



2025 Том / Volume XIII

№ 4

Научно-практический журнал
Scientific and Practical Journal

ISSN 2307-9266
e-ISSN 2413-2241

ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

PHARMACY & PHARMACOLOGY



Обзоры, лекции

Reviews, Lectures

Фармакогнозия, ботаника

Pharmacognosy, Botany

Фармацевтическая технология и биотехнология

Pharmaceutical Technology
and Biotechnology

Фармацевтическая и токсикологическая химия

Pharmaceutical and Toxicological
Chemistry

Фармакология и клиническая фармакология

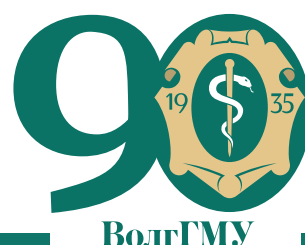
Pharmacology and Clinical
Pharmacology

Информационные технологии в фармации

Information Technologies
in Pharmacy

Организация и экономика фармацевтического дела

Organization and Economy
of Pharmacy



ВолГМУ



Главный редактор

Петров В.И. академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, г. Волгоград, Россия

Заместители главного редактора

Озеров А.А. доктор химических наук, профессор, г. Волгоград, Россия

Корянова К.Н. кандидат фармацевтических наук, г. Пятигорск, Россия

Редакционная коллегия

Куркин В.А. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Самара, Россия

Зилфикаров И.Н. профессор РАН, доктор фармацевтических наук, г. Москва, Россия

Саканян Е.И. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Москва, Россия

Вавер И. PhD, профессор, г. Варшава, Польша

Ханферьян Р.А. доктор медицинских наук, профессор, г. Москва, Россия

Буске П. MD, профессор, г. Страсбург, Франция

Кампизи К. MD, PhD, профессор, г. Генуя, Италия

Наркевич И.А. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Санкт-Петербург, Россия

Егорова С.Н. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Казань, Россия

Сомасундарам С. MD, Россия / Индия

Ответственный секретарь: Мищенко Е.С., кандидат фармацевтических наук, г. Пятигорск, Россия

Переводчик: Лебединская Т.М., г. Пятигорск, Россия

Технический редактор: Доценко М.А., г. Пятигорск, Россия

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(сокращенное наименование: ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России).

400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1

Адрес издательства и редакции: 357532, Россия, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, д. 11

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России

Телефон: +7 (8793) 32-44-74. E-mail: pharmjournal@mail.ru

www.pharmpharm.ru

Объединенный каталог. Пресса России. Газеты и журналы. Индекс 94183

Формат А4, тираж 1000 экз. Цена свободная. Подписано в печать 04.09.2025. Дата выхода в свет 19.09.2025

Журнал «Фармация и фармакология» включен в перечень рецензируемых научных изданий, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, и в соответствии с пунктом 5 правил формирования перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (Перечень ВАК), Scopus, Web of Science (ESCI), РИНЦ, eLibrary, ВИНТИ, РГБ, Киберленинка, Соционет, EMBASE, Chemical Abstracts (CAS),

Directory of Open Access Journals (DOAJ), EBSCO Discovery Service, RNMJ, University of CAMBRIDGE, Ulrich'sWeb, Google Scholar, Biefeld Academic Search Engine (BASE), Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD), Research Bible, Open Archives Initiative, Academic Keys, JournalTOCs, WorldCat, OpenAIRE, University of Oxford, The British Library, Universitait Gent, Université de Montréal, University of Saskatchewan.

Отпечатано в соответствии с предоставленными материалами в ООО «Бюро новостей»,
355000, Россия, г. Ставрополь, ул. Серова, д. 278А

Scientific and Practical Journal

PHARMACY & PHARMACOLOGY

(ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ)

Frequency of 6 issues per year

Volume XIII, Issue 4, 2025

The mass media registration certificate

ПИ № ФС77–67428 от 13.10.2016

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

Editor-in-Chief	
Vladimir I. Petrov	Academician RAS, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Volgograd, Russia
Deputy Editor-in-Chief	
Aleksandr A. Ozerov	Doctor of Sciences (Chemistry), Professor, Volgograd, Russia
Ksenia N. Koryanova	Candidate of Sciences (Pharmacy), Pyatigorsk, Russia
Editorial Board	
Vladimir A. Kurkin	Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor, Samara, Russia
Ifrat N. Zilfikarov	Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor of RAS, Moscow, Russia
Elena I. Sakanyan	Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor, Moscow, Russia
Iwona Wawer	PhD, Professor, Warsaw (Poland)
Roman A. Khanfer'yan	Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Moscow, Russia
Pascal Bousquet	MD, PhD, Professor, Strasbourg, France
Campisi Corradino	MD, PhD, Professor, Genoa, Italy
Igor A. Narkevich	Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor, Saint-Petersburg, Russia
Svetlana N. Egorova	Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor, Kasan, Russia
Somasundaram Subramanian	MD, Russia/India

Executive Editor: Ekaterina S. Mischenko, Candidate of Sciences (Pharmacy), Pyatigorsk, Russia

Translator: Tatiana M. Lebedinskaya, Pyatigorsk, Russia

Technical editor: Marina A. Dotsenko, Pyatigorsk, Russia

Founder: Volgograd State Medical University. 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400131

Publisher and editors office address: 11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University

Phone number: +7(8793) 32-44-74. E-mail: pharmjournal@mail.ru

www.pharmpharm.ru

Union catalogue: Russian Press / Newspapers and journals: Code 94183

A4 size, 1000 issues circulation. Price free

Journal "Pharmacy & Pharmacology" is recommended International Committee Of Medical Journal Editors and included in Higher Attestation Commission, Scopus, Web of Science (ESCI), Russian citation database, eLibrary, ARISTI (All-Russian Institute of Scientific and Technical Information), RSL (Russian State Library), CyberLeninka, Socionet, EMBASE, Chemical Abstracts (CAS), Directory of Open Access Journals (DOAJ), EBSCO Discovery Service, RNMJ, University of CAMBRIDGE, Ulrich'sWeb, Google Scholar, Biefeld Academic Search Engine (BASE), Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD), Research Bible, Open Archives Initiative, Academic Keys, JournalTOCs, WorldCat, OpenAIRE, University of Oxford, The British Library, Universiteit Gent, Université de Montréal, University of Saskatchewan.

Printed in the LLC "Buro novostey" in accord with provided materials. 278A, Serova Str., Stavropol, 355000



© Volgograd State Medical University, 2025

© Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –
branch of Volgograd State Medical University, 2025

© Authors, 2025

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENT

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / RESEARCH ARTICLES

<i>П.М. Резванов, Н.Е. Москалева, К.М. Шестакова, В.В. Тарасов, Е.А. Смолярчук, Д.А. Кудлай, С.А. Апполонова</i> PreKinetix: веб-приложение для проведения фармакокинетического анализа в доклинических исследованиях лекарственных препаратов.....246	<i>P.M. Rezvanov, N.E. Moskaleva, K.M. Shestakova, V.V. Tarasov, E.A. Smolyarchuk, D.A. Kudlay, S.A. Apollonova</i> PreKinetix: web application for pharmacokinetic analysis in preclinical drug research246
<i>Я.С. Новиков, С.Н. Егорова</i> Оценка возможных рисков на этапе фармацевтической разработки мини-таблеток260	<i>Ya.S. Novikov, S.N. Egorova</i> Assessment of potential risks at the pharmaceutical development stage of minitabets260
<i>Л.А. Балыкова, М.В. Ширманкина, А.В. Краснополяская, А.А. Страдина, С.А. Ивянский, Т.М. Дуваярова, Д.С. Родионов</i> Возможности диагностики и фармакологической коррекции изменений сердечно-сосудистой системы у детей, подростков и лиц молодого возраста с постковидным синдромом: сравнительное параллельное рандомизированное клиническое исследование270	<i>L.A. Balykova, M.V. Shirmankina, A.V. Krasnopolskaya, A.A. Stradina, S.A. Ivynsky, T.M. Duvayarova, D.S. Rodionov</i> Diagnostic and pharmacological correction of cardiovascular system changes in children, adolescents, and young adults with long COVID: comparative randomized clinical trial in parallel groups270
<i>М.Ю. Фролов, В.А. Рогов, О.И. Ивахненко, В.В. Ряженев</i> Применение препарата сонидегиб при лечении пациентов с местно распространённым базальноклеточным раком кожи: анализ влияния на бюджет здравоохранения России285	<i>M.Yu. Frolov, V.A. Rogov, O.I. Ivakhnenko, V.V. Ryazhenov</i> The use of sonidegib in the treatment of patients with locally advanced basal cell carcinoma of the skin: an analysis of the impact on the Russian healthcare budget285
<i>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. Васильюк, К.Я. Заславская, П.А. Белый, К.Н. Корянова, Е.С. Мищенко, А.В. Таганов, Л.А. Почаевец, В.С. Щербаклова</i> Молнупиравир в лечении пациентов с гриппом или ОРВИ: многоцентровое сравнительное рандомизированное двойное слепое плацебо- контролируемое исследование297	<i>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</i> Molnupiravir in the treatment of patients with influenza or acute respiratory viral infections: a multicenter comparative randomized double-blind placebo-controlled trial.....297

РЕДАКЦИОННЫЕ СТАТЬИ / EDITORIALS

CORRIGENDUM: Оценка алергизирующих и иммунотоксичных свойств рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы в доклинических и клинических исследованиях [Фармация и фармакология. 2025;13(1):31-44. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-1-31-44]316	CORRIGENDUM: Assessment of the allergenic and immunotoxic properties of the recombinant non-immunogenic staphylokinase in preclinical and clinical trials. [Pharmacy & Pharmacology. 2025;13(1):31-44. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-1-31-44]316
--	--

УДК 615.033/036.2



PreKinetix: веб-приложение для проведения фармакокинетического анализа в доклинических исследованиях лекарственных препаратов

П.М. Резванов¹, Н.Е. Москалева¹, К.М. Шестакова¹, В.В. Тарасов¹,
Е.А. Смолярчук¹, Д.А. Кудлай^{1, 2, 3}, С.А. Апполонова¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Россия, 119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1

³ Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Россия, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24

E-mail: rezvanov_p_m@staff.sechenov.ru

Получена 20.02.2025

После рецензирования 18.07.2025

Принята к печати 30.07.2025

Цель. Разработка и валидация отечественного программного обеспечения для некомпартментного анализа (НКА) фармакокинетических данных, сопоставимого по точности и функциональности с признанным зарубежным программным обеспечением Phoenix WinNonlin (США).

Материалы и методы. Веб-приложение PreKinetix реализовано на языке программирования Python с использованием фреймворка Streamlit. Алгоритмы расчёта фармакокинетических параметров (максимальная концентрация $[C_{\max}]$, площадь под фармакокинетической кривой [AUC], период полувыведения $[T_{1/2}]$, среднее время пребывания [MRT] и др.) основаны на методиках референсного программного обеспечения Phoenix WinNonlin (Certara, США), использованного для сравнения и широко применяемого в международной практике. Поддерживаются три модели однократного введения лекарственного средства: внутривенное болюсное, внутривенная инфузия и внесосудистое введение. Для верификации использованы литературные и экспериментальные данные, охватывающие более 450 фармакокинетических профилей.

Результаты. Расчёты, выполненные с помощью PreKinetix, показали полное совпадение с результатами Phoenix WinNonlin с относительной ошибкой менее 0,0001% по всем основным параметрам. Программа устойчиво обрабатывает нулевые и пропущенные значения, автоматически исключает некорректные записи, визуализирует фармакокинетические профили в линейной и полулогарифмической шкалах, формирует отчёты в форматах .xlsx* и .docx*. Интерфейс приложения позволяет использовать его не только специалистам, но и менее подготовленным пользователям.

Заключение. PreKinetix представляет собой отечественный инструмент для НКА, объединяющий точность, автоматизацию, доступность и удобство. Он может применяться в доклинических и ранних фазах клинических исследований, а также в образовательных целях для подготовки специалистов в области фармакокинетики и биофармацевтики.

Ключевые слова: фармакокинетический анализ; доклинические исследования; некомпартментный анализ; фармакокинетика; биофармацевтические исследования; программное обеспечение; фармацевтическая разработка

Список сокращений: adjusted R^2 — скорректированный коэффициент детерминации; ADME — абсорбция, распределение, метаболизм, экскреция; AUC — площадь под кривой «концентрация–время»; AUMC — площадь под кривой первого момента времени; C_0 — начальная концентрация (только для болюсного введения); $C_{\max}$ — максимальная концентрация препарата в крови; $C_{\max}/D$ — отношение $C_{\max}$ к дозе; GLP — надлежащая лабораторная практика; GUI — графический пользовательский интерфейс; $K_{el/Lz}$ — терминальная константа скорости элиминации; MRT — среднее время пребывания препарата в организме; PBPK — физиологически обоснованная фармакокинетика; RE/REi — относительная ошибка; $T_{1/2}$ — период полувыведения; $T_{\max}$ — время достижения максимальной концентрации; ЛС — лекарственное средство; НКА — некомпартментный анализ; ПО — программное обеспечение; ФК — фармакокинетика/фармакокинетический.

