

УДК 615.03:72



Молнупиравир в лечении пациентов с гриппом или ОРВИ: многоцентровое сравнительное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование

О.М. Драпкина¹, А.Ю. Горшков¹, Т.И. Чудиновских², Е.Н. Симакина³, Г.В. Родоман⁴,
В.В. Попова⁵, И.В. Балабан⁶, Л.А. Балыкова⁷, Н.М. Селезнева⁷, Н.В. Кириченко⁸,
Р.С. Козлов⁹, Д.А. Быстрицкий¹⁰, В.Б. Василюк¹¹, К.Я. Заславская⁷, П.А. Белый¹²,
К.Н. Корянова^{13, 14}, Е.С. Мищенко¹³, А.В. Таганов¹⁴, Л.А. Почаевец¹⁵, В.С. Щербакова¹⁵

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 101990 г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Кировский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 610027, г. Киров, ул. Карла Маркса, д. 112

³ Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая больница № 1»,
Россия, 214006, г. Смоленск, ул. Фрунзе, д. 40

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
«Городская клиническая больница № 24» Департамента здравоохранения города Москвы,
Россия, 127015, г. Москва, ул. Писцовая, д. 10

⁵ Общество с ограниченной ответственностью «Госпиталь ОрКли»,
Россия, 199178, г. Санкт-Петербург, ул. В.О. Средний проспект, д. 48/27, помещение 20 Н, литер А

⁶ Общество с ограниченной ответственностью «Аврора МедФорт»,
Россия, 194156, г. Санкт-Петербург, ул. Новороссийская, д. 28

⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Национальный исследовательский мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»,
Россия, 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68

⁸ Областное бюджетное учреждение здравоохранения
«Ивановская клиническая больница имени Куваевых»,
Россия, 153025, г. Иваново, ул. Ермака, д. 52/2

⁹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Смоленский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28

¹⁰ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
«Консультативно-диагностическая поликлиника № 121»
Департамента здравоохранения города Москвы,
Россия, 117042, г. Москва, ул. Южнобутовская, д. 87

¹¹ Общество с ограниченной ответственностью «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность»,
Россия, 196143, Санкт-Петербург, проспект Юрия Гагарина, д. 65

¹² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет медицины»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

Для цитирования: О.М. Драпкина, А.Ю. Горшков, Т.И. Чудиновских, Е.Н. Симакина, Г.В. Родоман, В.В. Попова, И.В. Балабан, Л.А. Балыкова, Н.М. Селезнева, Н.В. Кириченко, Р.С. Козлов, Д.А. Быстрицкий, В.Б. Василюк, К.Я. Заславская, П.А. Белый, К.Н. Корянова, Е.С. Мищенко, А.В. Таганов, Л.А. Почаевец, В.С. Щербакова. Молнупиравир в лечении пациентов с гриппом или ОРВИ: многоцентровое сравнительное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. *Фармация и фармакология*. 2025;13(4):297-315. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-4-297-315

© О.М. Драпкина, А.Ю. Горшков, Т.И. Чудиновских, Е.Н. Симакина, Г.В. Родоман, В.В. Попова, И.В. Балабан, Л.А. Балыкова, Н.М. Селезнева, Н.В. Кириченко, Р.С. Козлов, Д.А. Быстрицкий, В.Б. Василюк, К.Я. Заславская, П.А. Белый, К.Н. Корянова, Е.С. Мищенко, А.В. Таганов, Л.А. Почаевец, В.С. Щербакова, 2025

For citation: O.M. Drapkina, A.Yu. Gorshkov, T.I. Chudinovskikh, E.N. Simakina, G.V. Rodoman, V.V. Popova, I.V. Balaban, L.A. Balykova, N.M. Selezneva, N.V. Kirichenko, R.S. Kozlov, D.A. Bystritskii, V.B. Vasilyuk, K.Ya. Zaslavskaya, P.A. Bely, K.N. Koryanova, E.S. Mishchenko, A.V. Taganov, L.A. Pochaevets, V.S. Scherbakova. Molnupiravir in the treatment of patients with influenza or acute respiratory viral infections: a multicenter comparative randomized double-blind placebo-controlled trial. *Pharmacy & Pharmacology*. 2025;13(4):297-315. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-4-297-315

¹³ Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 357532, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, д. 11

¹⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение

дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

¹⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Тверской государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4

E-mail: kiryonok@yandex.ru

Получена 15.05.2025

После рецензирования 30.07.2025

Принята к печати 09.08.2025

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения препарата молнипиравира в сравнении с плацебо у пациентов с гриппом и/или ОРВИ.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 300 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет с наличием клинических признаков гриппа/ОРВИ (длительностью не более 48 ч): повышенной температурой тела $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ и наличием не менее 2 симптомов средней степени тяжести (озноб, головная боль, миалгия, боль в горле, заложенность носа, насморк, чихание, кашель, с лабораторно подтвержденным на момент скрининга диагнозом грипп/ОРВИ), соответствующие критериям включения в исследование. 1 группа ($n=150$) получала исследуемый препарат молнипиравира (Эсперавир®, ООО Промомед Рус, Россия) по 800 мг (4 капсулы по 200 мг) 2 р/сут (суточная доза 1600 мг) в течение 5 дней; 2 группа ($n=150$) получала плацебо по 4 капсулы 2 р/сут в течение 5 дней, далее до 14 дня проводилось наблюдение пациента (4 визита после скрининга). Оценку эффективности терапии осуществляли по первичным и вторичным критериям эффективности. В качестве первичного критерия эффективности оценивалось время (в днях) до наступления клинического выздоровления. Оценку безопасности проводили, учитывая количество и выраженность нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ). Для анализа качественных показателей проведено межгрупповое сравнение долей при помощи двустороннего варианта точного критерия Фишера, или критерия χ^2 («хи-квадрат»). Для количественных показателей — при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни. Статистически достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты. По результатам оценки первичного критерия эффективности было показано, что терапия препаратом молнипиравира (Эсперавир®) статистически значимо сокращает время до наступления клинического выздоровления по сравнению с плацебо ($p=0,000039$). По вторичным критериям эффективности также было продемонстрировано статистически значимое преимущество терапии исследуемым препаратом по сравнению с плацебо в отношении частоты пациентов, достигших клинического выздоровления на Визитах 2 и 3 ($p=0,0110$, $p=0,0070$), частоты элиминации вируса. Уже на 3 день терапии частота элиминации вируса в группе исследуемого препарата составила 64,7% по сравнению с 40% в группе плацебо ($p < 0,0001$). Также были показаны статистически значимые различия между группами по частоте пациентов с развитием осложнений ОРВИ/гриппа (бронхит, острый синусит, пневмония, тонзиллит, трахеит, трахеобронхит) к Визитам 2–4 (День 3–14) ($p < 0,0001$), что доказывает обоснованность применения направленной противовирусной терапии в отношении достижения суррогатных точек терапии. Терапия исследуемым препаратом характеризовалась благоприятным профилем безопасности.

Нежелательные явления (НЯ): головокружение, головная боль, диарея, тошнота, диспепсия, крапивница, зарегистрированные в группе исследуемого препарата молнипиравира (Эсперавир®), соответствуют изученному профилю безопасности зарегистрированного препарата Эсперавир® и могут быть отнесены к категории предвиденных с сопоставимой частотой. В ходе исследования не наблюдалось возникновения СНЯ.

Заключение. В результате проведенного клинического исследования III фазы была доказана эффективность препарата молнипиравира (Эсперавир®, ООО Промомед Рус, Россия) при лечении гриппа и/или ОРВИ и предотвращение рисков развития осложнений в сравнении с плацебо: уже на 3 сутки терапии пациенты достигали клинического выздоровления. Показан благоприятный профиль безопасности, соответствующий общей характеристике лекарственного препарата.

Ключевые слова: молнипирабир; грипп; острая респираторная вирусная инфекция; ОРВИ; клиническое исследование; инфекционные болезни; пульмонология; Эсперавир®

Список сокращений: CKD-EPI — формула оценки почечной функции (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula); COVID-19 — Новая коронавирусная инфекция (Coronavirus disease 2019); GCP — надлежащая клиническая практика (Good clinical practice); ICH — Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для применения у человека; NHC — β -D-N4-гидроксцитидин; IWRS — интерактивная on-line система рандомизации; NYHA — Нью-Йоркская ассоциация кардиологов (New York Heart Association); RdRP — РНК-зависимая РНК-полимераза (RNA-dependent RNA polymerase); SARS-CoV-2 — острое респираторное заболевание, вызванное коронавирусом; АД — артериальное давление; ВГН — верхняя граница нормы; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения; ДИ — доверительный интервал; ИЛП — информационный листок пациента; ИМТ — индекс массы тела; ЛЭК — локальный этический комитет; НЯ — нежелательное явление; РНК — рибонуклеиновая кислота; СНЯ — серьезное нежелательное явление; ФК — функциональный класс.

Molnupiravir in the treatment of patients with influenza or acute respiratory viral infections: a multicenter comparative randomized double-blind placebo-controlled trial

O.M. Drapkina¹, A.Yu. Gorshkov, T.I. Chudinovskikh², E.N. Simakina³, G.V. Rodoman⁴,
V.V. Popova⁵, I.V. Balaban⁶, L.A. Balykova⁷, N.M. Selezneva⁷, N.V. Kirichenko⁸,
R.S. Kozlov⁹, D.A. Bystritskii¹⁰, V.B. Vasilyuk¹¹, K.Ya. Zaslavskaya⁷, P.A. Bely¹²,
K.N. Koryanova^{13,14}, E.S. Mishchenko¹³, A.V. Taganov¹⁴, L.A. Pochaevets¹⁵, V.S. Scherbakova¹⁵

¹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine,
10 Petroverigsky Ln., Bldg 3, Moscow, Russia, 101990

² Kirov State Medical University,
112 Karl Marks Str., Kirov, Russia, 610027

³ Clinical Hospital No. 1,
40 Frunze Str., Smolensk, Russia, 214006

⁴ City Clinical Hospital No. 24,
10 Pistsovaya Str., Moscow, Russia, 127015

⁵ OrKli Hospital,
48/27 Sredny Ave., St. Petersburg, Russia, 199178

⁶ Aurora MedFort,
28 Novorossiysk Str., room 2, St. Petersburg, Russia, 194156

⁷ National Research Ogarev Mordovia State University,
68 Bolshevistskaya Str., Saransk, Russia, 430005

⁸ Ivanovo Clinical Hospital named after Kuvaev,
52/2 Ermak Str., Ivanovo, Russia, 153025

⁹ Smolensk State Medical University,
28 Krupskaya Str., Smolensk, Russia, 214019

¹⁰ Consultative and diagnostic polyclinic No. 121,
87 Yuzhnobutovskaya str., Moscow, 117042, Russia

¹¹ Eco-Safety Research Center,
65 Yuri Gagarin Ave., Zvezdnoye Municipal District, Saint Petersburg, Russia, 196143

¹² Russian University of Medicine,
4 Dolgorukovskaya Str., Moscow, Russia, 127006

¹³ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University,
11 Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

¹⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
2/1 Barrikadnaya Str., Bldg 1, Moscow, Russia, 125993

¹⁵ Tver State Medical University,
4 Sovetskaya Str., Tver, Russia, 170100

E-mail: kiryonok@yandex.ru

Received 15 May 2025

After peer review 30 June 2025

Accepted 09 Aug 2025

The aim. To evaluate the efficacy and safety of molnupiravir compared to placebo in patients with influenza and/or ARVI.

