

Министерство здравоохранения Свердловской области

ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

МАУ ГКБ №40 г.Екатеринбурга

Утверждено на заседании

Ученого Совета УГМУ

(протокол №8 от 15.05.2020)



**О применении препарата *Триазавирин* для лечения и  
постэкспозиционной профилактики новой коронавирусной инфекции –  
COVID-19**

**Временные методические рекомендации**

Екатеринбург, 2020

### **Авторский коллектив:**

Ковтун О.П. – ректор ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор

Цветков А.И. – зав.кафедрой организации здравоохранения и общественного здоровья ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, к.м.н., министр здравоохранения Свердловской области

Сабитов А.У. – зав.кафедрой инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей Министерства здравоохранения Свердловской области, д.м.н, профессор

Кузнецов П.Л. – доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, к.м.н., доцент

Хаманова Ю.Б. – доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, д.м.н., доцент

Бацкалевич Н.А. – заместитель главного врача по инфекционной службе МАУ ГКБ №40, к.м.н.

### **Рецензенты:**

Лиознов Д.А. - И.о.директора ФГБУ «НИИ грипп им.А.А.Смородинцева» Минздрава России, зав.кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им.И.П.Павлова» Минздрава России, д.м.н.

Тихонова Е.П. – зав.кафедрой инфекционных заболеваний и эпидемиологии с курсом ПО Красноярского ГМУ им.В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России, главный внештатный специалист по инфекционным болезням Министерства здравоохранения Красноярского края, д.м.н., профессор

Методические рекомендации отражают мнение экспертов по использованию отечественного противовирусного препарата триазапирин в этиотропной терапии и постэкспозиционной профилактике новой коронавирусной инфекции - COVID-19, основанное на собственном опыте и литературных данных при лечении инфекций, вызываемых РНК-содержащими вирусами

**Введение.** 21 век является веком вирусных инфекций. За последние двадцать лет человечество столкнулось с новыми заболеваниями, которые вызывались такими ранее неизвестными вирусами, как человеческий метапневмовирус (2001), новыми разновидностями коронавирусов: Sars-coV (2003), MERS-CoV (2012), разновидностями птичьего гриппа: H7N7 (2003), H7N9, H10N8 (2012), свиным гриппом H1N1- A/California/04/2009 (2009). В 2014-2015 в западной Африке возникла эпидемия геморрагической лихорадки, вызванной вирусом Эбола, в 2016 – лихорадка Зика. 2020 год войдет в мировую историю как пандемия новой коронавирусной инфекции (Sars-coV 2), ставшей причиной глобального энергетического и финансово-экономического кризиса. Эта пандемия наглядно продемонстрировала потенциальные угрозы невидимого, но огромного и до конца не познанного окружающего человека микромира вирусов. 263 вируса, циркулирующие среди людей, составляют меньше 0,1 % вирусов, которые могли бы быть инфекционными агентами. Необнаруженными до сих пор остаются 1 миллион 670 тысяч вирусов в 25 вирусных семействах. Из них от 631 тысячи до 827 тысяч могут оказаться потенциально опасными для людей! (Глобальный проект «Виром – 2018»). Поэтому обеспечение биологической безопасности населения, разработка вакцин, новых противовирусных препаратов, защита медицинского персонала в условиях эпидемического подъема являются важными направлениями работы органов управления здравоохранения, медицинского и научного сообщества.

Представленные временные методические рекомендации являются дополнением к информации, опубликованной в различных версиях Временных методических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и отражают перспективу использования в борьбе с новой вирусной инфекцией отечественного противовирусного химиопрепарата, действующего на РНК-содержащие вирусы – триазавирина, как препарата для этиотропной терапии.