Для цитирования: П.М. Резванов, Н.Е. Москалева, К.М. Шестакова, В.В. Тарасов, Е.А. Смолярчук, Д.А. Кудлай, С.А. Апполонова. PreKinetix: веб-приложение для проведения фармакокинетического анализа в доклинических исследованиях лекарственных препаратов. *Фармация и фармакология*. 2025;13(4):246–259. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-4-246-259

© П.М. Резванов, Н.Е. Москалева, К.М. Шестакова, В.В. Тарасов, Е.А. Смолярчук, Д.А. Кудлай, С.А. Апполонова, 2025

For citation: P.M. Rezvanov, N.E. Moskaleva, K.M. Shestakova, V.V. Tarasov, E.A. Smolyarchuk, D.A. Kudlay, S.A. Apollonova. PreKinetix: web application for pharmacokinetic analysis in preclinical drug research. *Pharmacy & Pharmacology*. 2025;13(4):246–259. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-4-246-259

PreKinetix: web application for pharmacokinetic analysis in preclinical drug research

P.M. Rezvanov¹, N.E. Moskaleva¹, K.M. Shestakova¹, V.V. Tarasov¹,
E.A. Smolyarchuk¹, D.A. Kudlay^{1, 2, 3}, S.A. Apollonova¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),

2 Trubetskaya Str., Bldg 8, Moscow, Russia, 119991

² Lomonosov Moscow State University,

1 Leninskie Gory, Moscow, Russia, 119991

³ State Research Center Institute of Immunology,

24 Kashirskoe Hwy, Moscow, 115522, Russia

E-mail: rezvanov_p_m@staff.sechenov.ru

Received 20 Feb 2025

After peer review 18 July 2025

Accepted 30 July 2025

The aim. Development and validation of domestic software for non-compartmental analysis (NCA) of pharmacokinetic data, comparable in accuracy and functionality to the recognized foreign software Phoenix WinNonlin (USA).

Materials and methods. The PreKinetix web application is implemented in the Python programming language using the Streamlit framework. Algorithms for calculating pharmacokinetic parameters (maximum concentration [C_{max}], area under the pharmacokinetic curve [AUC], half-life [$T_{1/2}$], mean residence time [MRT], etc.) are based on the methods of the reference software Phoenix WinNonlin (Certara, USA), used for comparison and are widely used in international practice. Three models of single drug administration are supported: intravenous bolus, intravenous infusion, and extravascular administration. Literary and experimental data covering more than 450 pharmacokinetic profiles were used for verification.

Results. Calculations performed using PreKinetix showed complete agreement with the results of Phoenix WinNonlin with a relative error of less than 0.0001% for all main parameters. The program stably processes zero and missing values, automatically excludes incorrect records, visualizes pharmacokinetic profiles in linear and semi-logarithmic scales, and generates reports in .xlsx* and .docx* formats. The application interface allows it to be used not only by specialists but also by less trained users.

Conclusion. PreKinetix is a domestic tool for NCA that combines accuracy, automation, accessibility, and convenience. It can be used in preclinical and early phases of clinical trials, as well as in educational settings for training specialists in pharmacokinetics and biopharmaceutics.

Keywords: pharmacokinetic analysis; preclinical studies; non-compartmental analysis; pharmacokinetics; biopharmaceutical research; software; pharmaceutical development

List of abbreviations: adjusted R^2 — adjusted coefficient of determination; ADME — absorption, distribution, metabolism, excretion; AUC — area under the concentration–time curve; AUMC — area under the first moment curve; C_0 — initial concentration (for bolus administration only); C_{max} — maximum drug concentration in blood; C_{max}/D — C_{max} to dose ratio; GLP — Good Laboratory Practice; GUI — graphical user interface; $K_{el/lz}$ — terminal elimination rate constant; MRT — mean residence time of the drug in the body; PBPK — physiologically based pharmacokinetics; RE/REi — relative error; sparse sampling — sparse sampling; $T_{1/2}$ — half-life; T_{max} — time to reach maximum concentration; NCA — non-compartmental analysis; PK — pharmacokinetics/pharmacokinetic.

ВВЕДЕНИЕ

Основной целью фармакокинетических (ФК) исследований является изучение кинетических свойств лекарственных средств (ЛС), включая процессы абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции (ADME — absorption, distribution, metabolism, excretion) [1]. Одним из наиболее простых и эффективных методов изучения этих процессов является некомпартментный анализ (НКА). НКА включает различные подходы к расчёту площади под фармакокинетической кривой (AUC — area under the curve) — графиком зависимости концентрации ЛС в биологическом материале от времени отбора пробы [1–4]. Некомпартментный подход позволяет вычислять ключевые ФК параметры, такие как максимальная наблюдаемая концентрация

препарата (C_{max}), AUC, время достижения пиковой концентрации (T_{max}), период полувыведения ($T_{1/2}$), площадь под кривой первого момента времени (AUMC — area under the first moment curve) и другие¹ [1, 3].

ФК исследования всё чаще сталкиваются с необходимостью работы с разреженной выборкой (sparse sampling), особенно в доклинических и фазовых испытаниях, где многочисленные заборы проб могут быть этически и логистически затруднены. При низкой плотности временных точек классический НКА демонстрирует высокую погрешность в оценке ключевых параметров фармакокинетики, таких как $T_{1/2}$ и экспозиция AUC, что может негативно

¹ Certara. Phoenix WinNonlin User Guide — Noncompartmental Analysis. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://onlinehelp.certara.com/phoenix/8.2/topics/nca.htm>

сказаться на точности фармакотерапевтических решений [5]. Это обуславливает потребность в надёжных инструментах обработки разреженных данных, при этом сохраняя точность расчётов даже при ограниченных измерениях.

В то же время наблюдается заметный рост предпочтения открытого программного обеспечения (ПО) в фармакокинетике и физиологически-обоснованном моделировании (PBPK). Согласно работам A.J. Rajput и соавт. (2023) и H.K.A. Aldibani и соавт. (2023), доля публикаций, использующих платформы с открытым исходным кодом, существенно выросла благодаря их прозрачности, гибкости и возможности расширения исследовательскими группами [6, 7]. Однако большинство существующих инструментов сосредоточено на компартментном анализе или PBPK-моделировании, а доступные НКА-наборы остаются либо коммерческими, либо требуют значительных навыков программирования. Это подчёркивает важность разработки удобного, верифицируемого и ориентированного на пользователя отечественного ПО, такого как, например, PreKineticx, способного обеспечить независимость и воспроизводимость ФК исследований.

Современные программные решения для проведения ФК анализа методом НКА представлены как коммерческими (например, Phoenix WinNonlin, CPhaMAS, PKanalix), так и свободно распространяемыми инструментами (PKSolver, Pkweb, R-пакеты NonCompart и ncar). Однако бесплатные ПО имеют ряд ограничений. Например, у пакетов NonCompart и ncar отсутствует графический пользовательский интерфейс, что затрудняет их использование неспециалистами. Кроме того, некоторые алгоритмы PKSolver (в частности, оценка константы скорости элиминации — λ_z) работают нестабильно и дают расхождения в результатах по сравнению с коммерческими решениями. Более того, большинство бесплатных ПО не удовлетворяют требованиям валидации, устанавливаемым регуляторными органами [1, 2, 8]. Коммерческие же решения для НКА в настоящее время представлены в основном зарубежным ПО; на территории Российской Федерации аналогичных продуктов пока не предлагается^{2, 3} [9]. В этой связи актуальна разработка отечественного ПО, который обеспечил бы технологическую независимость исследовательских организаций в области ФК анализа.

В ответ на указанную потребность нами разработано веб-приложение PreKineticx,

ориентированное на проведение НКА в доклинических и фазе I клинических ФК исследованиях. В текущей версии поддерживается анализ одиночного введения дозы с моделированием трёх основных способов введения: внутривенного болюсного, внутривенного инфузионного и внесосудистого введения, с использованием данных о концентрации лекарственного препарата в крови. Также реализованы алгоритмы для расчёта и визуализации результатов исследований абсолютной и относительной биодоступности, распределения ЛС в органах и тканях лабораторных животных, линейности дозирования и др. Таким образом, **ЦЕЛЮ** настоящей работы стало создание и первоначальная валидация программы PreKineticx и представление его возможностей для ФК анализа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Разработка программного обеспечения

Для реализации веб-приложения был выбран язык программирования Python, поскольку он является одним из самых популярных языков в научных исследованиях благодаря своей простоте, гибкости и обширной экосистеме библиотек инструментов. Python широко применяется в различных областях — от анализа данных до моделирования и визуализации — что подтверждается множеством работ [10–12]. Для ускорения разработки веб-интерфейса и упрощения тестирования приложения с данными использован фреймворк Streamlit⁴ (Python-фреймворк с открытым исходным кодом).

Основная вычислительная логика PreKineticx реализована с использованием ряда Python-библиотек: pandas (версия 1.5.3) [13], numpy (1.24.2) [14], matplotlib (3.7.1) [15], seaborn (0.12.2) [16], SciPy (1.10.1) [17], scikit-learn (1.3.1) [18], statsmodels (0.14.0) [19], cyciler (0.11.0)⁵, python-docx (0.8.11)⁶, networkx (3.4.2) [20] и pyvis (0.3.2)⁷. В качестве среды разработки использовалась платформа Visual Studio Code (версия 1.99.3)⁸.

Для построения отдельных графиков и диаграмм при анализе данных применяли продукт Microsoft Excel 2016 (пакет Microsoft Office, Microsoft

⁴ Streamlit. Streamlit – The fastest way to build and share data apps. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://streamlit.io/>

⁵ Droettboom M. Cyciler: composable style cycles. GitHub repository. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://github.com/matplotlib/cyciler>

⁶ Canny S. python-docx: Create and update Microsoft Word .docx files. 2013. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://github.com/python-openxml/python-docx>

⁷ Rémy P. pyvis: Python library for interactive network visualization. 2019. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://github.com/WestHealth/pyvis>

⁸ Microsoft. Visual Studio Code. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://code.visualstudio.com/>

² Certara. Phoenix WinNonlin User Guide – Noncompartmental Analysis. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://onlinehelp.certara.com/phoenix/8.2/topics/nca.htm>

³ Lixoft. PKanalix. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pkanalix.lixoft.com/>

Corporation, США)⁹ для визуализации результатов сравнительного анализа, описанного далее.

Референтное программное обеспечение

В качестве эталонной системы для сравнения использовалась программа Phoenix WinNonlin (версия 8.3.4.295, Certara, США).

Наборы данных для сравнительного анализа

В рамках первичной научной апробации веб-приложения PreKinetix были проанализированы 450 ФК профилей. Для оценки корректности расчётов использовались три группы данных: открытые эталонные наборы ФК данных из дистрибутива ПО PKanalix (версия 2024R1, Lixoft, Франция¹⁰; данные PKanalix получали путём скачивания статистических сборников) и коллекции Rdatasets, подготовленной V. Arel-Bundock и соавт.^{11, 12}, экспериментальные данные, полученные в нашей научной организации, а также специально сконструированные примеры для верификации отдельных граничных случаев.

В качестве демонстрационных примеров были случайным образом выбраны следующие препараты M2000, цефамандол¹³ и индометацин¹⁴ для проведения расчётов статистических параметров, НКА, визуализации полученных результатов сравнения Prekinetix и Phoenix WinNonlin (табл. 1).

Алгоритм расчёта статистических параметров

Для реализации алгоритмов расчётов статистических параметров были использованы принципы аналогичные Phoenix WinNonlin согласно документации референтного ПО¹⁵.

Критерием соответствия служило относительное различие между значениями каждого статистического параметра, рассчитанного двумя системами, при котором максимальное отклонение не превышало 10^{-6} . Таким образом, во всех

протестированных случаях расчёты PreKinetix и Phoenix WinNonlin показали полное совпадение результатов, подтверждающее корректность алгоритмической реализации.

Алгоритм расчёта фармакокинетических параметров

Для реализации алгоритмов расчётов НКА были использованы принципы, аналогичные Phoenix WinNonlin согласно документации референтного ПО¹⁶.

PreKinetix вычисляет полный набор ФК параметров по результатам НКА, аналогичный Phoenix WinNonlin. Обозначения ключевых параметров, используемые в нашем ПО, и их соответствие обозначениям Phoenix WinNonlin приведены в таблице 2 с краткой характеристикой каждого показателя.

Как видно, большинство параметров имеют идентичные обозначения в обоих ПО, а некоторые незначительно отличаются (например, $AUC_{0 \rightarrow t}$ как AUC_{last} и т.п.).

Критерием соответствия служило относительное различие между значениями каждого ФК параметра, рассчитанного двумя системами, при котором максимальное отклонение не превышало 10^{-6} . Таким образом, во всех протестированных случаях расчёты PreKinetix и Phoenix WinNonlin показали полное совпадение результатов, подтверждающее корректность алгоритмической реализации.

Визуализация результатов сравнительного анализа

Для наглядной оценки точности совпадения результатов PreKinetix с референтным ПО мы воспользовались подходом, аналогичным описанному в работе [9]. Введена относительная ошибка определения i -го параметра (RE_i — Relative Error, %), рассчитываемой по формуле:

$$RE_i = \left(\frac{P_i - R_i}{R_i} \right) \times 100\%$$

где P_i — значение параметра, полученное тестируемым алгоритмом; а R_i — соответствующее значение, рассчитанное с помощью Phoenix WinNonlin.

Данный показатель позволяет количественно оценить точность разработанного алгоритма и выявить возможное систематическое смещение при расчёте того или иного фармакокинетического показателя. Отрицательные значения RE свидетельствуют о небольшом занижении результата PreKinetix относительно Phoenix, положительные — о завышении. Критерием приемлемости считалась относительная ошибка менее 0,0001% для большинства параметров.

¹⁶ Там же.

⁹ Microsoft. Microsoft Office. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.microsoft.com/en-us/download/details.aspx?id=49164>

¹⁰ Lixoft. PKanalix. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://pkanalix.lixoft.com/>

¹¹ Arel-Bundock V. Cefamandole // Rdatasets: A collection of datasets originally distributed with R and some of its packages. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://vincentarelbundock.github.io/Rdatasets/doc/nlme/Cefamandole.html>

¹² Arel-Bundock V. Indometh // Rdatasets: A collection of datasets originally distributed with R and some of its packages. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://vincentarelbundock.github.io/Rdatasets/doc/medicaldata/indometh.html>

¹³ Arel-Bundock V. Cefamandole // Rdatasets: A collection of datasets originally distributed with R and some of its packages. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://vincentarelbundock.github.io/Rdatasets/doc/nlme/Cefamandole.html>

¹⁴ Arel-Bundock V. Indometh // Rdatasets: A collection of datasets originally distributed with R and some of its packages.