Materials and methods. The study involved 300 patients. The study included patients aged 18 to 80 years with clinical signs of influenza/ARVI (duration no more than 48 hours): elevated body temperature $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ and the presence of at least 2 symptoms of moderate severity (chills, headache, myalgia, sore throat, nasal congestion, runny nose, sneezing, cough, with laboratory-confirmed diagnosis of influenza/ARVI at the time of screening), meeting the selection criteria for the study. Group 1 ($n = 150$) received the investigational medicine molnupiravir (Esperavir®, Promomed Rus LLC, Russia) 800 mg (4 capsules) 2 times/day (daily dose 1600 mg) for 5 days; Group 2 ($n = 150$) received placebo 4 capsules 2 times/day for 5 days, then patient observation was carried out until day 14 (4 visits after screening). The effectiveness of therapy was assessed according to primary and secondary efficacy criteria. The primary efficacy criterion was the time (in days) to clinical recovery. Safety was assessed by considering the number and severity of adverse events (AEs) and serious adverse events (SAEs). For the analysis of qualitative indicators, an intergroup comparison of proportions was performed using a two-sided version of Fisher's exact test, or the χ^2 ("chi-square") test. For quantitative indicators — using the non-parametric Mann-Whitney test. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. According to the results of the assessment of the primary efficacy criterion, it was shown that molnupiravir therapy

statistically significantly reduces the time to clinical recovery compared with placebo ($p = 0.000039$). According to secondary efficacy criteria, a statistically significant advantage of therapy with the investigational medicine compared with placebo was also demonstrated in terms of the frequency of patients who achieved clinical recovery at Visits 2 and 3 ($p = 0.0110$, $p = 0.0070$), the frequency of virus elimination. Even on the 3rd day of therapy, the frequency of virus elimination in the investigational drug group was 64.7% compared with 40% in the placebo group ($p < 0.0001$). Statistically significant differences were also shown between the groups in the frequency of patients with the development of ARVI/influenza complications (bronchitis, acute sinusitis, pneumonia, tonsillitis, tracheitis, tracheobronchitis) by Visits 2–4 (Day 3–14) ($p < 0.0001$), which proves the validity of using targeted antiviral therapy in relation to achieving surrogate therapy endpoints. Therapy with the investigational medicine was characterized by a favorable safety profile. The registered AEs in the molnupiravir and placebo groups belong to the category of expected and did not require drug withdrawal. No SAEs were observed during the study.

Conclusion. As a result of the phase III clinical study, the efficacy of molnupiravir (Esperavir®, Promomed Rus LLC, Russia) in the treatment of influenza and/or ARVI and the prevention of the risk of developing complications compared with placebo was proven: patients achieved clinical recovery as early as on the 3rd day of therapy. A favorable safety profile was shown, corresponding to the general characteristics of the medicine.

Keywords: molnupiravir; Esperavir; influenza; acute respiratory viral infection; ARVI; clinical study; infectious diseases; pulmonology

List of abbreviations: ARVI - acute respiratory viral infection; CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula; COVID-19 — Coronavirus disease 2019; GCP — Good clinical practice; ICH — The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; NHC — β -D-N4-hydroxycytidine; IWRS — Interactive web randomization system; NYHA — New York Heart Association; RdRP — RNA-dependent RNA polymerase; SARS-CoV-2 — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2; BD — blood pressure; ULN — upper limit of normal; HIV — human immunodeficiency virus; WHO — World Health Organization; CI — confidence interval; PIL — patient information leaflet; BMI — body mass index; LEC — local ethics committee; AE — adverse event; RNA — ribonucleic acid; SAE — serious adverse event; FC — functional class.

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают ведущее место в структуре общей заболеваемости населения. Также ОРВИ занимает лидирующую позицию среди других возбудителей инфекционных заболеваний. Так, например, в 2020–2021 гг. в Московской области на долю ОРВИ пришлось более 85% от числа всех зарегистрированных случаев диагностированного инфекционного и паразитарного заболевания [1].

Грипп представляет собой высококонтагиозное острое вирусное заболевание, отличающееся сезонностью, пик заболеваемости гриппом приходится на осеннее-зимний период¹. Наиболее частыми осложнениями гриппа являются бронхиты, пневмонии, синуситы, отиты. На долю вирусов гриппа приходится 6,2–12,6% от всех случаев ОРВИ².

В России ежегодно регистрируется 27,3–41,2 млн случаев гриппа и ОРВИ. При этом, экономический ущерб, ежегодно наносимый ОРВИ и гриппом, является максимальным по сравнению с прочими инфекционными заболеваниями. Так, например, в РФ в 2021 г. экономический ущерб от ОРВИ составил более 750 млрд рублей, а

экономический ущерб от эпидемий гриппа часто насчитывает свыше 10 млрд. рублей в год³ [1].

К факторам риска развития ОРВИ и гриппа относятся снижение защитных свойств организма на фоне частых переохлаждений и стрессов, наличие хронических соматических заболеваний, и т.д.⁴ [2, 3].

«Сезонный» комплекс возбудителей ОРВИ включает десятки одновременно циркулирующих вирусов (>200 генетических групп из 6 семейств и 10 родов). При этом, клиническая картина заболевания, вызванного различными респираторными вирусами, состоит из одних и тех же симптомов, не отличающихся как по степени выраженности, так и по длительности их течения [4].

Молнупиравир представляет собой таргетное противовирусное средство из группы производных изопропилового эфира. Механизм действия характеризуется направленным подавлением репликации РНК вируса за счёт встраивания в геном вируса и нарушения его структуры. Являясь пролекарством, молнупиравир расщепляется в плазме человека до активного нуклеозидного аналога β -D-N4-гидроксицитидина (ННС). ННС впоследствии, преобразуется в 5'-трифосфат (ННС-трифосфат). ННС-трифосфат взаимодействует с кодируемой вирусом РНК-зависимой РНК-полимеразой (RdRp), встраивается в структуру RdRp. В дальнейшем полученная измененная РНК

¹ Грипп сезонный. Информационный бюллетень ВОЗ. 28.02.2025. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))

² Попова А.Ю. Об эпидемиологической ситуации по гриппу и ОРВИ и мероприятиях по обеспечению готовности субъектов Российской Федерации к предстоящему эпидсезону. Материалы Всероссийской межведомственной конференции по вопросам профилактики заболеваний органов дыхания в период подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ в сезон 2016–2017 гг. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/af4/prezentatsiya_-popova-a.yu.-14.11.2016.pdf

³ НИИ Гриппа им. А.А. Смородинцева. Актуальная информация о гриппе и других ОРВИ, сведения о лекарственных препаратах. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://survey.influenza.spb.ru/shablon_stranici/

⁴ Острые респираторные инфекции: <https://gb-1.ru/zozh/ostrye-respiratornye-virusnye-infekcii/>

используется в качестве матрицы для синтеза вирусной РНК, что приводит к накоплению мутаций и потере РНК вирусом его вирулентных свойств [5, 6].

Результаты проведённых исследований показали, что молнупиравир проявляет активность в отношении ряда вирусов, включая вирусы гриппа А и В, коронавирусы, респираторно-синцитиальный вирус, норовирус, вирус чикунгунья, вирус венозного конского энцефалита и вирус Эбола [7–9].

В настоящий момент препараты молнупиравира зарегистрированы в РФ по показанию «лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), лёгкого и среднетяжёлого течения у взрослых пациентов с повышенным риском прогрессирования заболевания до тяжёлого течения и не требующих дополнительной оксигенотерапии»⁵. Стоит отметить, что в соответствии с Временными методическими рекомендациями по лечению новой коронавирусной инфекции рекомендуется до подтверждения этиологического диагноза и на основании клинической картины включать в схемы терапии препараты на основе молекул с прямым противовирусным действием в отношении вирусной РНК-полимеразы, принимая во внимание сходство клинической симптоматики лёгких форм COVID-19 с сезонными ОРВИ, для предотвращения риска перехода заболевания в более тяжёлое течение, у пациентов с начальными симптомами ОРВИ⁶. В связи с ежегодными сезонными вспышками заболеваемости гриппом и ОРВИ существует необходимость внедрения в клиническую практику эффективных лекарственных препаратов для лечения данных респираторных вирусных инфекций. На основе механизма действия [5, 6], а также и имеющихся в литературе данных исследований [8–10] и реальной клинической практики можно заключить, что молнупиравир потенциально является высокоэффективным препаратом для решения выше обозначенной задачи.

Для оценки эффективности и безопасности применения препарата молнупиравир у пациентов с гриппом и/или ОРВИ в соответствии нормативными документами^{7, 8} проведено клиническое исследование III фазы: «Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование

по оценке эффективности и безопасности лекарственного препарата молнупиравир (Эсперавир®, ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) у пациентов с гриппом и/или ОРВИ».

ЦЕЛЬ. Оценить эффективность и безопасность применения препарата молнупиравира в сравнении с плацебо у пациентов с гриппом и/или ОРВИ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведенное исследование относится к клиническим исследованиям III фазы и является двойным слепым плацебо-контролируемым рандомизированным многоцентровым сравнительным исследованием.

Настоящее клиническое исследование включало в себя следующие этапы: скрининг – не более 30 ч; рандомизация – не более 1 дня; терапия – в течение 5 дней; последующее наблюдение – до 14 дня. Общая продолжительность исследования для каждого пациента составила не более 16 дней. Графическая схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

Период исследования и исследовательские центры

Исследование проводилось в период с 28.11.2024 г. по 18.03.2025 г. в 11 исследовательских центрах на территории РФ: ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России; ОГБУЗ «Клиническая больница № 1»; ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 24 департамента здравоохранения города Москвы»; ООО «Госпиталь ОрКли»; ООО «Аврора МедФорт»; ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»; ОБУЗ «Ивановская клиническая больница имени Кузнецовых»; ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; ГБУЗ г. Москвы «Консультативно-диагностическая поликлиника № 121 Департамента здравоохранения города Москвы»; два клинических центра ООО «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность». Научное консультирование и координация исследования осуществлялась специалистами ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России под руководством академика РАН, главного внештатного специалиста по терапии и общей врачебной практике Минздрава России Драпкиной О.М.

Этическая экспертиза

Проведение данного клинического исследования было одобрено Минздравом России (РКИ № 534 от 08.11.2024 г.), а также одобрено Советом по этике Минздравом России (Выписка из протокола № 367 от 17.09.2024 г.).