**Этиотропная терапия COVID-19.** Этиотропная терапия является одной из самых важных составных частей комплексного лечения вирусных инфекций. Практикующим врачам хорошо известны препараты с доказанной эффективностью, широко применяемые при лечении таких вирусных инфекций, как грипп, герпетические инфекции, ВИЧ, вирусный гепатит С. Этиотропная терапия новой коронавирусной инфекции не разработана. В то же время подавление репликации вируса в самом начале заболевания создает условия для более гладкого течения заболевания. В 6-й версии Временных методических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации - Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) от 28.04.2020 (далее Рекомендации) указаны препараты, которые обычно применяются при лечении протозойных инфекций, малярии, ВИЧ, бактериальных и вирусных инфекций: хлорохин и гидроксихлорохин, лопинавир+ритонавир, азитромицин, препараты интерферонов. На стадии клинических испытаний у пациентов с COVID-19 находятся умифеновир (арбидол), ремдесивир, фавипиравир. В настоящий период однозначных выводов о их эффективности или неэффективности не опубликовано. Более того, могут возникнуть ситуации, когда риск их применения может превышать потенциальную пользу для пациента.

**Медикаментозная профилактика COVID-19.** Для медикаментозной профилактики новой коронавирусной инфекции согласно Рекомендаций у лиц из группы риска возможно интраназальное введение рекомбинатного интерферона альфа. В качестве препарата для постконтактной химиопрофилактики у лиц при единичном контакте с подтвержденным случаем COVID-19 или находящихся в очаге заражения, рекомендуется гидроксихлорохин, в случае его недоступности возможно использовать мефлохин. Доказательств профилактической эффективности указанных препаратов нет, а риск возникновения разнообразных побочных реакций подробно описан в инструкциях к препаратам.

## **Информация о лекарственном препарате Триазавирин**

Препарат «Триазавирин» зарегистрирован в Министерстве здравоохранения России 28.08.2014 г. за номером ЛП002604. Активное вещество представляет собой синтетический аналог оснований пуриновых нуклеозидов (гуанина) с выраженным противовирусным действием. Обладает широким спектром противовирусной активности в отношении РНК-содержащих вирусов. Механизм противовирусного действия препарата «Триазавирин» связан с ингибированием синтеза вирусных РНК и репликации геномных фрагментов [1]. Химическое наименование: Метилтионитрооксодигидротриазолотриазинид натрия. Международное непатентованное наименование «Риамиловир» [2].

По классификации Hodge Триазавирин относится к V классу «практически нетоксичных» лекарственных средств [3,4].

Изучение фармакокинетики препарата показало, что после приема внутрь Триазавирин быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальные концентрации достигаются в среднем через 1–1,5 ч и возрастают пропорционально принятой дозе. Период полувыведения в среднем составляет 1,0–1,5 ч. [5]

Форма выпуска: капсулы, содержащие 250 мг активного вещества

### **Клинические исследования триазавирина**

При проведении второй, третьей фазы клинических исследований, а затем и многочисленных пострегистрационных исследований была показана эффективность и высокий профиль безопасности триазавирина при лечении гриппа и других ОРВИ [6, 7] Препарат продемонстрировал широкий спектр противовирусной активности. Анализ групп пациентов, получавших Триазавирин, показал, что предпочтительной схемой лечения является прием препарата по 250 мг 3 раза в день. На базе Научно-исследовательского испытательного института военной медицины Минобороны России и Научно-исследовательского института гриппа Минздрава России показана эффективность применения препарата «Триазавирин» в отношении вирусов

гриппа А и В (включая пандемические штаммы), респираторно-синцитиального вируса, парагриппа, краснухи, клещевого энцефалита и лихорадки Западного Нила, как по схемам профилактики, так и лечения. В рамках других исследований установлена клиническая эффективность Триазавирина в группах больных гриппом и ОРВИ, имеющих фоновую неблагоприятную патологию и относящихся к группам риска по тяжелому и осложненному течению болезни. Выявлено, что применение Триазавирина одинаково эффективно при поздних сроках обращения больных за медицинской помощью [8, 9].

Таким образом, собранная информация свидетельствует эффективности и безопасности препарата при лечении заболеваний, вызываемых различными РНК-содержащими вирусами. В связи с этим по просьбе генерального консула КНР в Екатеринбурге в начале февраля препарат был поставлен в Китайскую народную республику для проведения многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования эффективности препарата «Триазавирин» в отношении коронавирусной инфекции. Завершение клинических исследований наступит лишь в конце мая 2020 г. В связи с развитием эпидемии новой коронавирусной инфекции в России и на территории Свердловской области, ростом числа заболевших, в том числе медицинских работников, решения о организации медицинской помощи и защите медицинского персонала должно приниматься оперативно, в том числе с учетом наработанного эмпирического опыта.