¹⁵ Certara. Phoenix WinNonlin User Guide — Noncompartmental Analysis. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://onlinehelp.certara.com/phoenix/8.2/topics/nca.htm>

Визуализация фармакокинетических профилей

Помимо вычисления результатов, PreKinetix предоставляет удобные средства для визуализации ФК профилей. Пользовательский интерфейс приложения позволяет настраивать отображение графиков: изменять масштаб осей, шаг деления, расположение легенды и другие параметры.

Для построения графиков ФК профилей с помощью разработанного ПО были использованы данные субъекта № 271 препарата M2000¹⁷ (табл. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты программной реализации

Разработано веб-приложение PreKinetix, предназначенное для проведения НКА в рамках доклинических исследований и исследований I фазы клинических испытаний. Текущая версия поддерживает анализ ФК данных после однократного введения ЛС при трёх основных способах введения: внутривенном болюсном, внутривенной инфузии и внесосудистом введении, на основе измерений концентрации препарата в крови. Помимо расчёта стандартных параметров НКА, в системе реализованы алгоритмы для оценки и визуализации результатов исследований абсолютной и относительной биодоступности, распределения ЛС в органах и тканях лабораторных животных, проверки линейности дозирования и других задач ФК анализа.

Скрипты на Python с открытым исходным кодом доступны по адресу <https://github.com/FimaLab/prekinetix>.

Расчёт фармакокинетических параметров

Общие принципы и последовательность расчёта статистических показателей и ФК параметров в разработанном ПО базировались на алгоритмах коммерчески доступного валидированного ПО Phoenix WinNonlin (версия 8.3.4.295), которое считается «золотым стандартом» на международном рынке ФК анализа¹⁸. В частности, в PreKinetix реализованы стандартные методы вычисления AUC и AUMC. Существует несколько основных методов расчёта AUC/AUMC: метод линейной трапеции, лог-линейный метод трапеций, а также комбинированный метод, предполагающий линейную интерполяцию на этапе повышения концентрации и логарифмическую — на этапе снижения¹⁹ [3, 21]. В PreKinetix включены два наиболее востребованных подхода: линейный

трапецеидальный и комбинированный методы вычисления площади под кривой [21, 22].

Оценка терминальной константы элиминации (λ_z)

Терминальная константа элиминации λ_z (K_{el}) оценивается с помощью линейной регрессии на финальном участке ФК-профиля, соответствующего моноэкспоненциальному снижению концентрации [21]. В PreKinetix реализован автоматический алгоритм оценки λ_z согласно подходу, используемому в Phoenix WinNonlin. Автоматическая оценка K_{el} в Phoenix выполняется методом наилучшего соответствия, последовательно перебирая различные по размеру наборы точек на терминальном участке кривой. В нашем ПО данный алгоритм реализован следующим образом:

1. Выполняется линейная регрессия зависимости логарифма концентрации от времени, начиная с 3 последних положительных точек (с 2 точек для болюсной модели).
2. Постепенно увеличивается число точек, используемых в регрессии, до 4, 5 и т.д., исключая при каждом таком анализе данные до времени достижения C_{max} , саму точку C_{max} (для неболюсных моделей), а также точки с C_0 .
3. Для модели внутривенной инфузии дополнительно исключаются точки до момента окончания введения препарата, если C_{max} наблюдается раньше окончания инфузии.
4. Для каждой выполненной регрессии рассчитывается скорректированный коэффициент детерминации ($adjusted\ R^2$). Выбирается вариант с максимальным значением этого показателя. Если несколько вариантов дают близкие значения (разница $\leq 0,0001$), предпочтение отдаётся варианту с большим числом точек.
5. Минимальное количество точек для расчёта λ_z составляет 3 для неболюсных моделей и 2 для болюсного введения. Условием корректности результата является отрицательное значение углового коэффициента (т.е. отрицательный наклон регрессионной прямой)²⁰.

Коррекция начальной концентрации

Расчёт начальной концентрации C_0 проводится только для модели внутривенного болюсного введения. Начальная концентрация принимается равной первому наблюдаемому значению

¹⁷ Lixoft. PKanalix. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pkanalix.lixoft.com/>

¹⁸ Certara. Phoenix WinNonlin User Guide – Noncompartmental Analysis. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://onlinehelp.certara.com/phoenix/8.2/topics/nca.htm>

¹⁹ Там же.

²⁰ Там же.

концентрации, если оно измерено в момент введения препарата; в противном случае C_0 вычисляется путём обратной экстраполяции с помощью линейной регрессии. Этот показатель влияет на расчёт ряда ФК параметров (AUC и AUMC) в модели болюсного введения, поэтому пользователю предоставлена возможность при необходимости включать алгоритм обратной экстраполяции для корректного учёта C_0 в расчётах²¹.

Особенности расчёта при инфузионном введении

Для модели внутривенной инфузии необходимо учитывать время введения инфузии при расчёте некоторых параметров. Например, при расчёте среднего времени пребывания препарата в организме (MRT — mean residence time) длительность инфузии влияет на результат²² [23]. Значение времени инфузии вводится пользователем через соответствующее поле интерфейса, и оно используется программой при вычислении MRT и связанных параметров.

Разработанные алгоритмы расчётов статистических показателей и ФК параметров устойчиво обрабатывают нулевые значения концентраций, которые могут присутствовать в исходном массиве данных. Записи с отсутствующими значениями времени или концентрации автоматически исключаются из анализа²³. Это обеспечивает корректность результатов даже при наличии пропущенных или нулевых точек в фармакокинетическом профиле.

Статистические параметры

Вначале была проведена проверка правильности вычисления базовых статистических показателей. При сравнении значений статистических параметров, рассчитываемых PreKinetix, с соответствующими результатами Phoenix WinNonlin было показано, что различия составляли менее 10^{-6} . В таблице 3 приведены данные по ряду таких показателей на примере расчёта константы элиминации λ_z препаратов M2000²⁴, цефамандол, индометацин.

Как видно, оба программных продукта выдают идентичные значения для всех статистических параметров (число наблюдений, среднее, стандартное отклонение и др.).

Фармакокинетические параметры

Для оценки корректности расчёта ФК параметров в целом, а также проверки

отсутствия систематических отклонений была проведена серия сравнительных вычислений на различных наборах данных. В качестве иллюстрации в таблице 4 приведены результаты расчёта основных ФК параметров для некоторых из таких наборов данных (на примере препарата M2000, цефамандол и индометацин)²⁵.

В данном примере анализ проведён для модели внутривенного болюсного введения (однократная доза). Как и в случае статистических показателей, разница значений всех ФК параметров, рассчитанных PreKinetix, по сравнению с Phoenix WinNonlin составляет менее 10^{-6} .

Результаты сравнительного анализа ФК параметров были визуализированы с помощью расчёта относительной ошибки и построения соответствующих графиков. На рисунке 1 приведены графики относительной ошибки (RE_r , %) для основных рассчитываемых ФК параметров (по данным табл. 4).

Все обнаруженные расхождения между программами носили случайный характер и были крайне малы по величине (менее 0,0001% для большинства параметров). Это указывает на то, что разработанный инструмент не вносит систематических ошибок в расчёты и может воспроизводить результаты на уровне точности эталонного ПО. Результаты сравнения расчётов НКА с использованием способов внутривенного инфузионного введения и внутрисосудистого введения также были удовлетворительными.

Визуализация фармакокинетических профилей

На рисунках 2 и 3 показан пример графического отображения индивидуального ФК профиля в крови, построенного с помощью PreKinetix на примере препарата M2000: в линейных координатах (Рис. 2) и в полулогарифмических координатах (Рис. 3).

Такие графики генерируются автоматически и могут быть включены в отчёт .docx*, что облегчает представление данных и их интерпретацию.

Отметим, что все графические материалы, создаваемые программой, могут быть сохранены пользователем для последующего использования в отчётах или научных публикациях и способствует повышению наглядности результатов, а также удобству их анализа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Разработка и валидация программы PreKinetix были направлены на подтверждение ее эквивалентности общепринятым средствам НКА ФК данных. Phoenix WinNonlin (Phoenix 64,

²¹ Там же.

²² Там же.

²³ Там же.

²⁴ Lixoft. PKanalix. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://pkanalix.lixoft.com/>

²⁵ Там же.

версия 8.3.4.295) исторически является «золотым стандартом» для НКА и широко используется в научных и регуляторных целях. Расчёты PreKinetix для 3 экспериментальных препаратов (M2000, цефамандол, индометацин) показали практически полное совпадение с результатами, полученными с помощью Phoenix WinNonlin. Все основные фармакокинетические параметры — максимальная концентрация (C_{max}), время достижения максимума (T_{max}), площадь под кривой (AUC), период полувыведения ($T_{1/2}$), константа элиминации (λ_z) и др. — были идентичны при использовании обоих программных инструментов, с относительным расхождением менее 0,0001%. Так, например, для болюсного внутривенного введения M2000 PreKinetix и Phoenix выдают одинаковое отсутствие задержки времени на достижение C_{max} ($T_{max}=0$ ч) при высокой начальной концентрации ($C_{max} \approx 2950$ нг/мл), тогда как для внесосудистого введения индометацина

оба инструмента показывают ожидаемую задержку достижения пика ($T_{max} \approx 0,25$ ч) при сравнительно меньшем значении C_{max} ($\approx 1,5$ мкг/мл). Полное совпадение параметров на протяжении всего профиля (включая, например, $AUC_{0-t} = 4126,36$ для M2000, 3740,5 для цефамандола и 1,741 для индометацина; $T_{1/2} = 6,40, 56,04$ и 4,38 ч соответственно) указывает на корректность алгоритмов PreKinetix и отсутствие систематической погрешности при расчётах. Как видно на рисунке 1, графический анализ относительных ошибок не выявил систематического смещения, что подтверждает корректность реализованных в PreKinetix алгоритмов. Таким образом, PreKinetix обеспечивает точность вычислений на уровне эталонного ПО, что подтверждает успешную верификацию разработанного инструмента на примере различных по ФК свойствам ЛС.

Таблица 1 — Часть исходных данных препаратов M2000, цефамандол и индометацин с информацией о ID (субъекта), дозе, времени и концентрации

M2000				Цефамандол				Индометацин			
ID	Доза (мг)	Время (ч)	Концентрация (нг/мл)	ID	Доза (мг)	Время (мин)	Концентрация (мкг/мл)	ID	Доза (мг)	Время (ч)	Концентрация (мкг/мл)
271	100	0	2950	1	15	0	0	1	50	0	0
271	100	0,17	2164	1	15	10	127	1	50	0,25	1,5
271	100	0,25	1884	1	15	15	80	1	50	0,5	0,94
271	100	0,5	1366	1	15	20	47,4	1	50	0,75	0,78
271	100	1	844	1	15	30	39,9	1	50	1	0,48
271	100	1,5	625	1	15	45	24,8	1	50	1,25	0,37
271	100	2	478	1	15	60	17,9	1	50	2	0,19
271	100	4	256	1	15	75	11,7	1	50	3	0,12
271	100	6	147	1	15	90	10,9	1	50	4	0,11
271	100	8	88	1	15	120	5,7	1	50	5	0,08
271	100	10	58	1	15	150	2,55	1	50	6	0,07
271	100	12	48	1	15	180	1,84	1	50	8	0,05
271	100	16	26	1	15	240	1,5	—	—	—	—
271	100	24	13	1	15	300	0,7	—	—	—	—
—	—	—	—	1	15	360	0,34	—	—	—	—

Таблица 2 — Ключевые фармакокинетические параметры: соответствие обозначений в PreKinetix и Phoenix WinNonlin

PreKinetix	WinNonlin	Описание
C_{max}	C_{max}	Максимальная наблюдаемая концентрация
T_{max}	T_{max}	Время достижения C_{max}
AUC_{0-t}	AUC_{last}	Площадь под ФК кривой от времени дозирования до последней измеряемой концентрации (T_{last})
K_{el}	λ_{z}	Терминальная константа элиминации, оцениваемая по финальной части ФК-профиля
$T_{1/2}$	$HL_{\lambda_{z}}$	Период полураспада в терминальной фазе
Cl (Cl/F)	Cl_obs (Cl_F_obs)	Общий клиренс препарата
Vz (Vz/F)	Vz_obs (Vz_F_obs)	Объём распределения на терминальной фазе (для нестационарных данных)
$AUMC_{0-t}$	$AUMC_{last}$	Площадь под кривой концентрация×время до T_{last}
$MRT_{0 \rightarrow t}$	MRT_{last}	Среднее время пребывания препарата в организме до T_{last}
Vss	Vss_obs	Объём распределения в стационарном состоянии (при нестационарных данных)