⁵ Энциклопедия лекарств РЛС. Молнупиравир. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs/molnupiravir-88133>

⁶ «Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 19 (27.05.2025)» (утв. Минздравом России).

⁷ Федеральный закон № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

⁸ Рекомендации Совета Евразийской экономической комиссии от 17.07.2018 № 11 «О руководстве по общим вопросам клинических исследований».

Выбор популяции

В исследование включались пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 80 лет включительно с гриппом и/или ОРВИ.

Выбор популяции был сделан, исходя из изученного механизма действия и предполагаемого терапевтического эффекта препарата, на основании результатов проведенных доклинических исследований.

Комплекс возбудителей «сезонных» острых респираторных вирусных инфекций включает десятки одновременно циркулирующих вирусов (>200 генетических групп из 6 семейств и 10 родов). При этом, клиническая картина заболевания, вызванного инфицированием различными штаммами (типами) респираторных вирусов, будет включать одинаковые симптомы, как по степени выраженности, так и по длительности их течения.

Спектр возбудителей ОРВИ, ежегодно вызывающих эпидемии в мире в осенне-зимний период, включает представителей семейств вирусов, геном которых представлен [4]:

— молекулой РНК:

- *ортомиксовирусы* — *вирусы гриппа А* (Influenza A virus — A(H1N1)pdm09, A(H3N2) и др.) и Influenza virus B (Influenza B virus);
- *парамиксовирусы*, включающие:
 - *пневмовирусы* — респираторно-синцитиальный вирус (HRSV (PCV) или Human Respiratory syncytial virus),
 - *метапневмовирус* человека (HMPV или Human Metapneumovirus),
 - *4 вида вирусов парагриппа* из 2-х родов Rubulavirus (HPIV-2, -4 или Human Parainfluenza virus 2- и 4-) и Respirivirus (HPIV-1, -3);
- *коронавирусы* — Human Coronavirus 229E, Human Coronavirus OC43, Human Coronavirus NL63, Human Coronavirus HKU1 и
- *пикорнавирусы* — риновирус человека (HRV или Rhinovirus), виды А, В, С, >152 серотипов (род Enterovirus D человека или HEV-D) и

— молекулой ДНК, 2 семейства:

- *54 серотипа 7 аденовирусов* человека (HAdV или Human mastadenovirus) и
- *парвовирусы* — бокавирус человека (HBV или Human bocavirus).

Все вышеперечисленные вирусы вызывают ОРВИ среди всех возрастных групп, за исключением бокавируса человека, инфицирующего только детей^{9, 10}.

⁹ Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ). Возрастная группа: дети. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.pediatr-russia.ru/information/%D0%9E%D0%A0%D0%92%D0%98_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_%D0%BE%D0%B4%D0%BE%D0%B1%D1%80%D0%B5%D0%BD%D1%8B_%D0%9D%D0%9F%D0%A1_%D1%83%D1%82%D0%B2%D0%B5%D1%80%D0%B6%D0%B4%D0%B5%D0%BD%D1%8B.pdf

¹⁰ Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых. Клинические рекомендации. 2024 г. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://rnmot.org/video/repository/klinicheskie_rekomendacii_orvi_10102023_801a37eb.pdf

Наиболее часто возбудителями респираторных заболеваний являются риновирусы (до 50% всех ОРВИ), коронавирусы, вирусы гриппа и парагриппа. Реже встречаются респираторно-синцитиальный вирус, аденовирусы и реовирусы [7, 10].

Из выше представленного следует, что в 95% всех диагностируемых ОРВИ возбудителями инфекции являются именно РНК-вирусы. При этом, молниеправир является противовирусным препаратом, механизм которого направлен на подавление репликации РНК вирусов за счет встраивания в геном исключительно вируса и нарушения структуры данного генома посредством индукции вирусной ошибки/мутации [5, 6].

Рандомизация субъектов по группам

Рандомизация пациентов осуществлялась посредством интерактивной on-line системы рандомизации (Interactive web randomization system — IWRS), интегрированной в электронную индивидуальную регистрационную карту (э-ИРК), в соответствии с планом рандомизации.

Перед началом исследования каждому врачу-исследователю, которому была делегирована обязанность переноса данных в э-ИРК, был передан код доступа (комбинация имени пользователя и пароля) к э-ИРК, а также подробные письменные инструкции по работе с э-ИРК, включая подробные инструкции по процедуре рандомизации.

Рандомизация проводилась по следующему алгоритму. Каждому пациенту, соответствовавшему всем критериям включения и не соответствовавшему ни одному из критериев не включения, посредством системы IWRS присваивался трехзначный рандомизационный номер. Рандомизационный номер пациента и другие соответствующие данные вносились врачом-исследователем в Журнал учета участников клинического исследования в скрининге/рандомизации.

Если пациент преждевременно прекращал участие в исследовании, его рандомизационный номер повторно не использовался, и пациент впоследствии уже не мог принять участие в исследовании.

Данное исследование являлось двойным слепым, поэтому ни пациент, ни врач-исследователь не знали, какую терапию получал пациент.

Участники исследования

В исследование планировалось рандомизировать до 300 пациентов. С учетом возможного исключения пациентов на этапе скрининга, максимальное число пациентов, подписавших форму информированного согласия информационного листа пациента (ИЛП) и вовлеченных в скрининг, могло составить не

более 430 человек. В проведенном исследовании прошел процедуры скрининга 331 пациент, из которых было рандомизировано 300 пациентов, все пациенты завершили исследование полностью в соответствии с утвержденным протоколом исследования. Пациенты получали симптоматическую терапию следующими группами препаратов: жаропонижающие, антибактериальные, обезболивающие, отхаркивающие, противокашлевые, диуретики, сосудосуживающие и т.п. в зависимости от потребности того или иного пациента.

Критерии включения: наличие подписанной и датированной пациентом Формы информированного согласия ИЛП; мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет включительно; подтвержденный на момент скрининга диагноз грипп и/или ОРВИ, вызванная РНК-вирусами, на основании результатов лабораторной диагностики¹¹; наличие обоих клинических признаков гриппа/ОРВИ (наличие температуры тела $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ на момент скрининга или в течение 6 ч до скрининга в случае приёма жаропонижающих препаратов; наличие не менее 2-х симптомов средней степени тяжести: озноб, головная боль, миалгия, боль в горле, заложенность носа, насморк, чихание, кашель); длительность симптомов заболевания не более 48 ч до приёма исследуемого препарата/плацебо (оценивалась на Визите 1 [День 1]); неосложненное течение гриппа/ОРВИ; согласие и способность пациента принимать пероральные лекарственные препараты; согласие пациента использовать надежные методы контрацепции на протяжении всего участия в исследовании и в течение 3 месяцев после окончания терапии.

В исследовании могли принять участие: женщины, имеющие отрицательный тест на беременность и использующие средства контрацепции, женщины, неспособные к деторождению (в анамнезе: гистерэктомия, двусторонняя овариэктомия, двусторонняя перевязка маточных труб, бесплодие, менопауза более 2 лет); мужчины с сохранной репродуктивной функцией, использующие средства контрацепции, с бесплодием или перенесенной вазэктимией в анамнезе.

Критерии не включения: гиперчувствительность к молниепираву, другим компонентам исследуемого препарата; применение противовирусных препаратов прямого действия в течение 7 дней до скрининга; применение иммуностимуляторов и иммуномодуляторов в течение 7 дней до скрининга; подтвержденный на момент скрининга диагноз ОРВИ, вызванной исключительно ДНК-вирусами, на основании

результатов лабораторной диагностики; подтвержденный на момент скрининга диагноз COVID-19 или ко-инфицирование COVID-19 на основании результатов лабораторной диагностики; вакцинация против гриппа в течение менее 3 недель до скрининга; клинические признаки пневмонии, например, одышка, гипоксемия, крепитация (визуализация не требовалась); наличие в анамнезе хронических респираторных заболеваний (ХОБЛ, хронический бронхит, диффузный панбронхиолит, бронхоэктазы, эмфизема легких, легочный фиброз, туберкулез и др.), за исключением бронхиальной астмы, не требующей терапии на момент скрининга; пациенты с установленной тяжелой почечной недостаточностью (расчетная скорость клубочковой фильтрации [СКФ] < 30 мл/мин/1,73 м² по формуле CKD-EPI) или получающие заместительную почечную терапию на момент скрининга; первичный билиарный цирроз печени класс C по классификации Чайлд-Пью в анамнезе или наличие в анамнезе (в течение 6 месяцев до скрининга) и/или на момент скрининга уровня АЛТ и/или АСТ ≥ 3 ВГН и/или общего билирубина ≥ 2 ВГН (≥ 3 ВГН при синдроме Жильбера); хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК по функциональной классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA); аутоиммунные заболевания в анамнезе; наличие ВИЧ, сифилиса, гепатитов В и/или С в анамнезе; наличие в анамнезе злокачественных новообразований, за исключением пациентов, у которых заболевание не наблюдалось в течение последних 5 лет, пациентов с полностью излеченным базальноклеточным раком кожи или полностью излеченной карциномой *in situ*; алкогольная, фармакологическая и/или наркотическая зависимость в анамнезе и/или на момент скрининга; шизофрения, шизоаффективное расстройство, биполярное расстройство или другая психическая патология в анамнезе или подозрение на их наличие на момент скрининга; любые данные анамнеза, которые, по мнению врача-исследователя, могут привести к осложнению интерпретации результатов исследования или создать дополнительный риск для пациента в результате его участия в исследовании; нежелание или неспособность пациента соблюдать процедуры Протокола (по мнению врача-исследователя); беременные или кормящие женщины, или женщины, планирующие беременность в ходе участия в клиническом исследовании или в течение 3 месяцев после окончания терапии; участие в другом клиническом исследовании в течение 3 месяцев до включения в исследование; прочие условия, которые препятствуют включению пациента в исследование.

¹¹ Выявление вирусов гриппа/ОРВИ, а также определение РНК/антигена SARS-CoV-2 осуществлялся с использованием иммунохроматографических методов и/или ПЦР.

**Продолжительность лечения
и режим дозирования**

Пациенты мужского и женского пола ($n=300$) в возрасте от 18 до 80 лет включительно с гриппом и/или ОРВИ, соответствовавшие критериям включения и не соответствовавшие критериям не включения, были рандомизированы в 2 группы в соотношении 1:1:

- 1 группа ($n=150$) получала исследуемый препарат молнупиравир (Эсперавир®, ООО «Промомед Рус», Россия) по 800 мг (4 капсулы) 2 р/сут (суточная доза 1600 мг) в течение 5 дней;
- 2 группа ($n=150$) получала плацебо по 4 капсулы 2 р/сут в течение 5 дней.

Применение исследуемого препарата/плацебо осуществлялось амбулаторно. Интервал между приёмами составлял 12 ± 2 ч. Применение исследуемого препарата/плацебо разрешалось совместно с патогенетической и симптоматической терапией, применяемой при лечении гриппа/ОРВИ.

