

Эффективность и безопасность этиотропной противовирусной терапии при COVID-19 у амбулаторных пациентов

П. В. Чухляев¹, Ж. Ж. Жанибеков², Д. А. Хавкина¹, Т. А. Руженцова¹

¹Клинический отдел ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва

²Республиканская детская инфекционная больница Республики Каракалпакстан, г. Нукус, Узбекистан

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты наблюдательного исследования по оценке эффективности терапии COVID-19.

Цель исследования. Оценить эффективность этиотропной терапии у амбулаторных пациентов с COVID-19.

Материалы и методы. В исследование включено 244 пациента с COVID-19. По этиотропной стартовой терапии с 1-й недели заболевания пациенты были разделены на три группы: получавшие фавипиравир, умифеновир и не получавшие противовирусных средств.

Результаты. Медиана времени и интерквартильный интервал до элиминации вируса на фоне приема фавипиравира составила 3 (3,0; 5,0) дня, среди принимавших умифеновир – 5 (3,0; 7,0) дней, без противовирусной терапии – 8 (7,0; 10,0) дней. Чаше к 7-му и 14-му дню нормализация температуры тела наступала при терапии фавипиравиром. Среди пациентов, не получавших противовирусной терапии в первые 10 дней болезни, в большинстве (82%) случаев было зарегистрировано ухудшение состояния с госпитализацией и коррекцией схемы терапии.

Выводы. Прием фавипиравира или умифеновира способствует более ранней элиминации вируса, более быстрой нормализации температуры тела и благоприятному исходу заболевания у амбулаторных пациентов. Фавипиравир несколько быстрее приводит к элиминации вируса, несколько более частому улучшению состояния с нормализацией температуры тела на 7-е сутки от начала терапии. Однако при применении умифеновира отмечается меньшая частота побочных действий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирусная инфекция, умифеновир, фавипиравир, элиминация вируса.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Efficacy and safety of etiotropic antiviral therapy in COVID-19 in outpatient patients

P. V. Chuhliaev¹, J. J. Janibekov², D. A. Khavkina¹, T. A. Ruzhentsova¹

¹Gabrichesky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

²Republican Children's Infectious Diseases Hospital of the Republic of Karakalpakstan, Nukus, Uzbekistan

SUMMARY

The article presents the results of an observational study to evaluate the effectiveness of COVID-19 therapy.

The aim of the study. To evaluate the effectiveness of etiotropic therapy in outpatient patients with COVID-19.

Materials and methods. The study included 244 patients with COVID-19. According to etiotropic starting therapy from the first week of the disease, patients were divided into 3 groups: those who received favipiravir, umifenovir and those who did not receive antiviral agents.

Results. The median time and interquartile interval before virus elimination while taking favipiravir was 3 (3.0; 5.0) days, among those taking umifenovir – 5 (3.0; 7.0) days, without antiviral therapy – 8 (7.0; 10.0) days. More often, by day 7 and 14, normalization of body temperature occurred with favipiravir therapy. Among the patients who did not receive antiviral therapy in the first 10 days of the disease, in most (82%) cases, a deterioration in the condition was registered with hospitalization and correction of the therapy regimen.

Conclusions. Taking favipiravir or umifenovir promotes earlier elimination of the virus, faster normalization of body temperature and a favorable outcome of the disease in outpatient patients. Favipiravir leads somewhat faster to the elimination of the virus, a somewhat more frequent improvement in the condition with normalization of body temperature on the 7th day from the start of therapy. However, when using umifenovir, there is less frequency of side effects.

KEY WORDS: COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus infection, umifenovir, favipiravir, virus elimination.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that there is no conflict of interest.