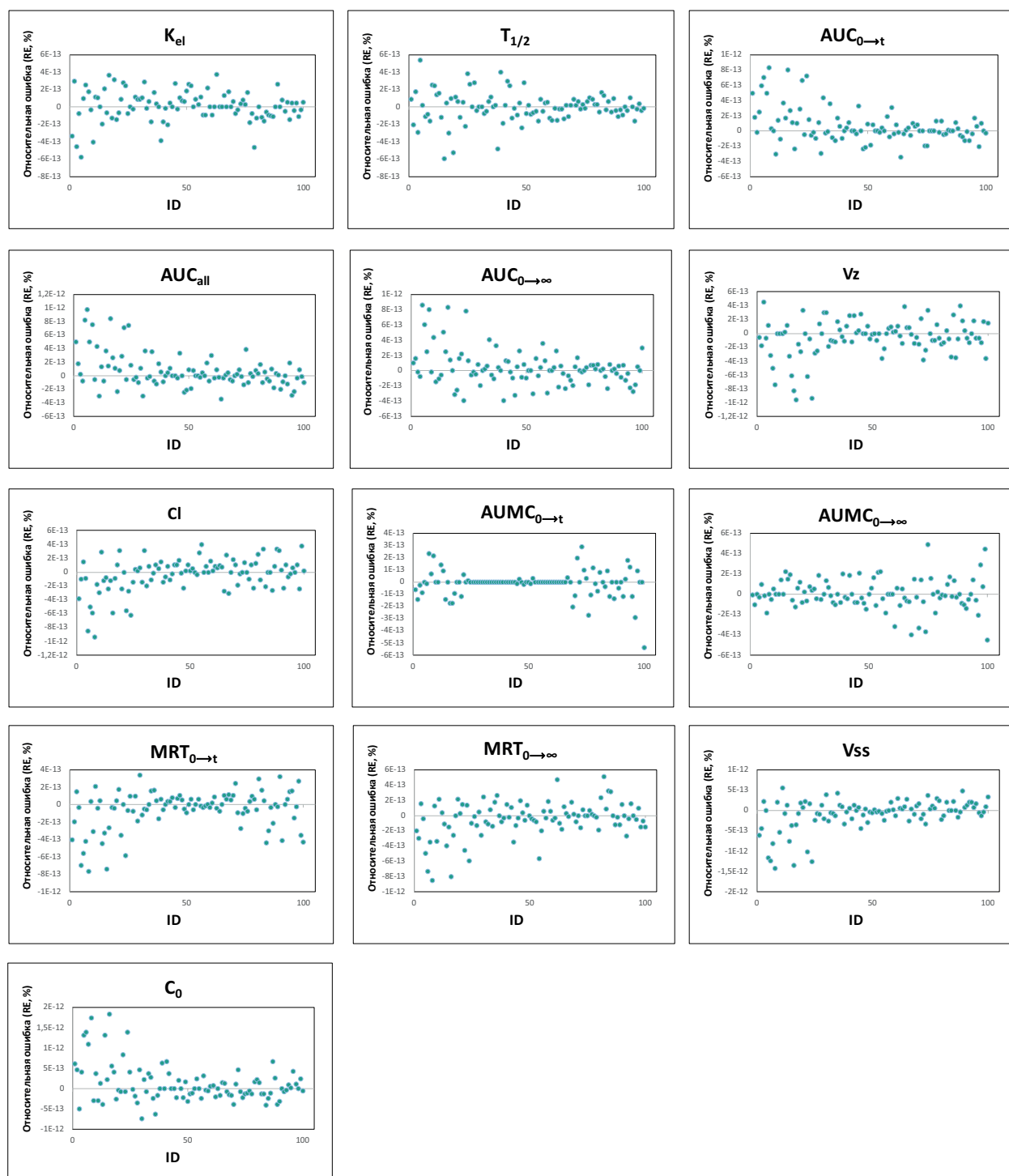


Рисунок 1 — Относительная ошибка (RE, %) для ряда ключевых фармакокинетических параметров, рассчитанных с помощью алгоритмов PreKinetix (модель внутривенного болюсного введения, однократная доза, линейный метод трапеций, без экстраполяции начальной концентрации) по сравнению с результатами Phoenix WinNonlin.

Таблица 3 — Сравнение результатов расчёта статистических параметров (на примере параметров M2000, цефамандол, индометацин)

Препарат	М2000	Цефамандол	Индометацин
Параметр	WinNonlin PreKinetic	WinNonlin PreKinetic	WinNonlin PreKinetic
N	12	12	6
NMiss	0	0	0
NObs	12	12	6
Mean	0,11888	0,011296	0,324034
SD	0,016801	0,00083	0,11021
SE	0,00485	0,000339	0,044993
Variance	0,000282	0,000001	0,012146
CVPercent	14,132647	7,34997	34,011658
Min	0,10525	0,01004	0,15832
Median	0,110571	0,011238	0,3279
Max	0,156808	0,012369	0,455445
Range	0,051558	0,002329	0,297125
MeanLog	-2,13801	-4,485572	-1,184033
SDLog	0,132149	0,074198	0,388093
GeometricMean	0,117889	0,01127	0,306042
GeometricSD	1,141278	1,07702	1,474167
GeometricCVPercent	13,272787	7,430046	40,31756
CI95PercentLower	0,081901	0,009162	0,040732
CI95PercentUpper	0,155858	0,01343	0,607337
CI95PercentLowerMean	0,108205	0,010425	0,208377
CI95PercentUpperMean	0,129555	0,012167	0,439692
CI95PercentLowerVar	0,000142	0	0,004733
CI95PercentUpperVar	0,000814	0,000004	0,073063
CI95PercentLower	0,088137	0,009313	0,112854
CI95PercentUpper	0,157686	0,013639	0,829936
CI95PercentLowerGEOMean	0,108395	0,010426	0,203658
CI95PercentUpperGEOMean	0,128215	0,012183	0,459897
P1	0,10525	0,01004	0,15832
P2.5	0,10525	0,01004	0,15832
P5	0,10525	0,01004	0,15832
P10	0,105356	0,01004	0,15832
P25	0,107117	0,010662	0,229141
P50	0,110571	0,011238	0,3279
P75	0,130099	0,012109	0,430281
P90	0,152636	0,012369	0,455445
P95	0,156808	0,012369	0,455445
P97.5	0,156808	0,012369	0,455445
P99	0,156808	0,012369	0,455445
IQR	0,022982	0,001448	0,20114

Таблица 4 — Сравнение результатов некомпартментного анализа для модели внутривенного болюсного введения (однократная доза, метод линейной трапеции, без экстраполяции начальной концентрации) на примере препаратов M2000, цефамандол и индометацин

Препарат	M2000		Цефамандол		Индометацин	
Параметр	WinNonlin	PreKinetix	WinNonlin	PreKinetix	WinNonlin	PreKinetix
N_Samples	14	14	15	15	12	12
Dose	100000000	100000000	15000	15000	50000	50000
Rsqr	0,984143	0,984143	0,999758	0,999758	0,997067	0,997067
Rsqr_adjusted	0,976215	0,976215	0,999516	0,999516	0,994133	0,994133
Corr_XY	-0,99204	-0,99204	-0,999879	-0,999879	-0,998532	-0,998532
No_points_lambda_z	4	4	3	3	3	3
K _{el}	0,108265	0,108265	0,012369	0,012369	0,15832	0,15832
Lambda_z_intercept	5,116786	5,116786	3,367347	3,367347	-1,724211	-1,724211
Lambda_z_lower	10	10	240	240	5	5
Lambda_z_upper	24	24	360	360	8	8
T _{1/2}	6,402296	6,402296	56,039261	56,039261	4,378127	4,378127
Span	2,186716	2,186716	2,141356	2,141356	0,685225	0,685225
T _{max}	0	0	10	10	0,25	0,25
C _{max}	2950	2950	127	127	1,5	1,5
C _{max} /D	0,00003	0,00003	0,008467	0,008467	0,00003	0,00003
C ₀	2950	2950	0	0	0	0
T _{last}	24	24	360	360	8	8
C _{last}	13	13	0,34	0,34	0,05	0,05
AUC _{0-t}	4126,36	4126,36	3740,5	3740,5	1,74125	1,74125
AUC _{0-t} /D	0,000041	0,000041	0,249367	0,249367	0,000035	0,000035
AUC _{all}	4126,36	4126,36	3740,5	3740,5	1,74125	1,74125
AUC _{0→∞}	4246,435284	4246,435284	3767,988172	3767,988172	2,057065	2,057065
AUC _{0→∞} /D	0,000042	0,000042	0,251199	0,251199	0,000041	0,000041
AUC_%Extrap	2,827673	2,827673	0,729519	0,729519	15,352703	15,352703
AUC_%Back_Ext	0	0	0	0	0	0
Vz	217513,271517	217513,271517	321,84641	321,84641	153527,034923	153527,034923
Cl	23549,163784	23549,163784	3,980904	3,980904	24306,47423	24306,47423
AUMC _{0-t}	14317,575	14317,575	190453,5	190453,5	3,27125	3,27125
AUMC _{0→∞}	18308,464419	18308,464419	202571,593629	202571,593629	7,792554	7,792554
AUMC_%Extrap	21,798057	21,798057	5,982129	5,982129	58,020826	58,020826
MRT _{0→t}	3,469783	3,469783	50,916589	50,916589	1,878679	1,878679
MRT _{0→∞}	4,31149	4,31149	53,761207	53,761207	3,78819	3,78819
Vss	101531,990574	101531,990574	214,018217	214,018217	92077,554608	92077,554608

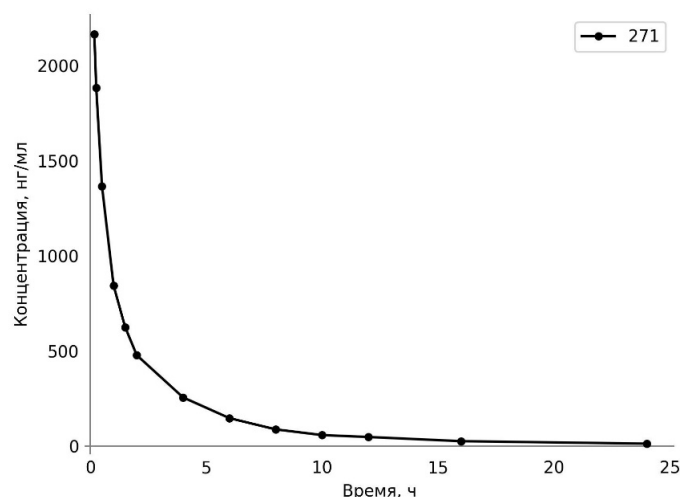


Рисунок 2 — График индивидуального фармакокинетического профиля в крови (в линейном масштабе), после внутривенного болюсного введения препарата M2000.

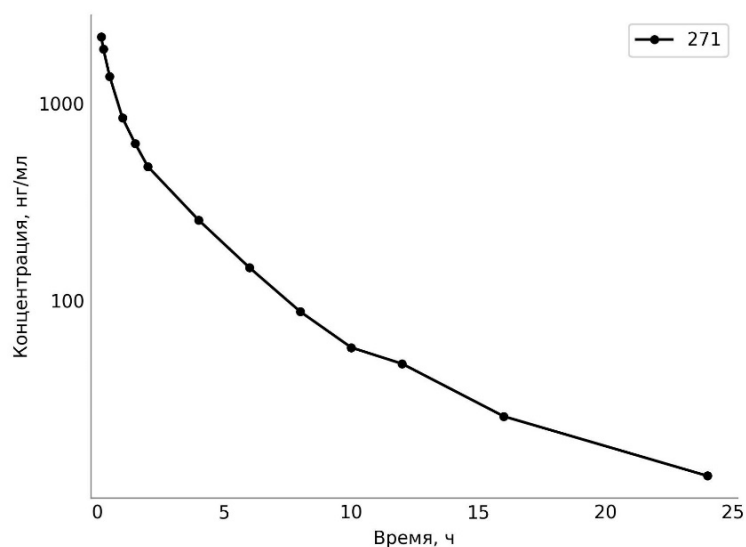


Рисунок 3 — График индивидуального фармакокинетического профиля в крови (в полулогарифмическом масштабе) после внутривенного болюсного введения препарата M2000.

Полученные результаты согласуются с аналогичными публикациями последних лет, посвящёнными валидации различных инструментов НКА. Например, в недавнем исследовании, проведённом Y. Zang и соавт. (2010) была представлена надстройка PKSolver для Microsoft Excel, результаты расчёта ключевых ФК параметров которой показали удовлетворительную степень соответствия результатам Phoenix WinNonlin [2]. В работе H. Kim и соавт. (2018) проведено сопоставление расчётов между Phoenix и R-пакетом NonCompart, лежащим в основе онлайн-инструмента PKWeb, что также подтвердило идентичность выходных параметров [1]. Кроме того, в недавней статье U. Kuang и соавт. (2024) представлена облачная платформа CPhaMAS, рассчитанная на анализ ФК данных, включая НКА и биоэквивалентность; авторы показали, что расчёты CPhaMAS находятся в тесном соответствии с результатами Phoenix WinNonlin при моделировании и анализе параметров *in vivo* [9]. Совокупность этих независимых валидаций подтверждает, что при использовании одинаковых алгоритмических подходов различные программные средства НКА дают практически неотличимые результаты.

Следует отметить, что фундаментальные алгоритмы расчёта ФК параметров, реализованные в PreKinetix, соответствуют принятым в отрасли подходам, аналогичным Phoenix WinNonlin. В частности, площадь под кривой (AUC) рассчитывается методом трапеции, при необходимости в комбинированном режиме — с линейной интерполяцией на этапе возрастания концентрации и логарифмической на этапе снижения. Оценка константы элиминации λ_z и связанного $T_{1/2}$ в PreKinetix производится путём автоматического выбора точек терминальной фазы на основе

максимизации коэффициента детерминации R^2 (как правило, по последним последовательным точкам с убывающей концентрацией), что аналогично встроенному алгоритму Phoenix WinNonlin. В наших расчётах все программы (PreKinetix, Phoenix и др.) показали одинаковые значения $T_{1/2}$ при высоком статистическом качестве аппроксимации терминального участка, что подтверждает эквивалентность методов. Что касается пропущенных точек или концентраций ниже порога количественного определения, PreKinetix обрабатывает их согласно общепринятой практике: такие значения исключаются из расчёта AUC (т.е. не вносят вклад в площадь под кривой) или при необходимости заменяются условными нулями — аналогично настройкам по умолчанию в Phoenix WinNonlin. Таким образом, выбор алгоритмов интегрирования профиля «концентрация–время» и оценки λ_z в PreKinetix согласуется с подходами, реализованными в признанных инструментах НКА, что обеспечивает сопоставимость результатов даже в нестандартных случаях.

