

РОССИЙСКАЯ
АКАДЕМИЯ
МЕДИЦИНСКИХ
НАУК

ВОПРОСЫ ВИРУСОЛОГИИ

PROBLEMS OF VIROLOGY

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1956 г.

том 57

6

НОЯБРЬ—ДЕКАБРЬ

2012

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор **Д. К. ЛЬВОВ**

И. Ф. БАРИНСКИЙ, Р. В. БЕЛОУСОВА, Г. А. ГАЛЕГОВ,
Ю. З. ГЕНДОН, В. А. ГОЛЬЦОВ, В. В. ГУНЕНКОВ, С. Г. ДРОЗДОВ,
Ф. И. ЕРШОВ, А. Д. ЗАБЕРЕЖНЫЙ (ответственный секретарь),
В. В. ЗВЕРЕВ, В. И. ЗЛОБИН, В. А. ЗУЕВ, Н. В. КАВЕРИН,
Ф. Л. КИСЕЛЕВ, С. М. КЛИМЕНКО, В. А. ЛАШКЕВИЧ
(зам. главного редактора), Г. Г. ОНИЩЕНКО,
В. В. ПОКРОВСКИЙ, Л. В. УРЫВАЕВ



МОСКВА
«ИЗДАТЕЛЬСТВО
"МЕДИЦИНА"»

О. И. Киселев¹, Э. Г. Деева¹, Т. И. Мельникова¹, К. Н. Козелецкая¹, А. С. Киселев², В. Л. Русинов³,
В. Н. Чарушин⁴, О. Н. Чупахин⁴

Новый противовирусный препарат Триазавирин. Результаты II фазы клинического исследования

¹ФГБУ НИИ гриппа Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург; ²Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева; ³Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. И. Ельцина, Екатеринбург; ⁴Институт органического синтеза УрО РАН им. И. Я. Постовского, Екатеринбург

В работе представлены результаты клинического исследования по оценке эффективности нового противовирусного препарата Триазавирин, проведенного в период эпидемии гриппа 2010 г. Использование Триазавирин в этиотропной терапии гриппа способствует сокращению продолжительности основных симптомов заболевания (интоксикации, лихорадки, катаральных симптомов), снижению частоты развития осложнений и объема симптоматической терапии. На фоне приема Триазавирин снижается уровень повторного выделения вирусов гриппа А и В. Анализ групп пациентов, получавших Триазавирин, показал, что предпочтительной схемой терапии является прием препарата по 250 мг 3 раза в день.

Ключевые слова: Триазавирин, грипп, клиническое исследование, безопасность, эффективность

A New Antiviral Drug Triazavirin: Results of Phase II Clinical Trial

O. I. Kiselev¹, E. G. Deyeva¹, T. I. Melnicova¹, K. N. Kozeletskaya¹, A. S. Kiselev², V. L. Rusinov³,
V. N. Charushin⁴, and O. N. Chupahin⁴

¹Federal State Research Institute of Influenza, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia; ²St. Petersburg Bekhterev Psychoneurological Research Institute, St. Petersburg, Russia; ³Ural Eltsin Federal University, Ekaterinburg, Russia; ⁴Postovsky Institute of Organic Synthesis, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia

The results of the clinical trial testing the efficacy of a new anti-influenza drug Triazavirin are presented in this work. The data of the trial were gathered during the 2010 influenza season. The treatment with oral Triazavirin significantly reduced the duration of the main clinical symptoms of influenza (intoxication, fever, respiratory symptoms), decreased the incidence of the influenza-related complications and the use of symptomatic drugs. The re-isolation rate of the influenza A and B viruses was significantly lower in the patients who were using Triazavirin. The analysis of the clinical data showed that the optimal prescribed dosage was 250 mg 3 times a day.

Key words: triazavirin, influenza, clinical trial, safety, efficacy

Создание новых лекарственных средств, эффективных в отношении вирусных инфекций, является одной из актуальных задач современной медицины. Это продиктовано полиэтиологичностью и контагиозностью вирусных инфекций, высокой изменчивостью вирусов и появлением новых особо опасных агентов. Так, новый высокопатогенный вирус гриппа птиц А(Н5N1) вызвал беспрецедентную смертность (до 60%) среди заболевших в странах Юго-Восточной Азии [1, 10]. Пандемия гриппа А(Н1N1)pdm 2009 г. также стала серьезной проблемой вследствие ограниченного выбора средств противовирусной терапии, отсутствия инъекционных лекарственных форм для лечения тяжелых случаев заболевания, развития резистентности [11, 13]. Это диктует необходимость разработки и практического внедрения новых эффективных средств профилактики и лечения вирусных заболеваний. Скри-