В инструкции к препарату триазавирин, подавляющему синтез вирусных РНК, отсутствуют указания о его применении для лечения заболеваний, вызванных РНК-содержащими коронавирусами, а также о его использовании с профилактической целью в очагах инфекции.

В подобной ситуации следует руководствоваться постановлением Правительства Российской Федерации от 3 апреля 2020 г. №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». Согласно п. 29 указанного постановления применение лекарственных препаратов в период чрезвычайной ситуации по показаниям, не указанным в инструкции по медицинскому применению, с целью изучения их эффективности для проведения профилактических и лечебных мероприятий вправе осуществлять медицинские и иные организации, которые имеют лицензию на осуществление медицинской деятельности, включены в перечни, утвержденные федеральным органом исполнительной власти и органами государственной власти субъектов Российской Федерации в сфере охраны здоровья в соответствии с их подведомственностью, и в которых планируется и (или) осуществлять медицинскую деятельность, направленную на оказание медицинской помощи в условиях чрезвычайной ситуации.

В соответствии с п. 30 постановления применение лекарственного препарата осуществляется на основании решения врачебной комиссии медицинской организации, оформленного протоколом и с внесением информации об этом в медицинскую документацию пациента. Применению лекарственного препарата возможно также на основании консилиума врачей с внесением решения консилиума в протокол, который подписывается участниками консилиума врачей, и с указанием соответствующей информации в медицинской документации пациента.

С учетом вышеизложенного рекомендуется следующая схема **постконтактной (постэкспозиционной) профилактики** новой коронавирусной инфекции COVID-19:

1. Для медицинских работников, оказывающих помощь больным с новой коронавирусной инфекцией – по 1 капсуле (250 мг) в день на весь период работы с больными. Контроль побочных реакций: общий ан.крови, печеночные пробы 1 раз в 2 недели.
2. Для постэкспозиционной профилактики в очаге (семейный, в учреждении закрытого типа) COVID-19 – контактными 1 порядка, **исключая** возраст до 18 лет и беременных, по 1 капсуле 3 раза (250 мг) в день в течение 7 дней.

### **Схемы применения триазавирина в лечении больных COVID-19 у взрослых**

1. Легкие (субклинические) формы болезни. При отсутствии коморбидной патологии и возрасте до 60 лет можно использовать препарат в виде монотерапии – по 1 капсуле (250 мг) 3 раза в день. Курс лечения не менее 10 дней.
2. Среднетяжелые формы. Можно использовать в составе комплексной этиотропной терапии в сочетании с препаратами, указанными во Временных методических рекомендациях Минздрава России (6 версия). Схема – по 1 капсуле (250 мг) 4 раза в день в течение 10 дней.
3. Тяжелые формы. Можно использовать в составе комплексной этиотропной терапии в сочетании с препаратами, указанными во Временных методических рекомендациях Минздрава России (6 версия). Схема – по 1 капсуле (250 мг) 5 раз в день в течение 10 дней.

#### Литература:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Триазавирин ЛП-002604. Государственный реестр лекарственных средств. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=a71c3943-316b-49bb-8280-8b1b370c6169&t=1c26b0b4-5031-4918-800d-419473d2fedf](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a71c3943-316b-49bb-8280-8b1b370c6169&t=1c26b0b4-5031-4918-800d-419473d2fedf)



2.

<http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/innlists/PL117.pdf?ua=1>.

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

4. Hodge H. et al. *Clinical toxicology of commercial products: Acute Poisoning.* — IV ed. — Baltimore, 1976. — 332 p.

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

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

7. Т.В. Сологуб, И.И. Токин, А.С. Мидикари, В.В. Цветков. Сравнительная эффективность и безопасность применения противовирусных препаратов в терапии больных гриппом / *Инфекционные болезни*, 2017, т.15, №3, с.40-47.

8. Веревищников В.К., Шемякина Е.К., Сабитов А.У., Бацкалевич Н.А. Современная этиотропная терапия гриппа и ОРВИ у взрослых больных с отягощенной преморбидной патологией // *Антибиотики и химиотерапия*, 2018, Т. 63, № 7-8.

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