Введение

Подходы к терапии коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, в настоящее время по-прежнему активно обсуждаются. С начала пандемии было предложено большое количество препаратов, но лишь небольшая часть из них осталась в практике после проведенных исследований. Одними из первых были представлены данные, подтверждающие эффективность некоторых противовирусных препаратов [1]. Однако особенности вируса обусловили необ-

ходимость использования комплексных подходов к терапии с своевременной коррекцией схем при быстром ухудшении состояния, что зачастую не позволяло адекватно оценить действие того или другого препарата. Несмотря на действующие в разных странах клинические рекомендации и протоколы, содержащие указания о необходимости назначения этиотропной терапии на ранних сроках заболевания [1, 2], на сегодняшний день сохраняются сомнения в ее эффективности. Это приводит к тому, что в ряде случаев

пациенты остаются без противовирусной терапии, особенно в условиях распространения варианта «омикрон», который вызывает существенно меньше случаев тяжелого течения и летальных исходов, чем предыдущие штаммы. В то же время сохраняется проблема как затяжного течения, так и формирования постковидного синдрома, в первую очередь при отсутствии своевременной адекватной терапии.

Среди основных причин назначения исключительно патогенетической и симптоматической терапии врачи указывают недоказанное положительное действие на течение COVID-19, широкий спектр нежелательных явлений и низкую толерантность пациентов к одновременному приему большого количества препаратов.

В то же время в исследованиях было доказано, что применение противовирусных средств снижает риск летальных исходов, числа случаев прогрессирования до тяжелой и крайне тяжелой форм [3–6]. При анализе результатов терапии у амбулаторных пациентов было подтверждено, что этиотропная терапия безопасна и эффективна, сокращает продолжительность выделения вируса, чем способствует уменьшению периода вероятной передачи инфекции другому человеку [7, 8]. Одновременно с накоплением данных стала очевидной различная эффективность применяемых препаратов. Вместе с этим были выявлены и ряд причин, приводящих к отсутствию положительного результата от проводимой терапии [9].

Применение на практике и проведенные исследования уже в первый год пандемии позволили оценить эффективность и подтвердить возможность применения на амбулаторном этапе фавипиравира и умифеновира. Эти лекарственные средства существенно различаются по механизмам действия. Так, фавипиравир непосредственно влияет на репликацию РНК вируса, подавляя РНК-полимеразу, блокирует размножение возбудителя. Умифеновир является ингибитором фузии, а по взаимодействию – ингибитором гематтуктина, чем препятствует проникновению вируса в клетку. Уже первые проведенные исследования показали низкую эффективность гидроксихлорохина при COVID-19 [8], вследствие чего он был исключен из поздних версий временных методических рекомендаций [2]. Лечение лопинавиром / ритонавиром оказалось еще менее результативным и было сопряжено с большим числом побочных действий, что также привело к его исключению из схем для пациентов с коронавирусной инфекцией [1, 2].

В то же время для практики очень важно иметь представление о действии препарата именно на актуальный, циркулирующий в данный момент штамм, что требует проведения практически постоянных исследований для оценки эффективности против новых вариантов вируса. Также важно иметь возможность выбора препаратов и их замены в случаях индивидуальной непереносимости, развития побочных действий, мотивированного или немотивированного отказа пациента от приема того или другого лекарственного средства. В таких ситуациях врач может провести замену. При этом очень важно знать, чем и насколько другой препарат будет отличаться от первого. В то же время при легком или стертом течении у пациентов, не имеющих факторов риска тяжелого течения и неблагоприятных исходов, неоправданно включать в схему лечения наиболее эффективные средства, поскольку частое исполь-

зование препарата может стать причиной формирования резистентности возбудителя со снижением эффективности лечения при последующих эпизодах инфекции.

Учитывая изменчивость *SARS-CoV-2*, последовательной смены штаммов, имеющих различные особенности, очевидна необходимость новых наблюдательных исследований с целью оценки эффективности назначаемых препаратов и своевременного пересмотра имеющихся рекомендаций.

Цель исследования: оценить эффективность препаратов для этиотропной терапии у амбулаторных пациентов с COVID-19.