В многочисленных исследованиях Phoenix WinNonlin используется как надёжный инструмент для выполнения НКА расчетов на данных *in vivo*. Так, в анализе ФК моноклонального антитела WBP216 авторы сообщают, что все ФК параметры были рассчитаны с помощью Phoenix WinNonlin и использованы при установлении дозы и оценке экспозиции [24]. Использование Phoenix на данных ранних фаз клинических испытаний подтверждает его практическое значение и соответствие регуляторным стандартам. Кроме того, ряд других публикаций описывает применение Phoenix для НКА при анализе влияния пищи на ФК различных ЛС [25].

Таким образом, использование Phoenix WinNonlin в настоящем исследовании в качестве эталона для сопоставления результатов, полученных с помощью PreKinetix, методологически оправдано и согласуется с международной практикой валидации фармакокинетического ПО.

С практической точки зрения, PreKinetix объединяет в себе ряд преимуществ. Во-первых, приложение имеет интуитивно понятный веб-интерфейс, что выгодно отличает его от некоторых существующих свободно распространяемых решений (например, R-пакетов без GUI) и облегчает его применение широким кругом пользователей. Во-вторых, в программу интегрирован полный цикл анализа ФК данных — от загрузки и статистической обработки сырых данных до расчёта ФК параметров и визуализации профилей. Результаты автоматически оформляются в виде удобочитаемых отчётов (Excel-таблицы и Word-документы с графиками), что сокращает трудозатраты исследователя на оформление данных. Наконец, PreKinetix базируется на открытых технологиях (Python, Streamlit и др.), что обеспечивает гибкость в доработке и расширении функциональных возможностей в будущем. В то же время, существующие на сегодняшний день аналоги ПО PreKinetix использующие схожую методологию расчётов ФК все же обладают рядом недостатков.

Сравнение PreKinetix с другими доступными решениями показывает, что наше приложение успешно преодолевает ряд ограничений, присущих им. В отличие от инструментов без графического интерфейса [1], наше веб-приложение обеспечивает интерактивность и наглядность. По набору реализованных моделей и параметров PreKinetix находится на уровне современных коммерческих пакетов (Phoenix, PKanalix и др.), при этом является более доступным. Таким образом, PreKinetix может быть использован в качестве надёжной альтернативы коммерческому ПО для задач НКА в доклинических исследованиях, а также закрывает существенный пробел на рынке программных средств для фармакокинетического анализа в России и может способствовать укреплению технологического суверенитета в данной области.

Ограничения исследования

К ограничениям данного исследования можно отнести ориентированность текущей версии PreKinetix преимущественно на анализ ФК данных при однократном введении ЛС. Поддержка многократного дозирования, а также возможность проведения популяционного ФК анализа пока не реализованы. Кроме того, валидация алгоритмов проводилась в основном на литературных и локальных экспериментальных данных, без привлечения внешних независимых центров, что может потребовать дополнительного

подтверждения воспроизводимости в условиях мультицентровых исследований. Также на момент подготовки статьи приложение не проходило официальную сертификацию или регистрацию как программное средство для использования в условиях, регулируемых стандартами надлежащей лабораторной практики (GLP). Визуализация и экспорт графиков реализованы с ограниченной гибкостью, что может потребовать доработки при использовании в сложных отчётных форматах.

Дальнейшие перспективы

Современные исследования демонстрируют растущий интерес к гибридным подходам, сочетающим традиционный НКА и методы машинного обучения. Так, в работе J.N. Hughes и соавт. (2024) [26] было показано, что МАР-байесовские методы могут существенно повысить точность дозирования бусульфана по сравнению с классическим НКА, несмотря на близкие значения AUC. Кроме того, модель Deep-NCA [3], основанная на алгоритмах глубокого обучения, продемонстрировала улучшение точности предсказаний C_{max} и AUC по сравнению с классическими методами.

Это подчёркивает перспективность расширения PreKinetix в будущем при добавлении модулей машинного обучения для повышения точности алгоритмов и адаптации к большим и сложным данным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе работы создано и протестировано новое веб-приложение PreKinetix для проведения статистического и НКА ФК данных. Программа поддерживает основные виды экспериментов доклинической ФК (болюсное внутривенное введение, внутривенная инфузия, внесосудистое введение однократной дозы) и рассчитывает широкий спектр ФК параметров, полностью соответствующий международным стандартам. Результаты сравнительного анализа показали, что PreKinetix обеспечивает высокую точность расчётов, не уступая в этом отношении признанному коммерческому ПО Phoenix WinNonlin. Внедрение PreKinetix в практику позволит российским исследовательским организациям сократить временные и финансовые затраты на анализ ФК данных, автоматизировать рутинные вычисления и визуализировать результаты с высоким качеством. Таким образом, PreKinetix представляет собой эффективный и доступный инструмент, который обладает большим потенциалом применения в доклинических и клинических ФК исследованиях, а также в образовательном процессе для подготовки специалистов в области биофармацевтического анализа.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания № Государственной регистрации 124031100079-6, Тема НИОКР (ПНИЭР): «Разработка цифровых моделей прогнозирования органотоксичности лекарственных средств на основе данных метаболомного анализа с использованием альтернативной биологической модели».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

П.М. Резванов – разработка программного обеспечения, статистическая обработка полученных результатов, подготовка предварительного варианта рукописи; Н.Е. Москалева – проведение экспериментальной части работы, статистическая обработка полученных результатов; К.М. Шестакова – создание архитектуры программного обеспечения, статистическая обработка полученных результатов; В.В. Тарасов – анализ результатов работы с их интерпретацией и выводами, утверждение окончательного варианта рукописи; Е.А. Смолярчук – анализ литературных данных по теме исследования и анализ результатов, полученных в работе; Кудлай Д.А. – анализ результатов работы с их интерпретацией и выводами, утверждение окончательного варианта рукописи; С.А. Апполонова – разработка концепции исследования, утверждение окончательного варианта рукописи. 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

1. Kim H., Han S., Cho Y.S., Yoon S.K., Bae K.S. Development of R packages: 'NonCompart' and 'ncar' for noncompartmental analysis (NCA) // *Transl Clin Pharmacol.* – 2018. – Vol. 26, No. 1. – P. 10-1. DOI: 10.12793/tcp.2018.26.1.10. Erratum in: *Transl Clin Pharmacol.* – 2018. – Vol. 26, No. 3. – P. 141. DOI: 10.12793/tcp.2018.26.3.141
2. Zhang Y., Huo M., Zhou J., Xie S. PKSolver: An add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis in Microsoft Excel. *Comput Methods Programs Biomed* // 2010. – Vol. 99, No. 3. – P. 306–314. DOI: 10.1016/j.cmpb.2010.01.007
3. Liu G., Brooks L., Canty J., Lu D., Jin J.Y., Lu J. Deep-NCA: A deep learning methodology for performing noncompartmental analysis of pharmacokinetic data // *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* – 2024. – Vol. 13, No. 5. – P. 870–879. DOI: 10.1002/psp4.13124
4. Benet L.Z. Benet L. Z. and Galeazzi R L: noncompartmental determination of the steady-state volume of distribution, *J Pharm Sci* 68, 1071-1074, 1979--the backstory // *AAPS J.* – 2012. – Vol. 14, No. 2. – P. 164–167. DOI: 10.1208/s12248-012-9326-9
5. Yu Y.P., Yan X.Y., Yao C., Xia J.L. Bioequivalence Assessment of Topical Ophthalmic Drugs Using Sparse Sampling Pharmacokinetics Data // *Biomed Environ Sci.* – 2019. – Vol. 32, No. 10. – P. 788–792. DOI: 10.3967/bes2019.099
6. Rajput A.J., Aldibani H.K.A., Rostami-Hodjegan A. In-depth analysis of patterns in selection of different physiologically based pharmacokinetic modeling tools: Part I – Applications and rationale behind the use of open source-code software // *Biopharm Drug Dispos.* – 2023. – Vol. 44, No. 3. – P. 274–285. DOI: 10.1002/bdd.2357
7. Aldibani H.K.A., Rajput A.J., Rostami-Hodjegan A. In-depth analysis of patterns in selection of different physiologically-based pharmacokinetic modeling tools: Part II – Assessment of model reusability and comparison between open and non-open source-code software // *Biopharm Drug Dispos.* – 2023. – Vol. 44, No. 4. – P. 292–300. DOI: 10.1002/bdd.2360
8. Dong Z., Fan X., Fan W., Chang H., Xu Yi., Li T., Su M. Pkweb: An online application for pharmacokinetic data analysis // *Environmental Technology & Innovation.* – 2020. – Vol. 19. – P. 100838. DOI: 10.1016/j.eti.2020.100838
9. Kuang Y., Cao D., Zuo Y., Yuan J., Lu F., Zou Y., Wang H., Jiang D., Pei Q., Yang G. CPhaMAS: An online platform for pharmacokinetic data analysis based on optimized parameter fitting algorithm // *Computer Methods and Programs in Biomedicine.* – 2024. – Vol. 248. – P. 108137. DOI: 10.1016/j.cmpb.2024.108137
10. Хай Н.Ф. Анализ данных на Python с применением Pandas и Matplotlib // *Экономика и управление: проблемы, решения.* – 2024. – Т. 8, № 12. – С. 91–97. DOI: 10.36871/ek.up.p.r.2024.12.08.011
11. Тайырбекова Р., Кочконбаева Б.О., Калбаева Д.И. Анализ данных с использованием языка программирования Python // *Бюллетень науки и практики.* – 2025. – Т. 11, № 5. – С. 139-144. DOI: 10.33619/2414-2948/114/20
12. Kumar A., Sharma P.K., Tyagi M.K. The High Demanding Programming Language for Data Science-Python // *International Journal of Scientific Research in Engineering and Management.* – 2024. – Vol. 8, No. 6. – P. 1–6. DOI: 10.55041/IJSREM34913
13. McKinney W. Data Structures for Statistical Computing in Python // *Proc. of the 9th Python in science conf. (SCIPY 2010).* – 2010. – P. 56–61. DOI: 10.25080/Majora-92bf1922-00a
14. Harris C.R., Millman K.J., van der Walt S.J., Gommers R., Virtanen P., Cournapeau D., Wieser E., Taylor J., Berg S., Smith N.J., Kern R., Picus M., Hoyer S., van Kerkwijk M.H., Brett M., Haldane A., Del Rio J.F., Wiebe M., Peterson P., Gérard-Marchant P., Sheppard K., Reddy T., Weckesser W., Abbasi H., Gohlke C., Oliphant T.E. Array programming with NumPy // *Nature.* – 2020. – Vol. 585, No. 7825. – P. 357–362. DOI: 10.1038/s41586-020-2649-2
15. Hunter J.D. Matplotlib: A 2D Graphics Environment // *Computing in Science & Engineering.* – 2007. – Vol. 9, No. 3. – P. 90–95. DOI: 10.1109/MCSE.2007.55
16. Waskom M.L. Seaborn: statistical data visualization // *Journal of Open Source Software.* – 2021. – Vol. 6, No. 60. – P. 3021. DOI: 10.21105/joss.03021
17. Virtanen P., Gommers R., Oliphant T.E., Haberland M., Reddy T., Cournapeau D., Burovski E., Peterson P., Weckesser W., Bright J., van der Walt S.J., Brett M., Wilson J., Millman K.J., Mayorov N., Nelson A.R.J., Jones E., Kern R., Larson E., Carey C.J., Polat İ., Feng Y., Moore E.W., VanderPlas J., Laxalde D., Perktold J., Cimrman R., Henriksen I., Quintero E.A., Harris C.R., Archibald A.M.,

- Ribeiro A.H., Pedregosa F., van Mulbregt P. SciPy 1.0 Contributors. SciPy 1.0: fundamental algorithms for scientific computing in Python // *Nat Methods*. – 2020. – Vol. 17, No. 3. – P. 261–272. DOI: 10.1038/s41592-019-0686-2 Erratum in: *Nat Methods*. – 2020. – Vol. 17, No. 3. – P. 352. DOI: 10.1038/s41592-020-0772-5
18. Pedregosa F., Varoquaux G., Gramfort A., Michel V., Thirion B., Grisel O., Blondel M., Prettenhofer P., Weiss R., Dubourg V., Vanderplas J., Passos A., Cournapeau D., Brucher M., Perrot M., Duchesnay É. Scikit-learn: Machine Learning in Python // *J Mach Learn Res*. – 2011. – Vol. 12, No. 85. – P. 2825–2830.
 19. Seabold S., Perktold J. Statsmodels: Econometric and Statistical Modeling with Python // *Proc. of the 9th Python in science conf. (SCIPY 2010)*. – 2010. – P. 92–96. DOI: 10.25080/Majors-92bf1922-011
 20. Hagberg A.A., Schult D.A., Swart P.J. Exploring network structure, dynamics, and function using NetworkX // *Proceedings of the 7th Python in Science Conference (SciPy 2008)*. – 2008. – P. 11–16. DOI: 10.25080/TCWV9851
 21. Платова А.И. Популяционный фармакокинетический анализ в программе Lixoft Monolix // *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. – 2021. – №. 3. – С. 36–51. DOI: 10.37489/2587-7836-2021-3-36-51
 22. Арчакова О.А., Багаева Н.С., Комаров Т.Н., Порог А.В., Щелгачева Д.С., Суворова А.В., Карнакова П.К., Карпова П.А., Шохин И.Е. Изучение фармакокинетики пролонгированного антиаритмического препарата лаппаконитина гидробромида (Аллафорте®, АО «Фармцентр ВИЛАР», Россия) // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 140–147. DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-1-140-147
 23. Yamaoka K., Nakagawa T., Uno T. Statistical moments in pharmacokinetics // *J Pharmacokinetic Biopharm*. – 1978. – Vol. 6, No. 6. – P. 547–558. DOI: 10.1007/BF01062109
 24. Leng X., Tang X., Hu P., Guan X., Li Q., Huang C., Zhang Q., Chen R., Zeng X. Safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and efficacy of WBP216, a novel IL-6 monoclonal antibody, in patients with rheumatoid arthritis: A phase Ia randomized placebo-controlled study // *Front Immunol*. – 2023. – Vol. 13. – P. 1110992. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1110992
 25. Cheng Y., Lin B.J., Guo J.H., Huang B.L., Fang L.P., Que W.C., Liu M.B., Chen X.F., Qiu H.Q. The Effect Of Food On The Pharmacokinetic Properties And Bioequivalence Of Two Formulations Of Levocetirizine Dihydrochloride In Healthy Chinese Volunteers // *Drug Des Devel Ther*. – 2019. – Vol. 13. – P. 3625–3634. DOI: 10.2147/DDDT.S215316 Erratum in: *Drug Des Devel Ther*. – 2019. – Vol. 13. – P. 3835. DOI: 10.2147/DDDT.S236661
 26. Hughes J.H., Long-Boyle J., Keizer R.J. Maximum a posteriori Bayesian methods out-perform non-compartmental analysis for busulfan precision dosing // *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*. – 2024. – Vol. 51, No. 3. – P. 279–288. DOI: 10.1007/s10928-024-09915-w