Правила применения исследуемого препарата/плацебо: препарат/плацебо принимался независимо от приёма пищи; препарат/плацебо было желательно применять в одно и то же время; капсулы нужно было проглатывать, не разжевывая и запивая бутилированной или кипяченой водой; длительность применения препарата составляла 5 дней (всего 10 доз по 800 мг). В случае пропуска приёма дозы препарата пациент руководствовался следующими правилами: если с момента пропущенной дозы прошло ≤ 10 ч, было необходимо принять пропущенную дозу и продолжить приём препарата в соответствии с прежним графиком; если с момента пропущенной дозы прошло >10 ч, пациент не должен был принимать пропущенную дозу, ему было необходимо осуществить следующий приём в запланированное время без увеличения дозы.

Продолжительность исследования для одного пациента составляла не более 16 дней, из которых длительность терапии составила 5 дней и период последующего наблюдения — не более 8 дней.

Визиты: визит 0 (скрининг, не более 30 ч); визит 1 (рандомизация, День 1)¹²; визит 2 (День 3–4)¹³; визит 3 (День 6–7); визит 4 (День 13–14).

Критерии оценки эффективности

Оценка эффективности терапии осуществлялась по следующим конечным точкам:

Первичный критерий эффективности:

¹² Визит 1 мог совпадать с Визитом 0. Если Визит 1 и Визит 0 совпадали, то физикальный осмотр, оценка жизненно важных показателей, регистрация сопутствующей терапии, оценка выраженности симптомов повторно не проводились, оценка критериев включения и не включения проводилась непосредственно перед рандомизацией, а критерии исключения оценивались после применения препарата.

¹³ Визит проводился на дому или в исследовательском центре.

время (в днях) до наступления клинического выздоровления (под клиническим выздоровлением гриппа (достижение 0–1 балла для каждого симптома ОРВИ/гриппа);

- температура тела $<37,5^{\circ}\text{C}$ без приёма жаропонижающих препаратов и без последующего повышения температуры тела.

Вторичные критерии эффективности:

- Частота пациентов, достигших клинического выздоровления, к Визитам 2–4 (День 3–14).
- Частота пациентов с элиминацией вируса к Визитам 2 (День 3–4) и 3 (День 6–7).
- Оценка выраженности симптомов к Визитам 2–4 (День 3–14) по шкале Лайкерта¹⁴.
- Время (в часах) до достижения температуры тела $<37,5^{\circ}\text{C}$ без приёма жаропонижающих препаратов и без последующего повышения температуры тела.
- Частота пациентов, достигших температуры тела $<37,5^{\circ}\text{C}$ без приёма жаропонижающих препаратов и без последующего повышения температуры тела, к Визитам 2–4 (День 3–14).
- Частота пациентов с развитием осложнений ОРВИ/гриппа (бактериальные инфекции верхних и нижних дыхательных путей) к Визитам 2–4 (День 3–14).
- Частота пациентов, которым потребовалась госпитализация в связи с ухудшением течения гриппа/ОРВИ.

Дополнительные точки: частота пациентов с потребностью в жаропонижающих препаратах в количестве дней.

Критерии оценки безопасности

Оценку безопасности проводили по следующим критериям: общее количество нежелательных явлений (НЯ), стратифицированных по тяжести и частоте; частота нежелательных реакций; частота серьёзных нежелательных явлений (СНЯ), в том числе связанных с применением исследуемого препарата/плацебо; частота пациентов, у которых зарегистрировано как минимум одно НЯ; частота пациентов, прервавших лечение из-за возникновения НЯ/СНЯ. Провели анализ НЯ, зарегистрированных по классификации ВОЗ, с причинно-следственной связью с исследуемым препаратом/плацебо — определённой, вероятной, возможной с определением частоты в популяции.

Статистический анализ**Расчёт размера выборки**

В качестве первичной конечной точки было выбрано время (в днях) до наступления клинического выздоровления.

Под клиническим выздоровлением подразумевалось (соответствие обоим критериям):

¹⁴ 0 — отсутствие симптомов, 1 — симптомы легкой степени тяжести, 2 — симптомы средней степени тяжести, 3 — симптомы тяжелой степени тяжести.

— облегчение/исчезновение симптомов ОРВИ/гриппа (достижение 0–1 балла для каждого симптома ОРВИ/гриппа);

— температура тела $<37,5^{\circ}\text{C}$ без приёма жаропонижающих препаратов и без последующего повышения температуры тела.

Расчет выборки основывался на данных метаанализа исследований противовирусных препаратов риамиловира, в которых оценивалась эффективность риамиловира при применении в качестве этиотропной терапии гриппа [11]. По данным исследования продолжительность катарального синдрома в группах препарата риамиловира (ТН: Триазавирин 500 мг/сут или 750 мг/сут и плацебо) составляла ($\text{Mean} \pm \text{SD}$) $6,84 \pm 3,15$ дней, $5,41 \pm 2,94$ дней и $8,84 \pm 2,94$ дней соответственно. Время до нормализации температуры было короче по сравнению с продолжительностью катарального синдрома во всех трех группах: ($\text{Mean} \pm \text{SD}$) $2,92 \pm 1,14$ дней, $2,59 \pm 0,93$ дней и $6,41 \pm 2,55$ дней для групп риамиловира 500 мг/сут, Триазавирин 750 мг/сут и плацебо соответственно. Минимальное клинически значимое различие с плацебо составило 2 дня. При консервативной оценке в планируемом исследовании можно ожидать достижения различия средних препарата с плацебо в 1 день (d)), и стандартное отклонение (SD) около 3 дней.

Расчет объема выборки проводился по следующей формуле [12]:

$$N = 2 \times (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 / (d / \text{SD})^2,$$

где N — необходимая численность субъектов в одной группе; $Z_{\alpha/2}$ и Z_{β} — значения нормального распределения вероятности $\alpha/2$ и β соответственно; — клинически значимая разность групповых средних значений (ожидаемое различие средних); — среднеквадратическое (стандартное отклонение); — размер эффекта (ES, effect size).

При планируемой мощности исследования 80% (0,80) и уровне значимости 0,05, числитель формулы принимает значение

$$2 \times (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 = 2 \times (1,96 + 0,84)^2 = 15,68$$

Расчет по формуле при $ES = d/\text{SD} = 1/3 = 0,33(3)$ дал значение необходимой численности для статистического анализа по 142 пациента в каждую исследуемую группу.

С учетом возможного выбывания в ходе исследования необходимо было рандомизировать по 150 пациентов в каждую группу, общее количество рандомизированных пациентов составило 300 человек.

Методы статистического анализа

Статистический анализ проведен в соответствии с требованиями ICH E9, Правилами надлежащей клинической практики, утвержденными

Евразийской экономической комиссией, и другими применимыми требованиями и законами.

Для статистического анализа использовалось сертифицированное статистическое программное обеспечение с валидированными алгоритмами для выполнения статистических анализов и надлежащего документального оформления StatSoft Statistica, версии 13 (TIBCO Software Inc. Statistica, версии 13).

Проверка на нормальность распределения данных проводилась общепринятым методом (критерий Шапиро-Уилка), а в случае распределения, отличного от нормального использовали непараметрические методы оценки. Данные представляли в виде абсолютных значений (n) и долей (%), среднего арифметического значения (M) и стандартной ошибки (SD).

Для проверки гипотезы об однородности групп исследования в исходном периоде проведено тестирование отсутствия различий между группами при помощи критерия Манна-Уитни и критерия χ^2 . В случае нахождения статистически значимых различий между группами, данные различия были проиллюстрированы с помощью диаграмм размаха, которые были представлены медианой, минимальным и максимальным значением, 25-м и 75-м центилями в зависимости от характера распределения данных.

Для анализа качественных показателей проведено межгрупповое сравнение долей при помощи двустороннего варианта точного критерия Фишера (или критерия «хи-квадрат»). Для количественных показателей с учетом допущения о характере распределения сравнение проводилось при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни.

Для сравнения порядковых показателей использовался двусторонний вариант точного критерия Фишера (или критерия χ^2 («хи-квадрат»)), в случае если все ожидаемые значения в ячейках таблицы сопряженности для данного анализа составили 5 и более.

Статистически достоверными считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходная характеристика субъектов

В исследование включались пациенты в возрасте от 18 до 80 лет, с наличием клинических признаков гриппа/ОРВИ (длительностью не более 48 часов) — повышенной температурой тела $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ и наличием не менее 2-х симптомов средней степени тяжести: озноб, головная боль, миалгия, боль в горле, заложенность носа, насморк, чихание, кашель, с лабораторно подтвержденным на момент скрининга диагнозом грипп/ОРВИ, соответствующие критериям отбора в исследование. Характеристика участников исследования представлена в таблице 1.

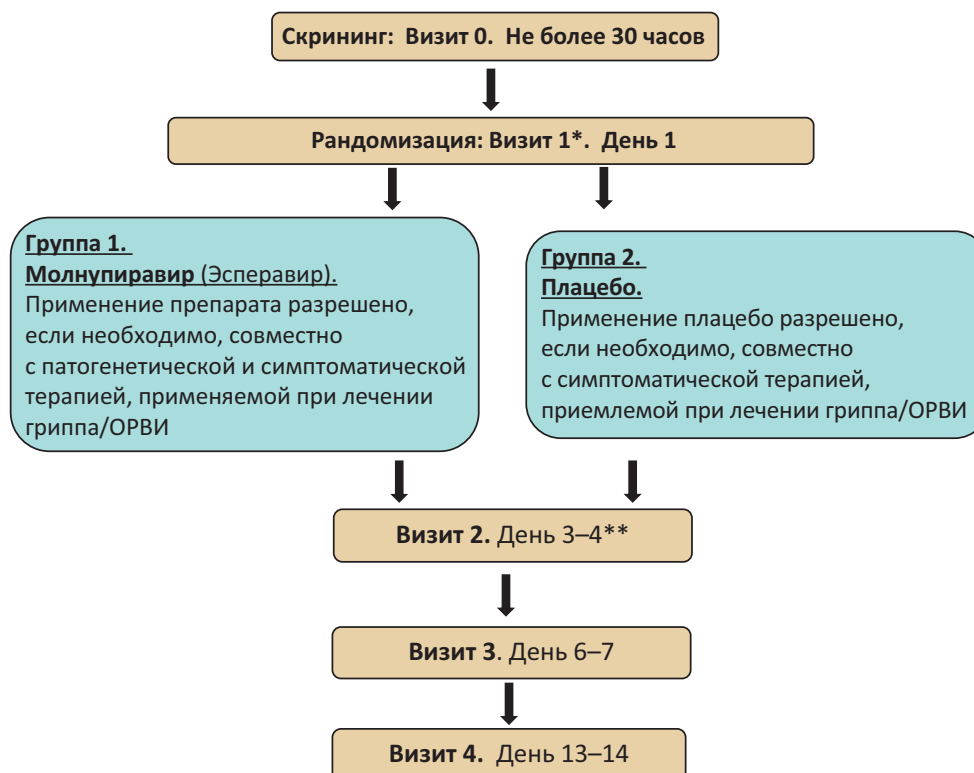


Рисунок 1 – Графическая схема дизайна исследования

Примечание: * — Визит 1 мог совпадать с Визитом 0. Если Визит 1 и Визит 0 совпадали, то физикальный осмотр, оценка жизненно важных показателей, регистрация сопутствующей терапии, оценка выраженности симптомов повторно не проводились, оценка критериев включения и невключения проводились непосредственно перед рандомизацией, а критерии исключения оценивались после применения препарата; ** — Визит проводился на дому или в исследовательском центре. За пациентом осуществлялось наблюдение в соответствии с клинической практикой исследовательского центра.

