тяжёлому и осложнённому течению болезни. Кроме того, установлено, что применение препарата Триазавирин® одинаково эффективно при поздних сроках обращения больных за медицинской помощью. По мнению авторов исследования, рекомендуется отнести препарат Триазавирин® к препаратам стартовой терапии взрослых больных с респираторными заболеваниями вирусной этиологии [13].

Проведённые исследования демонстрируют, что применение препарата Триазавирин® 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.

Заключение

Противовирусный препарат Триазавирин® — представитель нуклеозидных противовирусных веществ, эффективный в отношении широкого ряда инфекций вирусной этиологии.

В настоящей работе представлены результаты метаанализа рандомизированных контролируемых испытаний по клинической эффективности препарата Триазавирин® при лечении 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 (два исследования, $n=435$; суммарная оценка подгрупп Триазавирина® над Плацебо — OR [95% ДИ]=1,76 [1,49÷2,09] ($Z=6,5$; $p<0,00001$)).

Метаанализ также подтвердил статистическую значимость клинических эффектов применения препарата по следующим показателям:

- Площадь под кривой «балл по шкале тяжести состояния пациента с ОРВИ — время» в течение всего исследования (0–14 сутки) (два исследования, $n=435$; средняя разница Площадей составила M [95% ДИ]=–2,59 [–4,91÷–0,28] баллов/сутки ($Z=2,20$, $p=0,03$)).

- Доля пациентов с полным исчезновением всех симптомов к концу 5-го дня от начала терапии была в 3 раза выше, чем в группе Плацебо — RR [95% ДИ]=3,08 [1,52÷6,23] ($Z=3,13$, $p=0,002$).

Таким образом, проведённый метаанализ показал, что применение препарата Триазавирин®

статистически достоверно влияет на выраженность клинических симптомов у пациентов с ОРВИ.

Проведённые исследования демонстрируют, 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.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование осуществлено на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов.

Литература/References

1. Омельяновский В. В., Авксентьева М. В., Сура М. В., Хачатрян Г. Р., Федяева В. К. Методические рекомендации по оценке качества статистического анализа в клинических исследованиях (Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от «29» декабря 2017 г. № 181-од). Москва: ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России, 2017. [Omel'yanovskij V. V., Avksent'eva M. V., Sura M. V., Khachatryan G. R., Fedyayeva V. K. Metodicheskie rekomendatsii po otsenke kachestva statisticheskogo analiza v klinicheskikh issledovaniyakh (Uverzhdeny prikazom FGBU «TsEKKMP» Minzdrava Rossii ot «29» dekabrya 2017 g. № 181-od). Moskva: FGBU «TsEKKMP» Minzdrava Rossii», 2017. (in Russian)]
2. Лазаревич И. Л. Фармакологические и нефармакологические методы лечения ОРВИ. Медицинский совет. 2015; 3: 78–83. [Lazarevich I. L. Farmakologicheskie i nefarmakologicheskie metody lecheniya ORVI. Meditsinskij Sovet. 2015; 3: 78–83. (in Russian)]
3. Артемьев Г. А., Бондарев В. П., Борисевич С. В. и др. Триазавирин — противовирусный препарат нового поколения. Екатеринбург : Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН, 2016; 257. [Artem'ev G. A., Bondarev V. P., Borisevich S. V. i dr. Triazavirin — protivovirusnyj preparat novogo pokoleniya. Ekaterinburg : Institut organicheskogo sinteza im. I. Ya. Postovskogo UrO RAN, 2016; 257. (in Russian)]
4. Лазарева Н. Б., Журавлева М. В., Пантелеева Л. Р. ОРВИ: рациональная фармакотерапия с позиции клинической фармакологии. Медицинский совет. 2016; 4: 68–73. [Lazareva N. B., Zhuravleva M. V., Panteleeva L. R. ORVI: ratsional'naya farmakoterapiya s pozitsii klinicheskoy farmakologii. Meditsinskij Sovet. 2016; 4: 68–73. (in Russian)]
5. Сологуб Т. В., Токин И. И., Мидикари А. С., Цветков В. В. Сравнительная эффективность и безопасность применения противовирусных препаратов в терапии больных гриппом. Инфекционные болезни. 2017; 15 (3): 25–32. doi 10.20953/1729-9225-2017-3-25-32. [Sologub T. V., Tokin I. I., Midikari A. S., Tsvetkov V. V. Srovnitel'naya effektivnost' i bezopasnost' primeneniya protivovirusnykh preparatov v terapii bol'nykh grippom. Infektsionnye Bolezni. 2017; 15 (3): 25–32. doi 10.20953/1729-9225-2017-3-25-32. (in Russian)]
6. Page M. J., McKenzie J. E., Bossuyt P. M. et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. PLoS Medicine. 2021; 18 (3): e1003583. doi: 10.1371/journal.pmed.1003583.
7. 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. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200427. [Lioznov D. A., Tokin I. I., Zubkova T. G., Sorokin P. V. Praktika primeneniya otechestvennogo protivovirusnogo preparata v etiotropnoj terapii ostroj respiratornoj virusnoj infektsii. Terapevticheskij Arkhiv. 2020; 92 (12): 160–164. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200427. (in Russian)]