АВТОРЫ

Резванов Павел Марсельевич — аспирант, младший научный сотрудник лаборатории биоинформатики и фармакологического моделирования Центра биофармацевтического анализа и метаболомных исследований, Институт трансляционной медицины и биотехнологии, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). ORCID ID: 0009-0006-8806-6902. E-mail: rezvanov_p_m@staff.sechenov.ru

Москалева Наталья Евгеньевна — кандидат биологических наук, заместитель руководителя Центра биофармацевтического анализа и метаболомных исследований, Институт трансляционной медицины и биотехнологии, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). ORCID ID: 0000-0002-7309-8913. E-mail: moskaleva_n_e@staff.sechenov.ru

Шестакова Ксения Михайловна — кандидат фармацевтических наук, заведующая лабораторией биоинформатики и фармакологического моделирования Центра биофармацевтического анализа и метаболомных исследований, Институт трансляционной медицины и биотехнологии, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). ORCID ID: 0000-0001-6554-3936. E-mail: shestakova_k_m@staff.sechenov.ru

Тарасов Вадим Владимирович — доктор фармацевтических наук, доцент по специальности «Фармакология, клиническая фармакология», директор Института трансляционной медицины и биотехнологии, проректор по научно-

технологическому развитию ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). ORCID ID: 0000-0002-9394-7994. E-mail: tarasov_v_v_2@staff.sechenov.ru

Смолярчук Елена Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии Института Фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-2615-7167. E-mail: smolyarchuk_e_a@staff.sechenov.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич — доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор кафедры фармакологии Института Фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); заместитель декана по научно-технологическому развитию факультета биоинженерии и биоинформатики, старший научный сотрудник факультета биоинженерии и биоинформатики МГУ им. М.В. Ломоносова; ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71 ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. ORCID ID: 0000-0003-1878-4467. E-mail: kudlay_d_a@staff.sechenov.ru

Апполонова Светлана Александровна — кандидат химических наук, руководитель Центра биофармацевтического анализа и метаболомных исследований, Институт трансляционной медицины и биотехнологии, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). ORCID ID: 0000-0002-9032-1558. E-mail: appolonova_s_a@staff.sechenov.ru

УДК 615.453.6:004.413.4



Оценка возможных рисков на этапе фармацевтической разработки мини-таблеток

Я.С. Новиков, С.Н. Егорова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

E-mail: svetlana.egorova@kazangmu.ru

Получена 04.08.2024

После рецензирования 26.06.2025

Принята к печати 15.07.2025

Производство мини-таблеток (МТ) значительно отличается от выпуска таблеток обычного размера и сопряжено с определёнными рисками. В статье проведён анализ научных публикаций на тему разработки и производства МТ, и на основе полученных данных оценены связанные с этим риски.

Цель. Провести оценку рисков при фармацевтической разработке МТ.

Материалы и методы. В качестве материалов исследования за основу были взяты руководства по фармацевтической разработке ICHQ8 и управлению рисками для качества ICHQ9, рекомендации Государственной фармакопеи РФ XV издания, научные публикации по фармацевтической разработке и производству МТ. Исследование проводили методом РНА (предварительного анализа опасностей). В качестве критических показателей качества (КПК) МТ были рассмотрены: распадаемость, растворение, однородность дозирования, однородность массы, прочность на раздавливание, истираемость. Идентификация опасностей проводилась методом построения диаграммы Исикавы. Анализ рисков проводился на основании данных научных публикаций на тему разработки и производства МТ. Поиск статей осуществлялся за период с 1990 по 2024 год в базах данных ScienceDirect, PubMed, Академия Google и eLibrary.ru. На основании сведений, представленных в этих статьях, и логическим методом были определены вероятность возникновения и тяжесть (последствия) рисков. Оценивание рисков проводилось с использованием матрицы рисков.

Результаты. Среди параметров технологического процесса производства МТ представляют опасность стадии прессования и смешивания. Прессование связано с высоким риском для следующих КПК: растворение, однородность дозирования, однородность массы и прочность МТ на раздавливание. Смешивание критически важно для обеспечения однородности дозирования. Параметры активной фармацевтической субстанции (АФС), такие как размер и форма частиц, существенно влияют на растворение. Кроме того, прессуемость и сыпучесть АФС являются рискообразующими факторами для обеспечения однородности дозирования и массы МТ. Огромное значение при разработке МТ имеет выбор вспомогательных веществ (ВВ). Наибольший риск воздействия на изучаемые КПК представляет тип и содержание наполнителя. Нерациональный выбор дезинтегранта и антифрикционного ВВ может привести к нарушению распадаемости и растворения МТ.

Заключение. В результате оценки рисков были идентифицированы опасности, проанализированы и оценены ключевые риски, связанные с фармацевтической разработкой МТ. Особое внимание было уделено основным группам опасностей — влиянию свойств АФС, ВВ и параметрам производственного процесса на КПК МТ. Выявлено, что при разработке МТ особый риск представляет форма и размер частиц АФС, прессуемость и сыпучесть порошковой смеси, тип и содержание наполнителя и дезинтегранта, а также такие параметры технологического процесса, как прессование и смешивание.

Ключевые слова: мини-таблетки; оценивание рисков; качество через дизайн; лекарственные формы для детей

Список сокращений: ЛФ — лекарственная форма; ЛП — лекарственный препарат; ВВ — вспомогательное вещество; МТ — мини-таблетка; РНА — предварительный анализ рисков (Preliminary Hazard Analysis); КПК — критический показатель качества; АФС — активная фармацевтическая субстанция.

Для цитирования: Я.С. Новиков, С.Н. Егорова. Оценка возможных рисков на этапе фармацевтической разработки мини-таблеток. *Фармация и фармакология*. 2025;13(4):260–269. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-4-260-269

© Я.С. Новиков, С.Н. Егорова, 2025

For citation: Ya.S. Novikov, S.N. Egorova. Assessment of potential risks at the pharmaceutical development stage of minitabets. *Pharmacy & Pharmacology*. 2025;13(4):260–269. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-4-260-269

Assessment of potential risks at the pharmaceutical development stage of minitablets

Ya.S. Novikov, S.N. Egorova

Kazan State Medical University,
49, Butlerova str., Kazan, Russia, 420012

E-mail: svetlana.egorova@kazangmu.ru

Received 04 Aug 2024

After peer review 26 June 2025

Accepted 15 July 2025

The production of mini tablets (MTs) differs significantly from the production of regular-sized tablets and involves certain risks. The article analyzes scientific publications on the topic of MTs development and production, and based on the data obtained, assesses the risks associated with it.

The aim: To conduct a risk assessment during the pharmaceutical development of MTs.

Materials and methods. The research materials were based on the ICHQ8 guidelines for pharmaceutical development and ICHQ9 guidelines for quality risk management, State Pharmacopoeia of the Russian Federation XV edition, scientific publications on the pharmaceutical development and production of MTs. The study was conducted using the PHA (preliminary hazard analysis) method. The following were considered as critical quality attributes (CQAs) of MTs: disintegration, dissolution, uniformity of dosage units, uniformity of mass, crushing strength, and friability. Hazards were identified using the Ishikawa diagram method. Risk analysis was performed based on data from scientific publications on the development and production of MTs. Articles were searched for between 1990 and 2024 in the ScienceDirect, PubMed, Google Scholar, and eLibrary.ru databases. Based on the information presented in these articles and using a logical method, the probability of occurrence and severity (consequences) of the risks were determined. Risk assessment was carried out using a risk matrix.

Results. Among the parameters of the MTs production process, the compression and mixing stages pose a danger. The compression is associated with a high risk for the following CQAs: dissolution, uniformity of dosage units, uniformity of mass, and crushing strength. Mixing is critical to ensuring dosage uniformity. Parameters of the active pharmaceutical ingredient (API), such as particle size and shape, significantly affect dissolution. In addition, the compressibility and flowability of the API are risk factors for ensuring the uniformity of dosage and MTs mass. The choice of excipients (EPs) is of great importance in the development of MTs. The type and content of the filler are of the greatest risk to the studied MTs. An irrational choice of disintegrant and anti-friction EPs can lead to impaired disintegration and dissolution of MTs.

Conclusion. As a result of the risk assessment, hazards were identified, and key risks associated with the pharmaceutical development of MTs were analyzed and evaluated. Particular attention was paid to the main groups of hazards — the influence of the properties of API, EPs, and production process parameters on MTs CQAs. It was found that during the development of MTs, the shape and size of the API particles, the compressibility and flowability of the powder mixture, the type and content of the filler and disintegrant, as well as such technological process parameters as pressing and mixing, pose a particular risk.

Keywords: mini-tablets, risk assessment, quality by design, dosage forms for children.

Abbreviations: DF — dosage form; EP — excipient; SPh XV — State Pharmacopoeia of the Russian Federation XV edition; MT — mini-tablet; PHA — Preliminary Hazard Analysis; CQA — critical quality attribute; API — active pharmaceutical ingredient.

ВВЕДЕНИЕ

Недостаток специальных лекарственных форм (ЛФ) с уменьшенной дозировкой для детей является важной проблемой современной педиатрической фармакотерапии. В значительной степени лекарственные препараты (ЛП), разработанные исключительно для взрослых, используются в педиатрии вне утверждённых инструкцией показаний (off-label) [1]. Например, для лечения сердечной недостаточности у детей применяются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл), блокаторы рецепторов ангиотензина II (лозартан, валсартан), β -адреноблокаторы (карведилол), диуретики (спиронолактон, гидрохлортиазид, фуросемид), сердечные гликозиды (дигоксин) и др. [2]. Зачастую на фармацевтическом рынке отсутствуют специально разработанные

ЛФ для детей данных препаратов, что вынуждает использовать ЛП, предназначенные для взрослых. Такой подход влечёт за собой повышенные риски, связанные с отсутствием достоверных данных о безопасности и эффективности препаратов для детского организма [3].

В контексте текущих проблем педиатрической фармакотерапии актуальной является задача разработки новых ЛФ для детей. Однако процесс создания специализированных ЛП для детей сопряжён с определёнными трудностями. Твёрдые ЛФ, включая таблетки и капсулы, могут вызвать у детей проблемы при глотании, что негативно сказывается на соблюдении предписанного курса лечения. Жидкие ЛФ, такие как растворы и суспензии, являются более предпочтительными, но и они не лишены недостатков: низкие сроки годности, риск микробного загрязнения, наличие

неиндифферентных вспомогательных веществ (ВВ), а также неточность дозирования [4, 5].

Перспективной ЛФ для детей являются мини-таблетки (МТ). Количество публикаций на тему разработки МТ значительно выросло за последнее время [6]. При этом огромный интерес вызывают ородиспергируемые МТ, сочетающие в себе преимущества жидких ЛФ и обычных таблеток [7]. Согласно P. Lennartz и J.B. Mielck МТ — это таблетки диаметром 2–3 мм или менее [8]. МТ обладают рядом преимуществ: лёгкость проглатывания, возможность гибкого дозирования, обеспечение точности дозирования, высокая стабильность по сравнению с жидкими ЛФ [9]. В отличие от пеллетов МТ имеют постоянную форму и размеры, гладкую поверхность, низкую степень пористости и высокую механическую прочность, что в совокупности облегчает нанесение покрытия на МТ [10].

МТ являются подходящей ЛФ для детей разного возраста. V. Klingmann и соавт. изучали приемлемость МТ без оболочки у новорождённых. В исследовании участвовал 151 ребенок, средний возраст 4,07 сут. Участники исследования получали МТ-плацебо диаметром 2 мм и массой 7 мг. В результате 82,2% детей полностью проглотили МТ, ни у одного из новорождённых не возникало тяжёлых осложнений в виде аспирации [11]. В рамках другого исследования, проведённого также V. Klingmann и соавт., было изучено воздействие МТ-плацебо с оболочкой и без оболочки на детей в возрасте от 6 мес до 5 лет. МТ помещали на язык ребенка, после чего ему предлагалось проглотить их, запивая выбранным напитком (не более 3 глотков). В исследовании приняли участие 306 детей. Ни один ребенок не столкнулся с проблемами аспирации в результате приема МТ без оболочки. Зарегистрированы лишь два случая кашля после приёма МТ с оболочкой среди детей в возрасте от 0,5 до 1 года, однако эти случаи не имели клинической значимости [12].