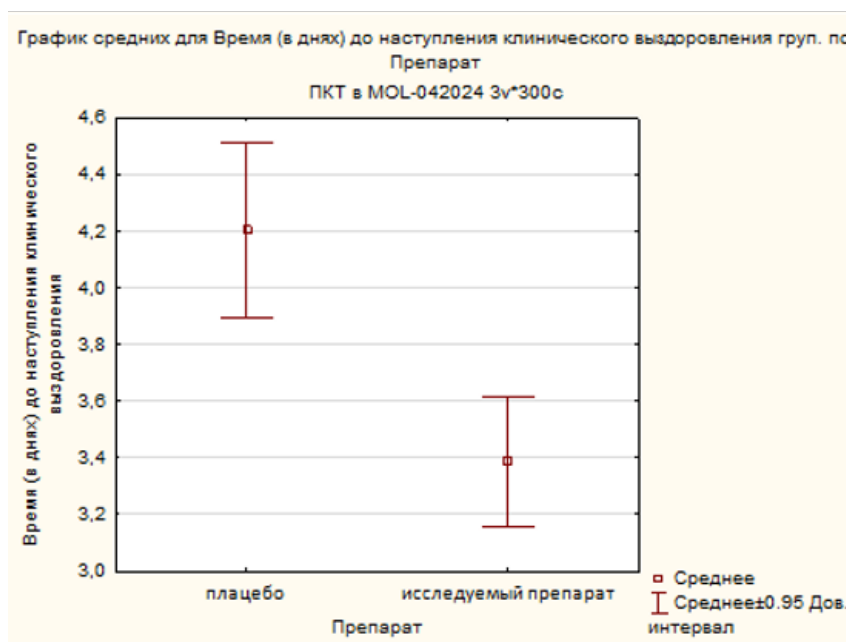


Рисунок 2 – График средних значений и 95% доверительного интервала времени (в днях) до наступления клинического выздоровления

Таблица 1 – Исходная характеристика участников исследования

Показатель	Молнупиравир	Плацебо	<i>p</i> *
Демографические и антропометрические данные			
Пол, <i>n</i> (%)	Жен. 81 (54%)	87 (58%)	0,4853
	Муж. 69 (46%)	63 (42%)	
Средний возраст, М±SD, лет	39,00±13,35	42,76±14,68	0,0356
Масса тела, М±SD, кг	75,73±11,79	74,98±11,83	0,6465
Рост, М±SD, см	172,38±7,38	171,65±7,30	0,4400
ИМТ, М±SD, кг/м ²	25,43±3,20	25,40±3,45	0,9358
Частота пациентов с гриппом, ОРВИ и смешанной инфекции, <i>n</i> (%)			
Грипп	73 (48,67%)	76 (50,67%)	0,9402
ОРВИ	73 (48,67%)	70 (46,67%)	
Смешанная инфекция	4 (2,67%)	4 (2,67%)	
Сопутствующие заболевания	80 (53,33%)	82 (54,67%)	0,9078

Примечание: ИМТ — индекс массы тела. * — уровень значимости (статистически достоверными считались различия при *p* < 0,05).

Таблица 2 – Сводные результаты по первичному и вторичным критериям эффективности между группами: препарат молнупиравира и плацебо

Показатели / визиты		Молнупиравир (n=150)	Плацебо (n=150)	p
Среднее значение времени до клинического выздоровления, M±SD, сут		3,39±1,42	4,20±1,92	0,000039
Частота пациентов, достигших клинического выздоровления, n (%)				
Визит 2 (День 3–4)		63 (42,00%)	42 (28,00%)	0,0110
Визит 3 (День 6–7)		140 (93,33%)	125 (83,33%)	0,0070
Визит 4 (День 13–14)		150 (100%)	150 (100%)	–
Частота пациентов с элиминацией вируса к Визитам 2 (День 3–4) и 3 (День 6–7), n (%)				
Визит 2 (День 3–4)		97 (64,67%)	60 (40,00%)	0,0001
Визит 3 (День 6–7)		141 (94,00%)	128 (85,33%)	0,0137
Оценка выраженности симптомов к Визитам 2–4 (День 3–14) по шкале Лайкерта, n (%)				
Визит 2 (День 3–4)	Озноб	Отсутствует	82 (54,67%)	0,0004
		Лёгкая степень	54 (36,00%)	
		Средняя степень	13 (8,67%)	
		Тяжёлая степень	1 (0,67%)	
Визит 3 (День 6–7)	Озноб	Отсутствует	145 (96,67%)	0,0068
		Лёгкая степень	5 (3,33%)	
		Средняя степень	0 (0,00%)	
		Тяжёлая степень	0 (0,00%)	
Визит 2 (День 3–4)	Головная боль	Отсутствует	78 (52,00%)	0,0394
		Лёгкая степень	52 (34,67%)	
		Средняя степень	19 (12,67%)	
		Тяжёлая степень	1 (0,67%)	
Визит 3 (День 6–7)	Боль в горле	Отсутствует	131 (87,33%)	0,0008
		Лёгкая степень	19 (12,67%)	
		Средняя степень	0 (0,00%)	
		Тяжёлая степень	0 (0,00%)	
Показатели достижения температуры тела <37,5°C без приёма жаропонижающих препаратов и без последующего повышения температуры тела				
Среднее значение времени, M±SD, ч		59,61±29,90	80,15±43,59	<0,0001
Визит 2 (День 3–4), n (%)		96 (64,00%)	60 (40,00%)	<0,0001
Визит 3 (День 6–7), n (%)		149 (99,33%)	137 (91,33%)	0,0015
Частота пациентов с развитием осложнений ОРВИ/гриппа (бактериальные инфекции верхних и нижних дыхательных путей), n (%)				
Визит 2 (день 3–4)		1 (0,67%)	22 (14,67%)	<0,0001
Визит 3 (день 6–7)		4 (2,67%)	26 (17,33%)	<0,0001
Визит 4 (день 13–14)		4 (2,67%)	26 (17,33%)	<0,0001
Частота пациентов, которым потребовалась госпитализация в связи с ухудшением течения гриппа/ОРВИ, n (%)				
Частота пациентов		0 (0,00%)	0 (0,00%)	–
Частота пациентов с потребностью в жаропонижающих препаратах, M±SD, сут				
Частота пациентов		1.94±1.81	2.18±2.21	0.5347

Таблица 3 – Нежелательные явления, распределённые в соответствии с СОК, зарегистрированные с причинно-следственной связью с исследуемым препаратом/плацебо — определенной, вероятной, возможной с определением частоты в популяции в соответствии ВОЗ

Системно-органный класс и предпочтительный термин MedDRA	Количество событий, <i>n</i> (%)*	
	Молнупиравир (<i>n</i> =150)	Плацебо (<i>n</i> =150)
Желудочно-кишечные нарушения		
Боль в животе	1 (0,7%) (нечасто)	не отмечалось
Диарея	2 (1,3%) (часто)	не отмечалось
Диспепсия	1 (0,7%) (нечасто)	не отмечалось
Тошнота	3 (2%) (часто)	5 (3,3%) (частые)
Инфекции и инвазии		
Бактериальный бронхит	1 (0,7%) (нечасто)	2 (1,3%) (часто)
Лабораторные и инструментальные данные		
Повышение уровня аланинаминотрансферазы	не отмечалось	1 (0,7%) (нечасто)
Повышение уровня аспартатаминотрансферазы	не отмечалось	1 (0,7%) (нечасто)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
Икота	не отмечалось	1 (0,7%) (нечасто)
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки		
Крапивница	1 (0,7%) (нечастые)	не отмечалось
Нарушения со стороны нервной системы		
Головная боль	1 (0,7%) (нечасто)	не отмечалось
Головокружение	1 (0,7%) (нечасто)	2 (1,3%) (часто)

Примечание: * — частота каждого нежелательного явления представлена относительно количества субъектов, подвергшихся воздействию препарата в ходе настоящего исследования.

В результате сравнительного анализа демографических и антропометрических данных пациентов не было выявлено статистически значимых различий, за исключением параметра «возраст в годах» ($p=0,0356$). Данные различия были приняты незначимыми в связи с тем, что все пациенты соответствовали критериям включения и не соответствовали критериям невключения.

В результате сравнительного анализа частоты пациентов с гриппом, ОРВИ и смешанной инфекции статистически значимые различия между исследуемыми группами выявлены не были ($p=0,9402$). Перечень выявленных РНК-вирусов на скрининге в исследуемой популяции: вирусы гриппа А, в том числе H1N1, H3N2, гриппа В, риновирус, РС-вирус, коронавирусы видов E229, NL63, OC43, HKU1, вирусы парагриппа 1–4 типов, метапневмовирус.

У субъектов исследования были диагностированы следующие сопутствующие заболевания: эндокринной системы (нарушенная толерантность к глюкозе, нарушенная гликемия натощак, гипотиреозидизм, зоб, ожирение, сахарный диабет 2 типа, стеатоз печени); сердечно-сосудистые заболевания (атеросклероз, гипертензия, гиперхолестеринемия, болезнь периферических вен, варикоз вен, пролапс митрального клапана, синусовая тахикардия, стенокардия, эссенциальная гипертензия); заболевания ЖКТ (дискинезия желчевыводящих путей, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь,

дуоденальная язва, диспепсия, колит, панкреатит хронический, хронический гастрит, хиатальная грыжа); заболевания гинекологического профиля (аденомиоз, гиперплазия эндометрия, лейомиома матки, дисплазия шейки матки, сальпингоофорит, фиброзно-кистозная болезнь молочных желез); заболевания печени и почек (нефролитиаз, заболевания печени и почек (нефролитиаз, хронический пиелонефрит, почечная киста, синдром Жильбера, холелитиаз, холецистэктомия, хронический холецистит); заболевания опорно-двигательного аппарата (запястный туннельный синдром, остеоартрит, остеохондроз, патология межпозвоночных дисков, протрузия межпозвоночного диска, синовит); лор-органов (ринит аллергический, хронический синусит; хронический тонзиллит) и другие заболевания, непротиворечащие критериям невключения (анемия, астигматизм, связанная с метаболической дисфункцией астма, железодефицитная анемия, конкремент в мочевыводящих путях, геморрой, непролиферативная ретинопатия, подагра, пресбиопия, миопия, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, простатит, расстройство регуляции вегетативной нервной системы, гиперлипидемия V типа).