нинг соединений азоло-азинов, структурных аналогов пуринов, позволил выявить ряд перспективных соединений с выраженной противовирусной активностью, в ряду которых особое место занимает Триазавирин. Как показали доклинические исследования в системах *in vitro* и *in vivo*, он обладает высокой противовирусной активностью в отношении штаммов вируса гриппа, в том числе птичьего и свиного происхождения, вирусов клещевого энцефалита [1, 2, 6]. Так, при экспериментальной гриппозной инфекции у мышей препарат в диапазоне доз 50–100 мг/кг (per os) при лечебно-профилактической схеме введения обеспечивал высокую степень защиты инфицированных животных и значительно увеличивал продолжительность их жизни. Индекс защиты при использовании Триазавирин у мышей, инфицированных вирусом гриппа А, составил 70–75%, вирусом гриппа В – 65% [6].

Контактная информация:

Киселев Олег Иванович, д-р биол. наук, проф., акад. РАН, e-mail: office@influenza.spb.ru

Результаты I фазы клинического изучения показали, что Триазавирин (250 мг, капсулы) хорошо переносится при использовании у здоровых добровольцев по 9 схемам применения в нарастающих дозировках, покрывающих интервал 5–20 мг/кг. Данные фармакокинетики Триазавирина позволили определить режимы дозирования для II фазы клинического исследования по протоколу “Проспективное простое слепое сравнительное плацебо-контролируемое клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности препарата Триазавирин, капсулы 250 мг, у пациентов с диагнозом гриппа”.

Материалы и методы

Клиническое исследование проводили в период эпидемии гриппа 2010 г. в двух исследовательских центрах Санкт-Петербурга – ФГБУ НИИ гриппа Минздравсоцразвития России и ГОУ ВПО СПбГМУ им. И. П. Павлова.

Пациенты. В исследование было включено 114 пациентов от 18 до 60 лет с лабораторно подтвержденным диагнозом гриппа. Длительность заболевания до включения в исследование не превышала 2 сут.

Дизайн исследования. Пациентам, обратившимся в исследовательские центры с симптомами гриппа, после подписания информированного согласия ставили диагноз гриппа А или гриппа В на основании результатов иммунохроматографического экспресс-теста [iCHECK Influenza A+B (“CerTest Biotec”, Испания)] для качественного выявления антигенов вируса гриппа типов А и В. Для выявления антигенов использовали материал со слизистой носа.

Участники были разделены на 3 группы – 38 пациентов в опытной группе I (Триазавирин), 38 пациентов в опытной группе II (Триазавирин) и 38 пациентов в контрольной группе (плацебо).

Лабораторно-инструментальные исследования проводили на 1, 5, 8 и 14-е сутки после включения в исследование (экспресс-тест на грипп А и В, общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, ЭКГ, определение АД, ЧСС и температуры тела, взятие мазков из носа на выделение вируса гриппа). Выделение вируса проводили в вирусологической лаборатории в соответствии с Методическими рекомендациями [3, 4]. Период приема препарата составлял 5–7 дней. Наблюдение после окончания курса приема Триазавирина длилось 7 дней, общее наблюдение за пациентами каждой группы – 14 дней.

Исследуемый препарат. Препарат Триазавирин (натриевая соль 7-метилтио-3-нитро-4-оксо-1,4-дигидро[1,2,4]триазоло[5,1-С] [1,2,4]-триазин-1-ид дигидрата) выпущен ООО “Завод Медсинтез” в капсулах по 250 мг. Плацебо (капсулы, 250 мг) представляет собой основу, состоящую из вспомогательных веществ (крахмал, кальция стеарат).

Пациенты принимали препараты согласно следующим схемам:

- группа I – Триазавирин внутрь по 250 мг (1 капсула) 2 раза в сутки;
- группа II – Триазавирин внутрь по 250 мг (1 капсула) 3 раза в сутки;
- группа III – Плацебо по 250 мг (1 капсула) 2 раза в сутки.

Для отработки режима дозирования во время 2-го визита (5-й день приема препарата) принималось ре-

шение о завершении или продолжении терапии до 7 дней на основании оценки объективного состояния пациента (отсутствие симптомов интоксикации и температуры тела выше 37°C в течение последних 2 дней). Всем больным предусматривалась симптоматическая терапия по показаниям: жаропонижающие (парацетамол), отхаркивающие, противорвотные препараты.