8. Токин И. И., Зубкова Т. Г., Дроздова Ю. В., Лиознов Д. А. Опыт этиотропной терапии ОРВИ отечественным противовирусным препаратом. Инфекционные болезни. 2019; 17 (4): 13–17. doi: 10.20953/1729-9225-2019-4-13-17. [Tokin I. I., Zubkova T. G., Drozdova Yu. V., Lioznov D. A. Opyt etiotropnoj terapii ORVI otechestvennym protivovirusnym preparatom. Infektsionnye Bolezni. 2019; 17 (4): 13–17. doi: 10.20953/1729-9225-2019-4-13-17. (in Russian)]
9. Higgins J. P. T. (ed.). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.2 (updated February 2021) Available from www.cochrane-handbook.org. The Cochrane Collaboration, 2021. <https://training.cochrane.org/handbook/current> (accessed Jun. 13, 2021).
10. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4, 2020. Accessed: Jun. 13, 2021. [Online]. Available: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman>.
11. Тихонова Е. П., Кузьмина Т. Ю., Индророва Н. В. и др. Изучение эффективности противовирусных препаратов (умифеновира, триазавирина) в отношении острых респираторных вирусных инфекций Казанский медицинский журнал. 2018; 99 (2): 215–223. doi 10.17816/KMJ2018-215. [Tikhonova E. P., Kuz'mina T. Yu., Indronova N. V. i dr. Izuchenie effektivnosti protivovirusnykh preparatov (umifenovira, triazavirina) v otnoshenii ostrykh respiratornykh virusnykh infektsij Kazanskij Meditsinskij Zhurnal. 2018; 99 (2): 215–223. doi 10.17816/KMJ2018-215. (in Russian)]
12. Веревищников В. К., Шемякина Е. К., Сабитов А. У., Хаманова Ю. Б. Возможность этиотропной терапии при гриппе и ОРВИ с учётом срока госпитализации больных в стационар и риска развития вторичных осложнений. Антибиотики и химиотерапия. 2019; 64 (3–4): 10–14. doi 10.24411/0235-2990-2019-100012. [Verevshchikov V. K., Shemyakina E. K., Sabitov A. U., Khamanova Yu. B. Vozmozhnosti etiotropnoj terapii pri grippe i ORVI s uchetom sroka hospitalizatsii bol'nykh v statsionar i riska razvitiya vtorichnykh oslozhnenij. Antibiotiki i Khimioterapiya. 2019; 64 (3–4): 10–14. doi 10.24411/0235-2990-2019-100012. (in Russian)]
13. Веревищников В. К., Шемякина Е. К., Сабитов А. У., Бацкалевич Н. А. Современная этиотропная терапия гриппа и ОРВИ у взрослых больных с отягощённой преморбидной патологией. Антибиотики и химиотерапия. 2018; 63 (7–8): 47–50. [Verevshchikov V. K., Shemyakina E. K., Sabitov A. U., Batskalevich N. A. Sovremennaya etiotropnaya terapiya grippa i ORVI u vzroslykh bol'nykh s otyagoshchennoj premorbidnoj patologiej. Antibiotiki i Khimioterapiya. 2018; 63 (7–8): 47–50. (in Russian)]

Информация об авторах

Сабитов Алебай Усманович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Российская Федерация. ORCID:0000-0003-0858-9529

Ковтун Ольга Петровна — д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, ректор ФГБОУ ВО Уральский государственный

About the authors

Alebai U. Sabitov — D. Sc. in medicine, Professor, Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-0858-9529

Olga P. Kovtun — D.S.c. in medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Ural State Med-

венный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Российская Федерация.

Бацкалевич Наталья Александровна — к. м. н., заместитель главного врача по инфекционной службе Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Городская клиническая больница № 40», Екатеринбург, Российская Федерация.

Мальцев Олег Вениаминович — к. м. н., старший преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-6286-9946

Жданов Константин Валерьевич — д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, начальник кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация.

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, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-3669-1993

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, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-6466-9609

Калинина Юлия Сергеевна — к. м. н., 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, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-6037-5857

Сорокин Павел Владимирович — к. фарм. н., ведущий научный сотрудник ООО «Фармавирон», Новоуральск, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-1477-8521

Чепур Сергей Викторович — д. м. н. профессор, начальник Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-5324-512X

Степанов Александр Валентинович — д. м. н., главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-1917-2895

ical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russian Federation

Natalya A. Batskalevich — Ph.D. in medicine, Sverdlovsk Region «City Clinical Hospital No. 40», Yekaterinburg, Russian Federation

Oleg V. Maltsev — Ph. D. in medicine, S. M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-6286-9946

Konstantin V. Zhdanov — D. Sc. in medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, S. M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russian Federation

Elena V. Esaulenko — D. Sc. in medicine, Professor, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-3669-1993

Elena P. Tikhonova — D. Sc. in medicine, Professor, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-6466-9609

Yulia S. Kalinina — Ph. D. in medicine, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-6037-5857

Pavel V. Sorokin — Ph. D. in pharmaceutical sciences, ООО «Farmaviron», Novouralsk, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-1477-8521

Sergey V. Chepur — D. Sc. in medicine, Professor, State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-5324-512X

Alexander V. Stepanov — D.Sc. in medicine, State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-1917-2895