В результате сравнительного анализа частот пациентов с сопутствующими заболеваниями/состояниями на скрининге между группой исследуемого препарата и группой препарата плацебо статистически значимых различий выявлено не было.

Результаты оценки эффективности

Оценка эффективности проводимой терапии в группе препарата и группе плацебо была основана на статистическом анализе первичных и вторичных конечных точек.

Первичный критерий эффективности

Анализ первичного критерия эффективности показал, что среднее значение времени (в днях) до наступления клинического выздоровления в группе препарата молнупиравира (Эсперавир®) (Mean±SD) составило 3,39±1,42 дня и в группе плацебо (Mean±SD) — 4,20±1,92 дня (Рис. 2). Разница средних значений времени (в днях) до наступления клинического выздоровления между группой препарата молнупиравир и плацебо составила -0,82 дня, 95% ДИ для разницы средних составил [-1,20; -0,43] дня. В результате сравнительного анализа времени (в днях) до наступления клинического выздоровления (табл. 2) было доказано статистически значимое преимущество терапии молнупиравиром в отношении ускорения достижения выздоровления ($p=0,000039$),

Большая часть пациентов — 88,67% (133/150) в группе препарата молнупиравира начали терапию на вторые сутки от появления симптомов заболевания. Таким образом, показана эффективность и целесообразность терапии молнупиравиром даже при отложенном старте приема препарата. В результате проведенного исследования была показана эффективность терапии препаратом молнупиравира у пациентов с наличием факторов риска (возраст старше 65 лет, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, бронхиальной астмы, сахарного диабета, ожирения), у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также у пациентов старше 65 лет: среднее значение времени (в днях) до наступления клинического выздоровления в группе препарата молнупиравир (Mean±SD) у пациентов с факторами риска составило 3,67±1,43 дня ($p=0,0035$), в том числе у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями 3,43±1,52 дня ($p=0,0166$), а также у пациентов старше 65 лет — 2,70±0,64 дня ($p=0,0134$).

Таким образом, можно сделать вывод о высокой эффективности терапии препаратом Эсперавир® у пациентов с гриппом и/или ОРВИ, в отношении сокращения сроков достижения клинического выздоровления, в том числе в группах высокого риска осложнений и госпитализации, что доказывает клиническую эффективность и фармакоэкономическую обоснованность предложенной терапии.

Вторичные критерии эффективности

Частота пациентов с элиминацией вируса в группе исследуемого препарата к Визиту 2 (День 3–4) составила 64,67% (97/150) и к Визиту

3 (День 6–7) — 94,00% (141/150), тогда как в группе плацебо частота пациентов с элиминацией вируса к Визиту 2 (День 3–4) составила — 40,00% (60/150) и к Визиту 3 (День 6–7) — 85,33% (128/150), соответственно. Сравнительный анализ частоты пациентов с элиминацией вируса показал статистически значимые различия между исследуемыми группами как к Визиту 2 (День 3–4) ($p < 0,0001$), так и к Визиту 3 (День 6–7) ($p=0,0137$), что подтверждает преимущество терапии молнупиравиром в отношении элиминации вируса по сравнению с плацебо уже к 3-му дню терапии.

Частота пациентов, достигших клинического выздоровления в группе препарата молнупиравира к Визиту 2 (день 3–4) составила 42,00% (63/150) и к Визиту 3 (День 6–7) — 93,33% (140/150), тогда как в группе плацебо частота пациентов, достигших клинического выздоровления к Визиту 2 (День 3–4) составила — 28,00% (42/150) и к Визиту 3 (День 6–7) — 83,33% (125/150), соответственно. Сравнительный анализ частоты пациентов, достигших клинического выздоровления, показал статистически значимые различия между группами препарата молнупиравира и плацебо к Визиту 2 (День 3–4) ($p=0,0110$) и к Визиту 3 (День 6–7) — $p=0,0070$. К Визиту 4 (День 13–14) как в группе исследуемого препарата, так и в группе плацебо все пациенты достигли клинического выздоровления.

Было показано, что терапия молнупиравиром позволяет значимо сократить время до достижения снижения температуры тела вплоть до нормализации. Среднее значение времени (в часах) до достижения температуры тела $<37,5^{\circ}\text{C}$ без приема жаропонижающих препаратов в группе препарата молнупиравира составило 59,61±29,90 ч., тогда как в группе плацебо — 80,15±43,59 ч. В группе препарата молнупиравир к Визиту 2 (День 3–4) частота пациентов, достигших температуры тела $<37,5^{\circ}\text{C}$ составила 64,00% (96/150) и к Визиту 3 (День 6–7) — 99,33% (149/150), тогда как в группе плацебо к Визиту 2 (День 3–4) частота пациентов, достигших температуры тела $<37,5^{\circ}\text{C}$ составила 40,00% (60/150) и к Визиту 3 (День 6–7) — 91,33% (137/150). Таким образом, сравнительный анализ частоты пациентов, достигших температуры тела $<37,5^{\circ}\text{C}$, показал статистически значимые различия между исследуемыми группами к Визиту 2 (День 3–4) — $p < 0,0001$ и к Визиту 3 (День 6–7) — $p=0,0015$. Полученные результаты доказывают преимущество терапии молнупиравиром в отношении снижения температуры тела вплоть до нормализации без приема жаропонижающих препаратов уже к 3 дню терапии.

Основные симптомы гриппа/ОРВИ, которые были зарегистрированы у пациентов в исследовании, были: озноб, головная боль, миалгия, боль в горле, заложенность носа, насморк, чихание, кашель. Выраженность симптомов оценивалась

по шкале Лайкерта. По результатам проведенного анализа были выявлены статистически значимые различия между препаратом молнупиравира и плацебо к Визиту 2 (День 3–4) и Визиту 3 (День 6–7) в выраженности таких симптомов как: озноб, головная боль, боль горле (табл. 2). Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности применения молнупиравира и значимых преимуществах по сравнению с плацебо в отношении динамики исчезновения симптомов гриппа/ОРВИ, улучшения состояния и повышения качества жизни пациентов.

В ходе клинического исследования, как осложнения ОРВИ/гриппа, были зарегистрированы бактериальные инфекции верхних и нижних дыхательных путей: бронхит, острый синусит, пневмония, тонзиллит, трахеит, трахеобронхит. Анализ частоты развития осложнений ОРВИ/гриппа в группах показал, что в группе препарата молнупиравир к Визиту 2 (День 3–4) частота пациентов с развитием осложнений ОРВИ/гриппа составила 0,67% (1/150), тогда как в группе плацебо частота пациентов с развитием осложнений ОРВИ/гриппа составила — 14,67% (22/150), а к Визиту 3 (День 6–7) частота пациентов с развитием осложнений ОРВИ/гриппа в группах молнупиравира и плацебо составила 2,67% (4/150) и 17,33% (26/150), соответственно. К Визиту 4 (День 13–14) показатели осложнений остались на уровне Визита 3 (День 6–7). Сравнительный анализ частоты пациентов с развитием осложнений ОРВИ/гриппа показал статистически значимые различия между исследуемыми группами к Визиту 2 (День 3–4), Визиту 3 (День 6–7) и Визиту 4 (День 13–14) ($p < 0,0001$ для каждого Визита), что подтверждает значимую эффективность препарата молнупиравир в снижении рисков развития осложнений ОРВИ/гриппа.

Во время исследования не были зарегистрированы пациенты, которым потребовалась госпитализация в связи с ухудшением течения гриппа/ОРВИ, как в группе препарата молнупиравир, так и в группе плацебо.

Сводные данные по вторичным критериям эффективности представлены в таблице 2.

Оценка безопасности

Частота пациентов с зарегистрированными случаями НЯ составила 23,67% (71/300): в группе препарата молнупиравир — 18,00% (27/150), в группе плацебо — 29,33% (44/150). Всего у 71 пациента отмечалось 104 НЯ: у 27 пациентов группы исследуемого препарата отмечалось 32 НЯ, а у 44 пациентов группы плацебо отмечалось 72 НЯ.

В результате сравнительного анализа НЯ были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами ($p=0,021$).

В результате сравнительного анализа НЯ по степени тяжести, связи НЯ с терапией и исходам

статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было.

Случаев СНЯ в ходе исследования зарегистрировано не было.

Меньшее количество НЯ в группе препарата молнупиравир по сравнению с группой плацебо косвенно говорит о том, что терапия молнупиравиром приводит к снижению рисков развития осложнений основного заболевания и меньшему количеству неблагоприятных событий, которые могут развиваться на фоне осложнений.

Также были проанализированы НЯ, зарегистрированные по классификации ВОЗ с причинно-следственной связью с исследуемым препаратом/плацебо — определенной, вероятной, возможной с определением частоты в популяции (табл. 3).

Зарегистрированные НЯ имели профиль и частоту сопоставимые с группой плацебо. Такие НЯ, как: головокружение, головная боль, диарея, тошнота, диспепсия, крапивница, зарегистрированные в группе исследуемого препарата молнупиравир, соответствовали изученному профилю безопасности препарата Эсперавир® и могут быть отнесены к категории предвиденных с сопоставимой частотой выявления.

Боль в животе (1 случай в группе ИП), бактериальный бронхит (1 случай в группе ИП) были зарегистрированы впервые, как единичные случаи, поэтому могут быть отнесены к категории новых данных, которые требуют подтверждения, в частности, регистрации подобных случаев в дальнейшем при применении препарата в рутинной практике. Стоит отметить, что развитие НЯ в группе исследуемого препарата не требовало отмены терапии, что дополнительно подтверждает благоприятное соотношение польза/риск для молнупиравира.

Развитие бактериального бронхита может быть следствием основного течения заболевания, было зарегистрировано как в группе исследуемого препарата, так и в группе плацебо.

Таким образом, в клиническом исследовании были зарегистрированы НЯ, выявленные при применении исследуемого препарата молнупиравир, которые относятся к категории предвиденных.

В результате проведенного исследования было показано, что терапия препаратом молнупиравир характеризуется благоприятным профилем безопасности и хорошей переносимостью, соответствующим информации в общей характеристике лекарственного препарата молнупиравир (Эсперавир®).

ОБСУЖДЕНИЕ

Поиск рациональной и эффективной фармакотерапии ОРВИ и гриппа, позволяющей

не только быстро купировать основные симптомы и сократить сроки заболеваний, но и снизить риски развития серьезных осложнений, является актуальной проблемой для работников практического звена здравоохранения всех стран.

Компанией ООО «ПРОМОМЕД РУС» был разработан препарат, содержащий в качестве активного вещества молнупиравир [(2R,3S,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-[4-(гидроксиамино)-2-оксопиримидин-1-л]оксолан-2-ил] метил 2-метилпропаноат. В настоящее время препарат зарегистрирован и разрешен к применению для лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), лёгкого и среднетяжёлого течения у взрослых пациентов с повышенным риском прогрессирования заболевания до тяжёлого течения и не требующих дополнительной оксигенотерапии¹⁵.