В соответствии с руководством ICH Q8¹, одним из этапов фармацевтической разработки является оценка рисков. Оценка рисков — это ценный научный процесс, используемый в управлении рисками для качества с целью выявления показателей материалов и параметров процесса, потенциально влияющих на критические показатели качества (КПК) препарата. Оценка рисков, как правило, проводится на раннем этапе процесса фармацевтической разработки и повторяется по мере поступления больших сведений и получения больших знаний². В то же время в соответствии с руководством по управлению рисками для качества ICH Q9 оценка рисков заключается в идентификации опасностей, анализе и оценивании рисков³. В процессе фармацевтической разработки

МТ проведение оценки рисков является критически важным этапом для обеспечения высокого качества конечного продукта. Оценка рисков необходима для идентификации всех потенциальных элементов с повышенным уровнем риска и их последующего детального изучения в рамках планирования экспериментальных исследований.

ЦЕЛЬ. Оценка возможных рисков на этапе фармацевтической разработки МТ для детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве материалов исследования за основу были взяты руководства по фармацевтической разработке ICH Q8⁴ и управлению рисками для качества ICH Q9⁵, рекомендации Государственной фармакопеи РФ XV издания (ГФ XV)⁶, научные публикации по фармацевтической разработке и производству МТ.

В качестве КПК МТ были рассмотрены: распадаемость, растворение, однородность дозирования, однородность массы, прочность на раздавливание, истираемость.

Идентификация опасностей

На первом этапе оценки рисков методом РНА (предварительного анализа опасностей)⁷ проводили идентификацию опасностей — систематизированное использование сведений для выявления опасностей, относящихся к вопросу касательно риска или описанию проблемы [13, 14]. Для оценки причинно-следственных связей использовали диаграмму Исикавы («рыбьи кости»). Она представляет собой графический инструмент организации и представления знаний и идей, сформированных в результате коллективного аналитического процесса исследовательской группы. Причины классифицируются в соответствии с их значимостью или уровнем детализации, что приводит к созданию иерархической структуры, аналогичной скелету рыбы, где главные категории причин представлены в виде «костей», соединённых с «позвоночником» [15, 16]. С помощью данного метода логическим путём были идентифицированы основные группы опасностей. Наиболее значимые группы были расположены ближе к «голове» рыбы.

Анализ и измерение рисков

На втором этапе проводили анализ и измерение рисков, связанных с выявленными опасностями⁸. С этой целью использовали данные научных

¹ International Conference on Harmonisation, Guideline ICH Q8 (R1) — Pharmaceutical Development, Step 4, November 2008.

² Там же.

³ International Conference on Harmonisation, Guideline ICH Q9 — Quality Risk Management, 2005.

⁴ International Conference on Harmonisation, Guideline ICH Q8 (R1) — Pharmaceutical Development, Step 4, November 2008.

⁵ International Conference on Harmonisation, Guideline ICH Q9 — Quality Risk Management, 2005.

⁶ Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/>

⁷ International Conference on Harmonisation, Guideline ICH Q9 — Quality Risk Management, 2005.

⁸ Там же.

публикаций на тему разработки и производства МТ. Поиск статей осуществлялся за период с 1990 по 2024 год в базах данных ScienceDirect, PubMed и Академия Google по ключевым словам: «minitablets», «minitablets», «minitablets development», «minitablets manufacturing», и в elibrary.ru по ключевым словам «мини-таблетки». Первичный поиск выявил 82 публикации; после удаления дубликатов осталось 52 уникальных статьи, которые были оценены по заголовкам и аннотациям на релевантность. Для детального анализа рисков по установленным критериям (публикации 1990–2024 гг., фокус на разработке/производстве МТ, доступность полного текста) были отобраны 15 наиболее релевантных статей, содержащих экспериментальные данные по составу и технологии производства МТ. На основании сведений, представленных в этих статьях, и логическим методом были определены вероятность возникновения и тяжесть (последствия) рисков.

Вероятность возникновения риска оценивалась по шкале: А — почти наверняка (1:2), В — вероятно (1:10), С — возможно (1:100), D — маловероятно (1:1000), Е — редко (1:10000). Тяжесть риска оценивалась по 5-балльной шкале: 1 — незначительная, 2 — остановка технологического процесса, 3 — отклонение партии, 4 — несоответствие спецификации, 5 — обнаруживается только пациентом [17].

Оценка рисков

На последнем этапе проводили оценивание рисков — сравнение выявленного и проанализированного риска с заданными критериями риска [14]. Для этого использовали матрицу рисков, описанную N. Baker (табл. 1). Риски были разделены на низкие, средние и высокие [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Идентификация опасностей

На первом этапе были идентифицированы основные группы опасностей, влияющие на КПК: свойства активной фармацевтической субстанции (АФС), тип и содержание ВВ, используемое оборудование, параметры технологического процесса, упаковка, контроль качества, персонал, окружающая среда⁹ (Рис. 1). Как показано на рисунке 1, основными опасностями, связанными с АФС, являются форма и размер частиц, свойства сыпучести и прессуемости, гигроскопичность. Выбор основных групп ВВ, таких как наполнители, дезинтегранты, антифрикционные и связывающие вещества, является важным при разработке МТ. Основные параметры технологического процесса, такие как скорость, время и степень измельчения и смешивания, давление прессования влияют на показатели качества МТ. Выбор оборудования, а

именно смесителя, измельчителя, типа таблеточного пресса и набора пресс-инструментов также представляет опасность.

Немаловажным является выбор вида упаковки, материала первичной и вторичной упаковки¹⁰ и проведение контроля качества МТ. Опасности, связанные с персоналом и окружающей средой, имеют общий характер и также важны при разработке МТ.

На втором этапе было проанализировано влияние в наибольшей степени значимых при фармацевтической разработке опасностей¹¹ (АФС, ВВ, параметров процесса производства) на КПК. Другие риски (оборудование, упаковка, персонал и окружающая среда) были исключены из анализа, т.к. их роль проявляется на более поздних стадиях производства МТ.

Однородность массы и однородность дозирования

Однородность массы и однородность дозирования являются важными КПК для низкодозированных ЛФ. А. Alalaiwe и соавт. сообщают, что риск неоднородности дозирования и неоднородности массы увеличивается по мере уменьшения размера таблетки. Одним из способов снижения риска является уменьшение размера частиц. Однако уменьшение размера может привести к ухудшению сыпучести порошка из-за сцепления частиц и сегрегации, что в конечном итоге может уменьшить однородность дозирования и массы МТ, полученных методом прямого прессования [18].

В рамках исследования, проведенного I. Stoltenberg и соавт., была осуществлена разработка ородиспергируемых МТ диаметром 2 мм, содержащих гидрохлортиазид в дозировке 1 мг. Процесс изготовления осуществлялся методом прямого прессования с применением различных ВВ, включая Ludiflash, Parteck ODT, Pearlitol Flash, Pharmaburst 500 и Prosolv ODT. Полученные МТ характеризовались средней массой в диапазоне от 6,41 до 6,61 мг. Авторы исследования подчеркивают критическую роль процесса прессования в обеспечении однородности дозирования и массы таблеток. Было установлено, что такие параметры, как сыпучесть смеси, размер и форма частиц, не оказывают заметного влияния на однородность дозирования [19].

D. Khan и соавт. отмечают, что для обеспечения постоянной массы таблетки и однородности дозирования необходимо обеспечить хорошую сыпучесть порошка. Это гарантирует поступление нужного количества порошка в матрицу. Авторы изучали влияние параметров смешивания порошковой смеси карведилола с различными ВВ

¹⁰ International Conference on Harmonisation, Guideline ICH Q8 (R1) – Pharmaceutical Development, Step 4, November 2008.

¹¹ Там же.

⁹ Там же.

на однородность дозирования МТ. В состав МТ помимо карведилола (0,5 и 2 мг) входили такие ВВ, как маннитол, микрокристаллическая целлюлоза и магния стеарат. Предполагалось, что увеличение времени смешивания способствует улучшению однородности дозирования, однако продление смешивания до 15 минут приводило к сегрегации частиц карведилола, в результате чего более тяжелые частицы опускались на дно смеси. В итоге авторами был определен оптимальный режим смешивания: 5 минут со скоростью 250 об/мин с последующим добавлением микрокристаллической целлюлозы [20].

В своем исследовании A. Lura и J. Breitzkreutz оценивали влияние различных пресс-инструментов, используемых для формирования таблеток, на однородность массы МТ. Авторы получали 2 и 3 мм МТ с использованием пуансонов с 1, 7 и 19 наконечниками на компакторе для таблеток Styl'OneEvo. В результате наибольшие различия в массе наблюдаются в зонах, в которых отверстия матрицы постоянно находились под башмачком (питателем) и в отверстиях, расположенных ближе к краям матрицы. Исследователи отмечают, что процесс наполнения матрицы является критически важным процессом производства МТ, а однородность массы МТ зависит от системы пресс-инструментов и механизмов заполнения матрицы [21].

Представленные данные свидетельствуют о том, что при фармацевтической разработке МТ значительное влияние на однородность дозирования и массы МТ оказывают сыпучесть порошковой смеси, давление прессования, тип и содержание наполнителя. Давление прессования вероятно (В) влияет на перечисленные КПК и может приводить к отклонению партии (3) (табл. 2). Особое внимание следует обратить на процесс смешивания. Недостаточное или избыточное время смешивания вероятно (В) могут привести к оседанию крупных частиц АФС или неравномерному распределению лубриканта, что приведёт к неоднородности дозирования МТ и отклонению партии (3) (табл. 2). Почти наверняка (А) плохая сыпучесть смеси АФС и наполнителя приведёт к проблемам заполнения матрицы и в конечном итоге — к остановке технологического процесса (2) или отклонению партии (3) (табл. 3 и 4).

Истираемость

Истираемость — это повреждение таблеток под воздействием механического удара или истирания в процессе обработки (встряхивание, вибрация и т.д.)¹². В исследовании, проведенном A. Alalawi и соавт., было осуществлено получение МТ силденафила диаметром 3 мм на роторном таблеточном прессе при давлении прессования

8 кН. Авторы исследования определяли влияние ВВ, а именно прежелатинизированного крахмала (Starch 1500) и микрокристаллической целлюлозы (Avicel PH 105), на истираемость таблеток. В ходе 9 испытаний истираемость МТ колебалась в пределах от 0,65% до 1,22%. Было выявлено, что с увеличением концентрации микрокристаллической целлюлозы (от 10 до 40%) и прежелатинизированного крахмала (от 2 до 10%) истираемость таблеток снижалась, причем наибольшее воздействие на этот показатель оказывал прежелатинизированный крахмал [18].

B. Mitra и соавт. в своем исследовании изучали влияние размера частиц и содержания ибупрофена в МТ с диаметром 1,2, 1,5, 2 и 2,5 мм на показатель истираемости. Исследователи не выявили статистически значимого влияния таких переменных, как размер частиц и содержание ибупрофена, на истираемость МТ. Тем не менее, было обнаружено, что МТ меньшего размера (1,2 мм) демонстрировали более высокие показатели истираемости, варьирующиеся от 0,8 до 1,1%, в сравнении с таблетками большего диаметра (2,5 мм), у которых этот показатель составлял от 0,1 до 0,2% [22].

В исследовании Stoltenberg I. и соавт. применили, видоизменённый метод изучения истираемости ородиспергируемых МТ гидрохлортиазида. МТ массой 1 г во флаконе с закрывающейся крышкой встряхивали с помощью механического шейкера Universalshaker SM 25 (EdmundBühler, Hechingen, Germany) в течение 1 часа с частотой 200 rpm. Затем образцы обеспыливали с помощью воздушно-струйного сита с размером ячеек 125 мкм и давлением 600 Па в течение 1 минуты. Образцы взвешивали до и после обработки. Все образцы, полученные при давлении прессования от 5 до 10 кН, имели истираемость менее 1%. Кроме того, авторы отмечали, что истираемость МТ не всегда коррелирует с их прочностью на раздавливание. Состав Prosolv® ODT, прессованный при 3 кН, продемонстрировал более высокие показатели прочности на раздавливание по сравнению с составом Pearlitol® Flash, прессованный при 5,5 кН, который в свою очередь обладал удовлетворительной истираемостью. Исходя из данных результатов, авторы сделали вывод о необходимости применения давления прессования не менее 5,5 кН для достижения оптимальной прочности таблеток [19].

С учётом вышеизложенного, сделан вывод о том, что на показатель истираемости в МТ влияют наличие ВВ, размер МТ и давление прессования. Зачастую с увеличением давления прессования уменьшается истираемость таблеток. Почти наверняка (А) недостаточное давление может привести к несоответствию МТ спецификации (4) (табл. 2). Тип и содержание наполнителя вероятно (В) также может приводить к несоответствию спецификации (4) (табл. 3). Влияние АФС стоит рассматривать только при ее высоком содержании в МТ. Стоит отметить, что метод определения истираемости, предназначенный для

¹² ОФС.1.1.1.0015 Истираемость таблеток. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-1/1-1-2/istiraemost-tabletok/>

обычных таблеток, недостаточно чувствителен, поэтому для МТ целесообразно рассмотреть иные методы, например, метод определения истираемости для гранул и сфероидов [23].