Критерии безопасности и переносимости. Основными показателями безопасности и переносимости являлись частота возникновения и тип нежелательных явлений, их тяжесть и связь с приемом препарата; динамика лабораторных и инструментальных показателей.

Критерии эффективности. Эффективность препарата оценивали по следующим параметрам: длительность основных симптомов заболевания (температурная реакция, основные симптомы интоксикации, катаральные симптомы). Дополнительными параметрами эффективности препарата служили уровень повторного выделения вируса (5-е сутки от начала терапии), частота развития осложнений, длительность использования препарата (5 или 7 дней), длительность и объем симптоматической терапии.

Статистический анализ. Анализ результатов исследования проводили в соответствии со стандартными алгоритмами вариационной статистики с помощью программы SPSS. В качестве статистических характеристик групп использовали средние величины, медианы, стандартные ошибки средних. Для сравнительного анализа длительности симптомов использовали анализ выживаемости Каплана–Мейера, для статистической обработки количественных признаков – методы дисперсионного анализа и непараметрические методы (критерии Фридмана и Вилкоксона, Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни). Для анализа качественных и ранговых признаков был применен точный критерий Фишера.

Результаты и обсуждение

Группы больных были репрезентативны по демографическим (возраст, пол), клиническим характеристикам (пиковая температура тела за время исследования) и этиологической структуре заболевания. У всех пациентов до начала терапии был лабораторно подтвержден диагноз гриппа. Из 114 пациентов методом экспресс-диагностики у 20 (17,5%) был подтвержден грипп В и у 94 (82,5%) – грипп А.

При анализе влияния препарата Триазавирин на длительность основных симптомов заболевания установлено сокращение продолжительности лихорадочного периода, интоксикационного и катарального синдромов, а также острого периода заболевания. Так, сроки нормализации температуры и лихорадочный период (температура тела $\geq 37,7^\circ\text{C}$) в группах лечения сокращались более чем в 2 раза по сравнению с группой, получавшей плацебо (см. таблицу). При этом не наблюдалось существенной разницы в продолжительности данных симптомов между пациентами с гриппом А и пациентами с гриппом В. Продолжительность лихорадочного периода у пациентов с гриппом А в группе I составила 1,83 дня, в группе II – 1,6 дня. У пациентов с гриппом В эти показатели равнялись 1,85 и 1,51 дня соответственно. При анализе процентного соотношения пациентов с нормальной

Длительность основных симптомов гриппа при использовании Триазавирина

Группа	Длительность симптомов, дни						
	температура > 37°C	лихорадка ≥ 37,7°C	головная боль	миалгии	боли в глазных яблоках	першение в горле	кашель
	среднее ± СКО	среднее ± СКО	среднее ± СКО	среднее ± СКО	среднее ± СКО	среднее ± СКО	среднее ± СКО
I	2,92 ± 1,14*	1,84 ± 0,96*	3,05 ± 2,28*	2,30 ± 1,35*	1,95 ± 1,99	3,41 ± 2,60*	6,84 ± 3,15*
II	2,59 ± 0,93**	1,59 ± 0,69**	2,32 ± 1,38**	1,89 ± 0,97**	1,57 ± 1,19**	3,14 ± 2,70**	5,41 ± 2,94**
III	6,41 ± 2,55	3,46 ± 1,71	5,73 ± 2,69	3,46 ± 1,88	2,24 ± 1,83	5,33 ± 3,55	8,84 ± 2,94

Примечание. * – достоверные различия при сравнении групп I и III (метод Мантеля–Кокса); ** – достоверные различия при сравнении групп II и III (метод Мантеля–Кокса); СКО – среднеквадратичная ошибка.

температурой тела ($\leq 37^\circ\text{C}$) через 1 и 2 сут после начала приема препарата выявлены статистически значимые различия (точный критерий Фишера) между группами I и III ($p = 0,005$), II и III ($p = 0,001$), а также между группами I и II ($p = 0,011$). Через 1 сут после начала приема препарата в группе I удельный вес пациентов с нормальной температурой тела составил 45,9%, в группе II – 51,35%, в группе III – 13,5% (рис. 1). Через 2 сут после приема препарата этот показатель составил 54,05, 83,78 и 21,62% соответственно. Таким образом, использование Триазавирина по схеме 250 мг 3 раза в день (группа II) приводит к более быстрой нормализации температуры по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, и пациентами группы I, получавшими Триазавирин 2 раза в день. У пациентов, получавших Триазавирин, было отмечено статистически значимое сокращение продолжительности симптомов интоксикации – головной боли, миалгий, резей в глазных яблоках (см. таблицу). Катаральные симптомы были ярко выражены у всех пациентов, в большей степени у пациентов с гриппом А. Основным проявлением катарального синдрома был сухой кашель. Анализ влияния терапии на сроки обратного развития симптомов поражения верхних дыхательных путей показал сокращение средней продолжительности кашля и першения в горле у пациентов, получавших Триазавирин (см. таблицу).