Молнупиравир является противовирусным препаратом, механизм которого направлен на подавление репликации РНК вирусов за счет встраивания в геном вируса и нарушения структуры генома посредством индукции вирусной ошибки/мутации. Проявляя активность в отношении РНК-зависимой РНК-полимеразы одного вида РНК-вируса, молнупиравир будет активным и в отношении других РНК вирусов, более того, при мутации вируса и сезонной смене штамма не будет вырабатываться резистентность к приему препарата, эффективность останется на нужном уровне [8, 13–15].

Серия доклинических исследований показала противовирусную активность препарата в отношении вирусов гриппа и респираторно-синцитиального вируса на различных моделях животных: мышах, морских свинках, яванских макаках и хорьках [16–18].

Будучи аналогом рибонуклеозида, молнупиравир известен своим влиянием на репликацию и функцию митохондрий. Однако в исследованиях *in vitro* препарат не вызывал значительной митохондриальной токсичности и не нарушал их функцию [19]. После семи дней лечения молнупиравиром (EIDD-2801) в лёгочной ткани хорька не наблюдалось значимых изменений в скорости передачи ядерных или митохондриальных сигналов [17].

Важным преимуществом молнупиравира при элиминации РНК-содержащих вирусов является то, что молнупиравир не оказывает влияния на репликативный аппарат клеток человека в связи с отсутствием в организме человека собственной RdRp. В серии научных публикаций убедительно показано, что низкая токсичность нуклеозидных аналогов (молнупиравир) при элиминации РНК-содержащих вирусов обусловлена отсутствием

собственной RdRp в организме человека, что обеспечивает селективность действия против вирусных мишеней и безопасность терапии – препарат действует только на «зараженные клетки». [8, 13–15, 20]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что NHC оказывает противовирусное действие, избирательно внося мутации только в вирусную РНК, оставляя РНК хозяина нетронутой, что указывает высокую генетическую устойчивость к развитию резистентности к NHC [21, 22].

Согласно литературным данным, минимальная эффективная доза молнупиравира в исследованиях *in vivo* в пересчёте на человека при лечении РСВ и сезонного гриппа составила 580–625 мг. Данные испытания свидетельствуют о том, что даже минимальное фармацевтическое вмешательство (доза в пересчете на человека 187,5 мг) в репликацию РСВ может привести к значительным изменениям маркеров заболевания РСВ в мышинной модели. Отмечено эффективное подавление передачи вируса гриппа (задержка) между особями [23]. М. Toots и соавт. в своей работе определили минимальную концентрацию, эффективную для терапии гриппа и равную 160–350 мг 2 р/сут в пересчёте на человека [17, 18].

Результаты клинического исследования показали благоприятный профиль безопасности молнупиравира как при однократном его приёме (50–1600 мг), так и при многократном (50–800 мг 2 р/сут).

Большая часть субъектов сообщала о НЯ после введения плацебо, чем после введения молнупиравира; все нежелательные явления были легкими по степени тяжести; наиболее частыми нежелательными явлениями была головная боль при однократном введении и диарея при многократном [24], но его применение не рекомендуется во время беременности или кормления грудью из-за репродуктивной токсичности, наблюдаемой у животных, подвергшихся воздействию высоких доз (превышающие человеческие в 2–6 раз). Стоит отметить, что терапия большинством зарегистрированных противовирусных лекарственных препаратов характеризуется предупреждением о противопоказаниях для беременных, что связано с недостаточной доказательной базой о безопасности данного вида терапии [25].

В рамках клинического исследования для препарата молнупиравир проводилось изучение следующего дозового режима: 800 мг 2 р/сут (суточная доза 1600 мг) в течение 5 дней.

В соответствии с данными ГРЛС¹⁶

¹⁵ ГРЛС. ИМП Эсперавир®. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6d34e8f9-9267-4125-b461-2ee715c4b6c0

¹⁶ ГРЛС. ИМП Эсперавир®. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6d34e8f9-9267-4125-b461-2ee715c4b6c0

зарегистрированного лекарственного препарата Эсперавир®, капсулы курс терапии составляет 5 дней. В связи с этим, длительность терапии (5 суток) являлась оправданной в проведенном исследовании и полностью доказала свою эффективность. Клиническое выздоровление на фоне приема молнупиравира наступало в среднем уже на 3-й день терапии, причем у 64,7% пациентов через двое суток после приема препарата наблюдалась полная элиминация вируса. Более 60% пациентов уже на 3-й день терапии достигли температуры тела ниже субфебрильной вплоть до полной нормализации, что важно с точки зрения снижения потребности в приеме жаропонижающих и риска развития осложнений. Было доказано значимое преимущество терапии молнупиравиром и в избавлении от других симптомов ОРВИ и гриппа (озноб, боль в горле, насморк и др). Важно отметить, что в течение недели в группе исследуемого препарата всего у 4-х пациентов было отмечено развитие осложнений заболевания, тогда как в группе плацебо таких пациентов было в 6 раз больше.

Таким образом, была доказана эффективность терапии препаратом молнупиравир (Эсперавир®) в достижении клинических и суррогатных точек терапии, при этом в результате приема препарата отмечен высокий профиль безопасности.

Ограничения исследования

Данное клиническое исследование было проведено только с участием совершеннолетних лиц, так как в рамках данной работы оценка эффективности и безопасности молнупиравира у детей не была запланирована. Стоит также

отметить, что данное исследование было проведено только на территории Российской Федерации, поэтому у исследователей не было возможности получить данные о приверженности к лечению у субъектов в зависимости расы, национальности и других факторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного клинического исследования была доказана высокая эффективность терапии препаратом Эсперавир® (молнупиравир) у пациентов с гриппом и/или ОРВИ в отношении сокращения сроков достижения клинического выздоровления (наблюдалось уже через 2-е суток после начала приема препарата), элиминации вирусов, снижения выраженности симптомов заболевания, сокращения сроков достижения субфебрильных значений температуры тела без необходимости приема жаропонижающих препаратов, предотвращения развития бактериальных осложнений и, как следствие, снижения потребности в приеме антибактериальных препаратов и меньшему количеству неблагоприятных событий, которые могут развиваться на фоне осложнений. Уже на вторые сутки приема молнупиравира достоверно наступало облегчение симптомов ОРВИ и гриппа, что свидетельствует о повышении качества жизни пациентов. Результаты проведенного клинического исследования доказывают клиническую эффективность и безопасность терапии молнупиравиром и определяют перспективы включения Эсперавир® в клинические рекомендации и протоколы лечения гриппа и других вирусных инфекций.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Клиническое исследование проводилось при поддержке компании ООО «Промомед Рус». Спонсор не оказывал влияние на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

О.М. Драпкина — разработка и реализация дизайна исследования, написание и редактирование текста; А.Ю. Горшков — обработка полученных данных, реализация дизайна исследования; Т.И. Чудиновских — реализация дизайна исследования; Е.Н. Симакина — реализация дизайна исследования, обработка полученных данных, ; Г.В. Родоман — реализация дизайна исследования; В.В. Попова — редактирование текста, анализ литературных источников; И.В. Балабан — разработка дизайна исследования, редактирование текста; Л.А. Балыкова — разработка и реализация дизайна исследования, редактирование текста; Н.М. Селезнева — анализ результатов; Н.В. Кириченко — обработка данных исследования, анализ результатов; Р.С. Козлов — обработка полученных данных; Д.А. Быстрицкий — обработка данных исследования; В.Б. Васильюк — реализация дизайна исследования, обработка полученных данных; К.Я. Заславская — разработка и реализация дизайна исследования, анализ результатов; П.А. Белый — разработка дизайна исследования, редактирование текста; К.Н. Корянова — реализация дизайна исследования; Е.С. Мищенко — обработка полученных данных, анализ литературных источников; Л.А. Почаевец — обработка полученных данных, анализ литературных источников; В.С. Щербакова —