Материалы и методы

В наблюдательное пострегистрационное исследование было включено 244 пациента в возрасте от 18 до 96 лет с подтвержденной методом ПЦР новой коронавирусной инфекцией, вызванной *SARS-CoV-2*. Пациенты имели легкое (26 %) или среднетяжелое (74 %) течение заболевания. Среди симптомов коронавирусной инфекции во всех случаях температура тела была выше 37,3 °С, регистрировались слабость, мышечные боли, отмечалась небольшая или умеренная гиперемия зева, у 72 % – также признаки вирусной пневмонии с поражением легких по типу матового стекла, по данным компьютерной томографии, с распространенностью от 5 до 50 %. В исследование включали только тех пациентов, у которых от момента начала заболевания до назначения терапии прошло не более 10 суток.

По этиотропной терапии пациенты были разделены на три группы: получавшие фавипиравир (группа 1), умифеновир (группа 2) и не получавшие противовирусных средств (группа 3).

В группу 1 вошло 112 пациентов, принимавших фавипиравир внутрь за 30 минут до еды по стандартной рекомендованной схеме: при весе 75 кг и более – по 1800 мг два раза в день в 1-е сутки, затем – по 800 мг два раза в день. В группу 2 вошло 56 пациентов, которые получали умифеновир внутрь за 30 минут до еды четыре раза в день. В группе 3 (76 пациентов) противовирусная терапия не была назначена.

Рекомендованный курс лечения фавипиравиром и умифеновиром составлял 10 дней. Ухудшение состояния с необходимостью замены препаратов учитывали при анализе результатов наблюдения. Пациенты всех групп получали патогенетическую и симптоматическую терапию в соответствии с действующими на момент исследования временными методическими рекомендациями по лечению, диагностике и профилактике COVID-19 Минздрава РФ [2]. Большинство пациентов получали пероральные антикоагулянты, парацетамол при температуре тела более 38 °С, местные антисептики для орошения полости носа и горла, муколитическую и антибактериальную терапию. Противовоспалительные препараты (из группы кортикостероидов и [или] ингибиторов янус-киназ) назначали при необходимости в ситуациях с отсутствием эффекта от проводимой терапии, не ранее чем через 3 дня от начала приема противовирусного препарата (у 47 % пациентов).

Все группы были полностью сопоставимы по полу, возрасту, степени тяжести течения заболевания, клиническим проявлениям, сроку от начала терапии, сопутствующей па-

тологии. Оценивали время от начала терапии до элиминации вируса, число пациентов с нормализацией температуры тела к 7-му и 14-му дню, частоту случаев ухудшения состояния с необходимостью госпитализации, частоту и выраженность нежелательных явлений.

Все пациенты подписывали информированное согласие на использование обезличенных данных медицинской документации в научных целях и последующей публикации.

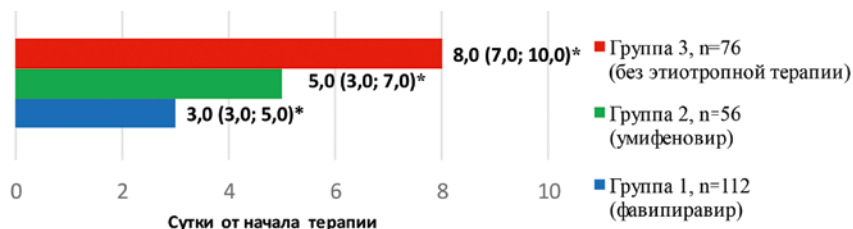
Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы Statistica 12. Рассчитывали медианы *M*, межквартильные интервалы, средние значения, стандартное отклонение *SD*, частоту встречаемости качественного показателя. Достоверность различий между показателями в сравниваемых группах оценивали с помощью *Z*-критерия, критерия хи-квадрат и *T*-критерия для парных выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных показал, что медиана времени до элиминации вируса при приеме фавипиравира на 5 дней меньше, чем при отсутствии противовирусной терапии, см. *рисунок*. Различия по сравнению с группой, получавшей умифеновир, были не столь большие, но статистически достоверные.