Преимущества лечения у 12 пациентов, отнесенных к группе риска (бронхиальная астма, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания), были аналогичны таковым в общей популяции исследования.

Вирусы гриппа до начала терапии были выделены у 80 (70,2%) пациентов: типа В – у 12 (15%) человек, A(H1N1)pdm – у 68 (85%) пациентов. Уровень повторного выделения вирусов гриппа (5-е сутки) у паци-

ентов, получавших плацебо, существенно превышал данный показатель в группе пациентов, получавших Триазавирин (рис. 2), т. е. имели место статистически значимые различия (точный критерий Фишера) между группами I и III и II и III.

В качестве дополнительного параметра эффективности оценивали частоту развития осложнений. Суммарная частота осложнений в группе III (19,4%) значительно отличалась от таковой в группах I и II (2,7%).

В соответствии с протоколом исследования пациентам назначали средства симптоматической терапии по показаниям. Анализ вероятности необходимости симптоматической терапии на определенный момент времени, выполненный с использованием метода Каплана–Мейера, показал, что в группах лечения она достоверно ниже, чем в группе, получавшей плацебо. Установлено, что применение препарата Триазавирин существенно сокращает продолжительность использования средств симптоматической терапии. Пациенты, получавшие Триазавирин, принимали парацетамол на 60% меньше, чем пациенты группы плацебо, а длительность приема сократилась в среднем на 2 дня.

Средняя продолжительность приема Триазавирина составила 5 дней. Триазавирин хорошо переносился участниками исследования. Нежелательные явления, связанные с приемом препарата, не отмечены.

Таким образом, использование Триазавирина в этиотропной терапии гриппа способствует сокращению продолжительности основных симптомов заболевания (интоксикации, лихорадки, катаральных симптомов), снижению частоты развития осложнений и объема симптоматической терапии. Обращает на себя внимание быстрая нормализация температуры в терапевтических группах. На фоне приема Триазавирина снижается уровень повторного выделения вирусов гриппа как А, так и В. Анализ групп пациентов, полу-

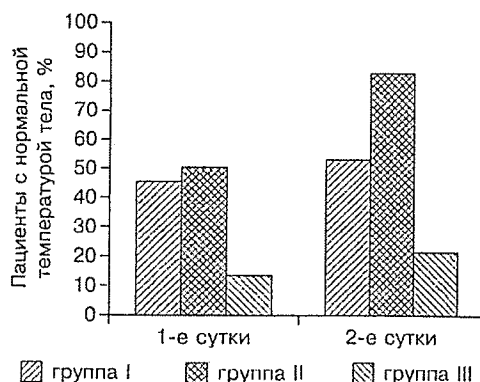


Рис. 1. Динамика нормализации температуры тела у пациентов.

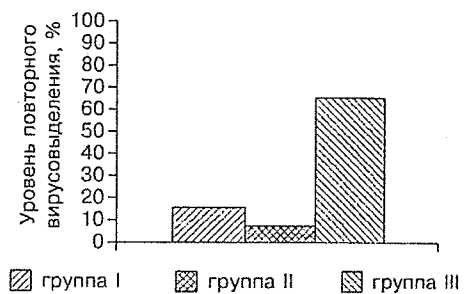


Рис. 2. Уровень повторного вирусывыделения на 5-е сутки после начала терапии препаратом Триазавирин.

чавших Триазавирин, показал, что предпочтительной схемой лечения является прием препарата по 250 мг 3 раза в день (группа II).

В исследовании показана эффективность препарата Триазавирин в этиотропной терапии гриппа, вызванного вирусами как гриппа А, так и гриппа В. Данное исследование являлось плацебо-контролируемым. Однако, обращаясь к исследованиям ингибиторов нейраминидазы, рекомендованных ВОЗ для лечения гриппа типов А и В, можно отметить ряд преимуществ Триазавирина. По литературным данным, Озелтамивир (Тамифлю) наиболее эффективен в терапии гриппа А. В клинических исследованиях [7–9] показано, что продолжительность лихорадочного периода при терапии Озелтамивиром значительно короче у пациентов с гриппом А. В нашем исследовании мы не зафиксировали значимой разницы в продолжительности лихорадочного периода у пациентов с гриппом А или В. Так, длительность лихорадки у пациентов с гриппом А при использовании Триазавирина составила $1,6 \pm 0,69$ дня, с гриппом В – $1,5 \pm 0,57$ дня. Для Озелтамивира этот период составил $35,5 \pm 23,9$ ч ($1,5 \pm 1,0$ дня) и $52,7 \pm 31,3$ ч ($2,2 \pm 1,3$ дня) соответственно [9].