обработка полученных данных, анализ литературных источников; А.В. Таганов — реализация дизайна исследования. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Семененко Т.А., Акимкин В.Г., Бурцева Е.И., Ноздрачева А.В., Симонова Е.Г., Тутьян А.В., Углева С.В., Кузин С.Н. Особенности эпидемической ситуации по острым респираторным вирусным инфекциям с учетом пандемического распространения COVID-19 // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2022. — Т. 21, № 4. — С. 4–15. DOI: 10.31631/2073-3046-2022-21-4-4-15
- Sukhdeo S., Lee N. Influenza: clinical aspects, diagnosis, and treatment // *Curr Opin Pulm Med.* — 2022. — Vol. 28, No. 3. — P. 199–204. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000860
- Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Заболеваемость и смертность населения России от острых респираторных вирусных инфекций, пневмонии и вакцинопрофилактика // *Терапевтический архив.* — 2018. — Т. 90. — № 1. — С. 22–26. DOI: 10.17116/terarkh201890122-26
- Contes K.M., Liu B.M. Epidemiology, Clinical Significance, and Diagnosis of Respiratory Viruses and Their Co-Infections in the Post-COVID Era // *Pathogens.* — 2025. — Vol. 14, No. 3. — P. 262. DOI: 10.3390/pathogens14030262
- Singh A.K., Singh A., Singh R., Misra A. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature // *Diabetes Metab Syndr.* — 2021. — Vol. 15, No. 6:102329. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.102329
- Кулиева Э.Р. Механизм действия Молнупиравира и паксловида, как первых запатентованных в мире пероральных препаратов в борьбе с вирусом SARS-COV-2 // *Современные проблемы лингвистики и методики преподавания русского языка в ВУЗе и школе.* — 2022. — № 34. — С. 1097–1099. — EDN QTIJJS.
- Legand A., Briand S., Shindo N., Brooks W.A., de Jong M.D., Farrar J., Hayden F.G. Addressing the Public Health Burden of Respiratory Viruses: The Battle Against Respiratory Viruses (BRaVe) Initiative // *Future Virology.* — 2013. — Vol. 8, No. 10. — P. 953–968. DOI: 10.2217/fvl.13.85
- Pourkarim F., Pourtaghi-Anvarian S., Rezaee H. Molnupiravir: A new candidate for COVID-19 treatment // *Pharmacol Res Perspect.* — 2022. — Vol. 10, No. 1. — P.e00909. DOI: 10.1002/prp2.909
- Toots M., Yoon J.J., Cox R.M., Hart M., Sticher Z.M., Makhsous N., Plesker R., Barrera A.H., Reddy P.G., Mitchell D.G., Shean R.C., Bluemling G.R., Kolykhalov A.A., Greninger A.L., Natchus M.G., Painter G.R., Plemper R.K. Characterization of orally efficacious influenza drug with high resistance barrier in ferrets and human airway epithelia // *Sci Transl Med.* — 2019. — Vol. 11, No. 515. — P.eaax5866. DOI: 10.1126/scitranslmed.aax5866
- Ларина В.Н., Захарова М.И., Беневакая В.Ф., Головки М.Г., Соловьев С.С. Острые респираторные вирусные инфекции и грипп: этиология, диагностика и алгоритм лечения // *РМЖ. Медицинское обозрение.* — 2019. — Т. 9, № 1. — С. 18–23. EDN: TSDWRO
- Сабитов А.У., Ковтун О.П., Бацкалевич Н.А., Львов Н.И., Жданов К.В., Эсауленко Е.В., Тихонова Е.П., Калинина Ю.С., Сорокин П.В., Чепур С.В., Степанов А.В. Метаанализ рандомизированных клинических исследований эффективности препарата Риамилловир в этиотропной терапии гриппа // *Антибиотики и Химиотерапия.* — 2021. — Т. 66, № 5–6. — С. 58–71. DOI: 10.37489/0235-2990-2021-66-5-6-58-71
- Тихова Г.П. Планируем клиническое исследование. Вопрос №1: Как определить необходимый объем выборки? // *Региональная анестезия и лечение острой боли.* — 2014. — Т. 8. № 3. — С. 57–63. DOI: 10.17816/RA36246
- Painter G.R., Natchus M.G., Cohen O., Holman W., Painter W.P. Developing a direct acting, orally available antiviral agent in a pandemic: the evolution of molnupiravir as a potential treatment for COVID-19 // *Curr Opin Virol.* — 2021. — Vol. 50. — P. 17–22. DOI: 10.1016/j.coviro.2021.06.003
- Yoon J.J., Toots M., Lee S., Lee M.E., Ludeke B., Luczo J.M., Ganti K., Cox R.M., Sticher Z.M., Edpuganti V., Mitchell D.G., Lockwood M.A., Kolykhalov A.A., Greninger A.L., Moore M.L., Painter G.R., Lowen A.C., Tompkins S.M., Fearn R., Natchus M.G., Plemper R.K. Orally Efficacious Broad-Spectrum Ribonucleoside Analog Inhibitor of Influenza and Respiratory Syncytial Viruses // *Antimicrob Agents Chemother.* — 2018. — Vol. 62, No. 8. — P. e00766–18. DOI: 10.1128/AAC.00766-18
- Stevaert A., Groaz E., Naesens L. Nucleoside analogs for management of respiratory virus infections: mechanism of action and clinical efficacy // *Curr Opin Virol.* — 2022. — Vol. 57. — P. 101279. DOI: 10.1016/j.coviro.2022.101279
- Yoon J.J., Toots M., Lee S., Lee M.E., Ludeke B., Luczo J.M., Ganti K., Cox R.M., Sticher Z.M., Edpuganti V., Mitchell D.G., Lockwood M.A., Kolykhalov A.A., Greninger A.L., Moore M.L., Painter G.R., Lowen A.C., Tompkins S.M., Fearn R., Natchus M.G., Plemper R.K. Orally Efficacious Broad-Spectrum Ribonucleoside Analog Inhibitor of Influenza and Respiratory Syncytial Viruses // *Antimicrob Agents Chemother.* — 2018. — Vol. 62, No. 8. — P. e00766–18. DOI: 10.1128/AAC.00766-18
- Toots M., Yoon J.J., Cox R.M., Hart M., Sticher Z.M., Makhsous N., Plesker R., Barrera A.H., Reddy P.G., Mitchell D.G., Shean R.C., Bluemling G.R., Kolykhalov A.A., Greninger A.L., Natchus M.G., Painter G.R., Plemper R.K. Characterization of orally efficacious influenza drug with high resistance barrier in ferrets and human airway epithelia // *Sci Transl Med.* — 2019. — Vol. 11, No. 515. — P. eaax5866. DOI: 10.1126/scitranslmed.aax5866
- Toots M., Yoon J.J., Hart M., Natchus M.G., Painter G.R., Plemper R.K. Quantitative efficacy paradigms of the influenza clinical drug candidate EIDD-2801 in the ferret model // *Transl Res.* — 2020. — Vol. 218. — P. 16–28. DOI: 10.1016/j.trsl.2019.12.002
- Sticher Z.M., Lu G., Mitchell D.G., Marlow J., Moellering L., Bluemling G.R., Guthrie D.B., Natchus M.G., Painter G.R., Kolykhalov A.A. Analysis of the Potential for N4-Hydroxycytidine To Inhibit Mitochondrial Replication and Function // *Antimicrob Agents Chemother.* — 2020. — Vol. 64, No. 2. — P. e01719–19. DOI: 10.1128/AAC.01719-19
- Kabinger F., Stiller C., Schmitzová J., Dienemann C.,

- Kokic G., Hillen HS., Höbartner C., Cramer P. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis // Nat Struct Mol Biol. – 2021. – Vol. 28, No. 9. – P. 740–746. DOI: 10.1038/s41594-021-00651-0
21. Agostini M.L., Pruijssers A.J., Chappell J.D., Gribble J., Lu X., Andres E.L., Bluemling G.R., Lockwood M.A., Sheahan T.P., Sims A.C., Natchus M.G., Saindane M., Kolykhalov A.A., Painter G.R., Baric RS., Denison MR. Small-Molecule Antiviral β -d-N4-Hydroxycytidine Inhibits a Proofreading-Intact Coronavirus with a High Genetic Barrier to Resistance // J Virol. – 2019. – Vol. 93, No. 24. – P. e01348–19. DOI: 10.1128/JVI.01348-19
22. Zahoránszky-Kóhalmi G., Siramshetty VB., Kumar P., Gurumurthy M., Grillo B., Mathew B., Metaxatos D., Backus M., Mierzwa T., Simon R., Grishagin I., Brovold L., Mathé E.A., Hall M.D., Michael S.G., Godfrey A.G., Mestres J., Jensen L.J., Oprea T.I. A Workflow of Integrated Resources to Catalyze Network Pharmacology Driven COVID-19 Research // J Chem Inf Model. – 2022. – Vol. 62, No. 3. – P. 718–729. DOI: 10.1021/acs.jcim.1c00431
23. Yoon J.J., Toots M., Lee S., Lee M.E., Ludeke B., Luczo J.M., Ganti K., Cox R.M., Sticher Z.M., Edpuganti V., Mitchell D.G., Lockwood M.A., Kolykhalov A.A., Greninger A.L., Moore M.L., Painter G.R., Lowen A.C., Tompkins S.M., Fearn R., Natchus M.G., Plemper R.K. Orally Efficacious Broad-Spectrum Ribonucleoside Analog Inhibitor of Influenza and Respiratory Syncytial Viruses // Antimicrob Agents Chemother. – 2018. – Vol. 62, No. 8. – P. e00766–18. DOI: 10.1128/AAC.00766-18
24. Painter W.P., Holman W., Bush J.A., Almazedi F., Malik H., Eraut N.C.J.E., Morin M.J., Szewczyk L.J., Painter G.R. Human Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Molnupiravir, a Novel Broad-Spectrum Oral Antiviral Agent with Activity Against SARS-CoV-2 // Antimicrob Agents Chemother. – 2021. – Vol. 65, No. 5. – P. e02428–20. DOI: 10.1128/AAC.02428-20
25. Costa B., Gouveia M.J., Vale N. Safety and Efficacy of Antiviral Drugs and Vaccines in Pregnant Women: Insights from Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling and Integration of Viral Infection Dynamics // Vaccines (Basel). – 2024. – Vol. 12, No. 7. – P. 782. DOI: 10.3390/vaccines12070782

АВТОРЫ

Драпкина Оксана Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации. ORCID ID: 0000-0002-4453-8430. E-mail: ODrapkina@gnicpm.ru

Горшков Александр Юрьевич — кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной и амбулаторно-поликлинической работе ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1423-214X. E-mail: AGorshkov@gnicpm.ru

Чудиновских Татьяна Ивановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7515-2215. E-mail: tanuha_07@mail.ru

Симакина Елена Николаевна — врач-инфекционист, заведующая инфекционным отделением ОБУЗ «Клиническая больница № 1», г. Смоленск. ORCID ID: 0000-0002-5709-8913. E-mail: e.simakina@mail.ru

Родоман Григорий Владимирович — доктор медицинских наук, главный врач ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 ДЗ города Москвы», г. Москва. ORCID ID: 0000-0001-6692-1425 E-mail: generalsurgery24@mail.ru

Попова Варвара Валерьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; заведующая отделением клинических исследований, ООО «Госпиталь ОрКли», г. Санкт-Петербург. ORCID ID: 0000-0001-6524-1575. E-mail: varvara-pa@mail.ru

Балабан Игорь Вячеславович — врач-психиатр, психиатр-нарколог, главный специалист, ООО

«Аврора МедФорт», г. Санкт-Петербург. E-mail: gorbaban.81@mail.ru

Балыкова Лариса Александровна — доктор медицинских наук, профессор, проректор по инновационной деятельности в сфере биотехнологии и медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева»; член-корреспондент РАН. ORCID ID: 0000-0002-2290-0013. E-mail: larisabalikova@yandex.ru

Селезнева Наталья Михайловна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва», г. Саранск, ORCID ID: 0000-0002-3004-2063. E-mail: nata_rm@mail.ru

Кириченко Наталья Вячеславовна — заместитель главного врача по медицинской части, ОБУЗ «Ивановская клиническая больница», г. Иваново. E-mail: doctor-kirichenko@mail.ru

Козлов Роман Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, ректор ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России; член-корреспондент РАН. ORCID ID: 0000-0001-8728-1113. E-mail: roman.kozlov@antibiotic.ru

Быстрицкий Дмитрий Алексеевич — специалист организационно-методического отдела Департамента здравоохранения г. Москвы по инфекционным болезням, врач-инфекционист, врач-методист, заведующий отделением по оказанию платных медицинских услуг ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 ДЗ города Москвы». ORCID ID: 0000-0001-9253-9684. E-mail: bistritskiyda@ikb1.ru

Васильюк Василий Богданович — доктор медицинских наук, управляющий ООО «НИЦ Эко-безопасность». ORCID ID: 0000-0003-2503-4402. E-mail: vasilyuk_vb@ecosafety.ru

Заславская Кира Яковлевна — ассистент кафедры биологической и фармацевтической

химии с курсом организации и управления фармацией Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0002-7348-9412. E-mail: kiryonok@yandex.ru

Белый Петр Александрович — доктор медицинских наук, старший лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-5998-4874. E-mail: pbely@ncpharm.ru

Корянова Ксения Николаевна — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармации ФПО ПМФИ — филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; доцент кафедры фармации, общей фармакологии и фармацевтического консультирования ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-1571-9301. E-mail: kskor-16@mail.ru

Мищенко Екатерина Сергеевна — кандидат

фармацевтических наук, доцент кафедры токсикологической и аналитической химии ПМФИ — филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-7778-8391. E-mail: ekaterina-mischenko1809@mail.ru

Таганов Алексей Викторович — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ. ORCID ID: 0000-0001-5056-374X. E-mail: matis87177@yandex.ru

Почаевец Людмила Антоновна — ассистент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. ORCID: 0009-0003-4187-8768. E-mail: l.pochaevets@mail.ru

Щербакова Виктория Сергеевна — кандидат биологических наук, ассистент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. ORCID: 0000-0002-7251-8744. E-mail: victoria_kaptar@mail.ru