При анализе температуры тела на 7-е и 14-е сутки были также получены статистически значимые различия между группами. На 7-е сутки среди пациентов, принимавших фавипиравир (группа 1), лихорадка сохранялась у 13 %, в группе, получавшей умифеновир, – у 23 %, а без противовирусной терапии – у 74 %. К 14-му дню среди пациентов группы 1 у всех была отмечена нормализация температуры тела, а среди больных, получавших умифеновир, лихорадка сохранялась у 5,4 %. В группе 3 была проведена замена терапии с назначением противовирусных препаратов в 82 % случаев (62 пациента), что не позволило оценить этот показатель.

При анализе частоты нежелательных явлений было отмечено, что у пациентов, получавших умифеновир, их частота была статистически значимо меньше, чем в других группах, что представлено в *таблице*.



Примечание: * – различия достоверны, $p < 0,05$.

Рисунок. Время до элиминации вируса (в днях) в группах пациентов, получавших различную терапию. Примечание: $n = 244$ (медиана, межквартильный интервал).

Таблица
Частота нежелательных явлений при применении противовирусных препаратов в сравниваемых группах (%)

	Пациенты, получавшие фавипиравир, $n = 112$ (100%)	Пациенты, получавшие умифеновир, $n = 56$ (100%)	Пациенты, не получавшие противовирусных препаратов, $n = 76$ (100%)
Любые нежелательные явления	69 (62%)*	14 (25%)	53 (70%)*
Нежелательные явления III-IV степени	8 (7%)	0	6 (8%)
Серьезные нежелательные явления	2 (2%)	0	5 (7%)
Отмена препарата по причине нежелательных явлений	2 (2%)	0	5 (7%)

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с группой, получавшей умифеновир.

Таким образом, исследование показало, что противовирусные препараты фавипиравир и умифеновир, несмотря на существенные различия по механизму действия, оказывают значимое положительное влияние на время до элиминации вируса и нормализацию температуры тела. Очевидно, что эти показатели объясняют отсутствие необходимости изменения схемы терапии у пациентов, получавших этиотропное лечение. Эпидемиологически более длительное выделение вируса способствует его распространению среди членов семьи и росту числа заболевших. Клинически более длительное пребывание вируса в организме является причиной не только затяжного течения, но и значительных осложнений, в том числе ассоциированных с неблагоприятными исходами. Оценка температурной кривой показала большую эффективность фавипиравира по сравнению с умифеновиром. Более ранняя нормализация температуры способствует раннему клиническому улучшению пациента – повышает его работоспособность, сокращает длительность интоксикационного периода, является хорошим прогностическим признаком в отношении реконвалесценции. Однако переносимость умифеновира оказалась лучше. Высокая частота нежелательных явлений среди пациентов, не получавших противовирусных препаратов, по-видимому, связана с самой коронавирусной инфекцией и необходимостью применения различных лекарственных средств симптоматического действия в большем количестве.

Полученные результаты в целом соответствуют данным предыдущих исследований, проводившихся при распространении первых штаммов. В то же время высокая частота случаев с сохранением лихорадки спустя неделю при отсутствии противовирусной терапии подтверждает ее необходимость.

Выводы

Прием фавипиравира или умифеновира способствует более ранней элиминации вируса, более быстрой нормализации температуры тела и благоприятному исходу заболевания у амбулаторных пациентов. Фавипиравир несколько быстрее приводит к элиминации вируса, несколько более частому улучшению состояния с нормализацией температуры тела на 7-е сутки от начала терапии. Однако при применении умифеновира отмечается меньшая частота побочных действий.