Исследование Триазавирина также показало, что уровни повторного выделения вирусов гриппа А и В в группе II (на 5-е сутки от начала терапии) равнялись 8 и 0% соответственно. В опубликованных ранее сообщениях [7, 8] указано, что изоляция вируса на 4–6-й день от начала терапии Озелтамивиром была значительно выше для гриппа В (по разным источникам 33,3 и 51,6%), чем для гриппа А (12,8 и 15,9%). Однако в этих исследованиях преобладал вирус гриппа А(H3N2). В нашем исследовании основным этиологическим агентом, изолированным от пациентов, был вирус гриппа А(H1N1)pdm (85%), который реизолировали на 5-е сутки терапии у 8% пациентов. Уровень повторного выделения вируса гриппа А(H1N1)pdm в этот же срок при терапии Озелтамивиром составлял 26% [5], как показало исследование методом РТ-ПЦР. Однако, несмотря на разные методы, используемые для выявления вируса в этих исследованиях, их результаты дают возможность судить о степени воздействия препаратов на снижение пула инфекционного

вируса. Таким образом, полученные данные позволяют рассматривать Триазавирин как универсальный препарат для лечения гриппа, обладающий явными преимуществами над ингибиторами нейраминидазы, эффективность которых напрямую зависит от изменений в структуре нейраминидазы вирусов гриппа А и В [12].

ЛИТЕРАТУРА

1. Деева Э. Г. Грипп. На пороге пандемии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 208 с.
2. Логинова С. Я., Борисевич С. В., Максимов В. А. и др. Изучение противовирусной активности триазавирина в отношении возбудителя гриппа А(H5N1) в культуре клеток. Антибиотики и химиотерапия. 2007; 52: 18–20.
3. Выделение вирусов гриппа в клеточных культурах и куриных эмбрионах и их идентификация: Метод. рекомендации. СПб.; 2006.
4. Организация и проведение лабораторной диагностики заболеваний, вызванных высокопатогенными штаммами вируса гриппа А(H1N1) у людей: Метод. рекомендации. М.; 2009.
5. Kanchana S., Chuntrakul C., Malathum K. et al. Pandemic (H1N1)2009 virus infection: persistent viral shedding after oseltamivir treatment. J. Infect. 2011; 63 (4): 295–9.
6. Kanchana S., Chuntrakul C., Malathum K. et al. Antiviral properties, metabolism, and pharmacokinetics of a novel Azolo 1,2,4-Triazine derived inhibitor of influenza A and B virus replication. Antimicrob. Agents Chemother. 2010; 54 (5): 2017–22.
7. Kawai N., Ikematsu H., Iwaki N. et al. Longer virus shedding in influenza B than in influenza A among outpatients treated with oseltamivir. J. Infect. 2007; 55 (3): 267–2.
8. Kawai N., Ikematsu H., Iwaki N. et al. A comparison of the effectiveness of oseltamivir for the treatment of influenza A and influenza B: a Japanese multicenter study of the 2003–2004 and 2004–2005 influenza seasons. Clin. Infect. Dis. 2006; 43 (4): 439–44.
9. Kawai N., Ikematsu H., Iwaki N. et al. A comparison of the effectiveness of zanamivir and oseltamivir for the treatment of influenza A and B. J. Infect. 2008; 56 (1): 51–7.
10. Ligon B. L. Avian influenza virus H5N1: a review of its history and information regarding its potential to cause the next pandemic. Semin. Pediatr. Infect. Dis. 2005; 16: 326–35.
11. Reddy D. Responding to pandemic (H1N1) 2009 influenza: the role of oseltamivir. J. Antimicrob. Chemother. 2010; 65 (Suppl. 2): ii35–ii40.
12. Stoner T., Frauss S., DuBois R. et al. Antiviral susceptibility of avian and swine influenza virus of the N1 Neuraminidase subtype. J. Virol. 2010; 84 (19): 9800–9.
13. Update: Drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses. J.A.M.A. 2009; 301 (20): 2086–7.

Поступила 31.05.12