Список литературы / References

1. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации Минздрава России. Версия 8 (03.09.2020). Москва, 2020. 226 с.
2. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации Минздрава России. Версия 15 (22.02.2022). Москва, 2022. 224 с.
3. Cao B., Wang Y., Wen D., et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382 (19): 1787–1799. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.
4. Gautret P., Lagier J.-C., Parola P. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 56 (1): 105949. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
5. Yao X., Ye F., Zhang M. et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020.19 European Centre for Disease Prevention and Control. Geographical distribution of 2019-nCoV cases. *Clin Infect Dis.* 2020; 71 (15): 732–739. DOI: 10.1093/cid/ciaa237.
6. Chan J.F., Yao Y., Yeung M.L. et al. Treatment with Lopinavir/Ritonavir or Interferon-beta 1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. *J Infect Dis.* 2015; 212 (12): 1904–1913.
7. Руженцова Т.А., Чухляев П.В., Хавкина Д.А. и др. Эффективность и безопасность применения фавипирира в комплексной терапии COVID-19 легкого и среднетяжелого течения. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2020; 9 (35): 26–38.
8. Руженцова Т.А., Чухляев П.В., Хавкина Д.А. и др. Необходимость и безопасность применения фавипирира в лечении взрослых пациентов с нетяжелыми формами COVID-19. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2020; 10 (4): 38–44.
9. Хавкина Д.А., Чухляев П.В., Руженцова Т.А., Гарбузов А.А. Неэффективность терапии COVID-19: причины и пути решения проблемы. *Академия медицины и спорта.* 2021; 2 (1): 28–31.

Статья поступила / Received 12.05.22

Получена после рецензирования / Revised 31.05.22

Принята к публикации / Accepted 02.06.22

Сведения об авторах

Чухляев Павел Владимирович, м.н.с. научного клинко-диагностического отдела¹. E-mail: pafachka@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1210-1215

Жанибеков Жанабай Жумабаевич, к.м.н., главный инфекционист Республики Каракалпакстан, гл. врач². E-mail: janibekov3001@gmail.com

Хавкина Дарья Александровна, м.н.с. клинического отдела¹. E-mail: havkina@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5919-9841

Руженцова Татьяна Александровна, д.м.н., зам. директора по клинической работе¹. E-mail: ruzhencova@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6945-2019

¹ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва
²Республиканская детская инфекционная больница Республики Каракалпакстан, г. Нукус, Узбекистан

Автор для переписки: Чухляев Павел Владимирович. E-mail: pafachka@gmail.com

About authors

Chukhlyayev Pavel V., junior researcher of Scientific Clinical and Diagnostic Dept¹. E-mail: pafachka@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1210-1215

Janibekov Janabay J., PhD Med, chief infectious disease specialist of the Republic of Karakalpakstan, chief physician². E-mail: janibekov3001@gmail.com

Khavkina Daria A., junior researcher of Clinical Dept¹. E-mail: havkina@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5919-9841

Ruzhentsova Tatiana A., DM Sc (habil.), deputy director for clinical work¹. E-mail: ruzhencova@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6945-2019

¹Gabrichesky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

²Republican Children's Infectious Diseases Hospital of the Republic of Karakalpakstan, Nukus, Uzbekistan

Corresponding author: Chukhlyayev Pavel V. E-mail: pafachka@gmail.com

Для цитирования: 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; (18): 23–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-18-23-26>.

For citation: Chukhlyayev 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; (18): 23–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-18-23-26>.

Детальная информация о лекарственном препарате фавипирир производства компании ООО "Кромис" приведена на 4-ой обложке.

Регистрация на сайте: vredenreadings.org

Ежегодная научно-практическая конференция
с международным участием

Вреденовские Чтения • 2022

Vreden Readings

Annual scientific-practical conference

**25.26
августа**



ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ КОНФЕРЕНЦИИ:

- Тазобедренный сустав
- Коленный сустав
- Плечевой сустав
- Голеностопный сустав
- Костная онкология
- Перипротезная инфекция
- Вертебрология
- Кисть и микрохирургия
- Академия Молодых ученых

ОРГАНИЗАТОР КОНФЕРЕНЦИИ: ФГБУ НИИЦТО ВРЕДЕНА МЗ РФ
МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ: САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, «ЭКСПОФОРУМ»

Официальный сервис-партнер конференции –
ООО «Прима Локко». www.medum.org, info@medum.org
По вопросам научной программы обращаться
по электронной почте: shubnyakov@mail.ru, med-03@yandex.ru