Прочность на раздавливание

Показатель прочности таблеток на раздавливание (устойчивость таблеток к давлению) показывает силу, необходимую для разрушения таблеток¹³. В исследовании, проведенном I. Stolnberg и соавт., была оценена зависимость прочности ородиспергируемых МТ гидрохлортиазида от давления прессования и входящих ВВ. Было установлено, что прочность на раздавливание более 7 Н достигается в составах с Parteck ODT при давлении прессования 5,5 кН (7,4 Н) и 8 кН (11,8 Н), Ludiflash при давлении 8 кН (8,1 Н), и Pharmaburst при давлении 8 кН (8 Н). В то же время составы с Proslov ODT при давлении 5,5 кН и 8 кН, а также Pearlitol Flash при давлении 8 кН и 10 кН, показали прочность на раздавливание менее 7 Н [19].

A. Alalaiwe и соавт. изучали прочность на раздавливание МТ силденафила. Прочность полученных МТ варьировалась в диапазоне от 2,86 килопонд (28Н) до 5,31 килопонд (52Н). К тому же прочность на раздавливание увеличивалась с увеличением содержания МКЦ и прежелатизированного крахмала [18].

В исследовании C. Cho и соавт. изучалось влияние наполнителей и лубрикантов на прочность и силу выталкивания МТ. Авторы получали МТ ацикловира на компакторе STYL'OneEvo с использованием комплекта пуансонов с 29 наконечниками. В качестве наполнителей для сравнения были выбраны МКЦ 101 (от 24,25% до 97%) и прежелатизированный крахмал (от 24,25% до 97%), а в качестве лубрикантов — магния стеарат (0,5% и 2%). Предварительно были получены гранулы методом влажного гранулирования. Авторы утверждают, что прежелатизированный крахмал оказался более эффективным в снижении силы выталкивания МТ. Увеличение количества магния стеарата также приводило к снижению силы выталкивания. Однако

исследователи обращают внимание на то, что использование лубрикантов в высоких количествах нежелательно из-за снижения механической прочности МТ [24].

Таким образом, одним из главных факторов, на которые стоит обратить внимание при разработке МТ, является давление прессования (табл. 2). Почти наверняка (А) неоптимальное давление прессования приведет к несоответствию спецификации по показателю прочности МТ на раздавливание (4). Выбор соответствующего наполнителя вероятно (В) обеспечит хорошее сцепление частиц порошковой смеси и, следовательно, достаточную прочность МТ, что предотвращает тяжёлые последствия при производстве МТ (4) (табл. 4). Также для проведения теста может понадобиться специальное оборудование для измерения прочности МТ на раздавливание [18].

Растворение

Растворение применяется для определения количества действующего вещества, которое высвобождается в среду растворения из ЛП в твёрдой дозированной ЛФ за определённый промежуток времени¹⁴. В исследовании, проведенном B. Mitra и соавт., было осуществлено изучение влияния размера частиц и содержания ибупрофена, а также диаметра МТ на высвобождение. Для испытаний использовался аппарат для растворения типа USP I. Исследователи указывают, что МТ с 3% содержанием ибупрофена демонстрируют более высокую скорость высвобождения по сравнению с МТ, содержащими 25% ибупрофена: 80 и 45% за 30 минут, 90 и 65% — 60 минут соответственно, при этом полное растворение достигается через 90 минут. Авторы также отмечают, что с увеличением диаметра МТ (от 1,2 до 2,5 мм) с 25% содержанием ибупрофена и размером частиц 60 мкм наблюдается снижение скорости высвобождения. В дополнение к этому было выявлено, что размер частиц оказывает влияние на эффективность высвобождения: МТ с 25% содержанием ибупрофена и размером частиц 60 мкм показали более быстрое высвобождение по сравнению с теми, что имели размер частиц 100 мкм, с результатами 74 и 61% за 30 минут, и 91 и 83% — 60 минут соответственно [22].

¹⁴ Там же.

Таблица 1 — Матрица рисков

		Тяжесть				
		1	2	3	4	5
Вероятность	A					
	B					
	C					
	D					
	E					

Примечание: риски: ■ — низкий, ■ — средний, ■ — высокий

Таблица 2 — Риски критических показателей качества, обусловленные параметрами технологического процесса

КПК	Параметры технологического процесса			
	Просеивание	Смешивание	Лубрикация	Прессование
Распадаемость	Низкий	Низкий	Низкий	Средний
Растворение	Низкий	Низкий	Низкий	Высокий
Однородность дозирования	Низкий	Высокий	Низкий	Высокий
Однородность массы МТ	Низкий	Низкий	Низкий	Высокий
Прочность на раздавливание	Низкий	Низкий	Средний	Высокий
Истираемость	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий

Таблица 3 — Риски критических показателей качества, обусловленные фармацевтико-технологическими свойствами активной фармацевтической субстанции

КПК	Фармацевтико-технологические свойства АФС			
	Сыпучесть	Размер и форма частиц	Прессуемость	Растворимость
Распадаемость	Низкий	Низкий	Средний	Средний
Растворение	Низкий	Высокий	Средний	Высокий
Однородность дозирования	Высокий	Средний	Высокий	Низкий
Однородность массы	Высокий	Средний	Высокий	Низкий
Прочность на раздавливание	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий
Истираемость	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий

Таблица 4 — Риски критических показателей качества, обусловленные типом и содержанием вспомогательных веществ

КПК	Группы вспомогательных веществ (тип и содержание)			
	Наполнители	Дезинтегранты	Связующие	Антифрикционные
Распадаемость	Средний	Высокий	Средний	Средний
Растворение	Средний	Высокий	Средний	Высокий
Однородность дозирования	Высокий	Низкий	Низкий	Средний
Однородность массы	Высокий	Низкий	Низкий	Низкий
Прочность на раздавливание	Высокий	Средний	Средний	Средний
Истираемость	Высокий	Средний	Средний	Средний



Рисунок 1 — Факторы, влияющие на критические показатели качества мини-таблеток

В исследовании А. Alalaiwe и соавт. показано, что на высвобождение силденафила из МТ в большей степени влияло содержание прежелатизированного крахмала. С увеличением содержания прежелатизированного крахмала (от 2 до 10%) процент высвободившегося силденафила увеличивался с 76,49 до 89,31% в течение 30 минут испытания [18].

Вместе с тем стоит иметь в виду, что для МТ стандартные способы определения растворения могут быть непригодны, а в некоторых случаях требуются видоизменённые методы. Один из таких методов описан Е. Hellberg и соавт. В исследовании применялся модифицированный метод определения растворения для ородиспергируемых МТ натрия салицилата с использованием мини-сосуда на 250 мл, мини-лопастей размером 1/3 от стандартных лопастей и разных скоростей вращения мини-лопастей. Авторы делают вывод о том, что указанный метод оказался полезным для тестирования МТ, однако, схожие результаты можно получить и с использованием стандартного оборудования [25].

Таким образом, на растворение МТ значительное влияние оказывают АФС и ВВ. Почти наверняка (А) неправильный выбор дезинтегранта или лубриканта приведёт к отклонению указанного КПК и снижению эффективности ЛП, что может быть обнаружено только пациентом (5).

Распадаемость

Согласно ОФС.1.4.1.0015 «Таблетки», если в фармакопейной статье предусмотрено испытание по показателю «Растворение», то допускается не проводить испытание по показателю «Распадаемость» [15]. Тем не менее, данный показатель (способность твёрдых дозированных ЛФ распадаться в жидкой среде за определённый промежуток времени¹⁵), по нашему мнению, является очень важным и необходим при фармацевтической разработке МТ.

В исследовании, проведённом N. Subh и соавт., было продемонстрировано, что дезинтеграция таблеток в значительной мере зависит от типа и содержания ВВ. Авторы получали МТ парацетамола размером 5 мм с дозировкой 40 мг методом прямого прессования. В ходе эксперимента оценивалось воздействие содержания различных ВВ на время распадаемости МТ: Pharmaburst (от 10 до 70 мг), гликолята крахмала натрия (от 1 до 10 мг) и стеарата магния (от 1 до 6 мг). Было установлено, что наибольшее влияние на скорость дезинтеграции оказывает содержание стеарата магния, что подтверждается его

коэффициентом влияния, равным 11,10, в то время как для Pharmaburst и гликолята крахмала натрия коэффициенты составили -0,4 и -0,6 соответственно [9].

В рамках исследования, проведённого Z. Warnken и соавт., методом прямого прессования были получены МТ диаметром 2 мм, содержащие 50% клофазимина. Клофазимин отличается плохой растворимостью в воде и мелким размером частиц. В работе подчёркивается, что процесс прессования клофазимина сопряжен с трудностями из-за образования межмолекулярных связей между мелкими частицами, что препятствует распаду таблеток. Авторы добавляли различные ВВ, включая 1% стеарилфумарат натрия и 5% кроскармеллозы натрия. Наибольшее снижение времени дезинтеграции было зафиксировано при использовании кроскармеллозы натрия, которая, не растворяясь в воде, способна набухать, обеспечивая тем самым быстрый распад таблеток. Для снижения межфазного взаимодействия между матрицей таблетки и порошкообразным веществом было предложено использование 1% стеарилфумарата натрия и 1% лаурилсульфата натрия. Применение широко используемого скользящего агента магния стеарата было признано нецелесообразным, поскольку он может создавать гидрофобный слой, препятствующий дезинтеграции и растворению таблеток [26].

В исследовании I. Stolnderg и соавт. были охарактеризованы негативные эффекты, связанные с применением лубрикантов, которые приводят к снижению смачивания и увеличению времени распадаемости ородиспергируемых МТ гидрохлортиазида. Авторы сравнили эффективность магния стеарата и стеарилфумарата натрия, используемых в качестве смазочных добавок в концентрациях от 2 до 5%. Результаты показали, что стеарилфумарат натрия обеспечивает более быструю дезинтеграцию МТ, даже при более высоком содержании, что указывает на его преимущества в качестве лубриканта по сравнению со стеаратом магния [19].

Однако в исследовании B. Sabbatini и соавт. утверждается, что присутствие лубриканта не влияет на кинетику водопоглощения в присутствии дезинтегранта. Авторы изучали распадаемость таблеток в зависимости от количества кроскармеллозы натрия (от 0 до 5%) при постоянном количестве (3%) разных лубрикантов, таких как магния стеарат, натрия стеарилфумарат и натрия лаурилсульфат. Время распадаемости зависело только от концентрации дезинтегранта, а тип лубриканта не оказывал никакого влияния. Таблетки без дезинтегранта оставались неповреждёнными в течение более чем 15 мин, но при добавлении кроскармеллозы натрия время уменьшалось до менее чем 20 с [27].

¹⁵ ОФС.1.4.2.0013 Распадаемость твёрдых лекарственных форм. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-2/raspadaemost-tyverdykh-lekarstvennykh-form/>

Исходя из этого, при разработке МТ следует уделять особое внимание выбору лубрикантов, т.к. они существенно влияют на показатель распадаемости (табл. 4). По возможности следует избегать добавления магния стеарата, т.к. он вероятно (В) образует гидрофобный слой и тем самым снижает распадаемость, приводя к несоответствию спецификации (4). Почти наверняка (А) распадаемость зависит от типа и содержания дезинтегранта (табл. 4). Его выбор является одним из ключевых факторов при разработке ородиспергируемых МТ (А). Заметное влияние возможно (С) оказывает и давление прессования, снижая распадаемость МТ (3) (табл. 2). Кроме того, для ородиспергируемых МТ необходимо рассмотреть проведение теста на смачиваемость [23].

На заключительном этапе было проведено оценивание рисков параметров технологического процесса (табл. 2), АФС (табл. 3) и ВВ (табл. 4) на КПК МТ с использованием матрицы рисков.

В результате оценки рисков установлено, что среди параметров технологического процесса (табл. 2) опасность представляют собой процессы прессования и смешивания. Прессование связано с высоким риском для следующих КПК: растворение, однородность дозирования и однородность массы МТ и прочность МТ на раздавливание. Смешивание критически важно для обеспечения однородности дозирования. Параметры АФС (табл. 3), такие как размер и форма частиц, существенно влияют на растворение. Кроме того, прессуемость и сыпучесть АФС представляет собой опасность при

обеспечении однородности дозирования и массы МТ. Огромное значение при разработке МТ имеет выбор ВВ (табл. 4). Наибольший риск на изучаемые КПК представляет тип и содержания наполнителя. Нерациональный выбор дезинтегранта и антифрикционного ВВ может привести к нарушению распадаемости и растворения МТ.

Ограничения исследования

Ограничения исследования включают недостаточность экспериментальных данных по фармацевтической разработке и промышленному производству МТ. Рекомендуются дальнейшие экспериментальные исследования по фармацевтической разработке МТ для педиатрической практики с учётом выявленных рискообразующих факторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, были идентифицированы опасности, проанализированы и оценены ключевые риски, связанные с фармацевтической разработкой МТ. Особое внимание было уделено основным группам опасностей — влиянию свойств АФС, ВВ и параметрам производственного процесса на КПК МТ. Выявлено, что при разработке МТ особый риск представляет форма и размер частиц АФС, прессуемость и сыпучесть порошковой смеси, тип и содержание наполнителя и дезинтегранта, а также такие параметры технологического процесса, как прессование и смешивание. Указанные фармацевтические факторы необходимо учитывать при фармацевтической разработке МТ.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Я.С. Новиков — разработка концепции и методологии, проведение исследования, написание черновика рукописи, написание рукописи (рецензирование и редактирование), визуализация; С.Н. Егорова — разработка концепции, научное руководство, написание рукописи (рецензирование и редактирование).

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

1. Gore R., Chugh P.K., Tripathi C.D., Lhamo Y., Gautam S. Pediatric off-label and unlicensed drug use and its implications // Curr Clin Pharmacol. — 2017. — Vol. 12, No. 1. — P. 18–25. DOI: 10.2174/1574884712666170317161935
2. Ahmed H., VanderPluym C. Medical management of pediatric heart failure // Cardiovasc Diagn Ther. — 2021. — Vol. 11, No. 1. — P. 323–335. DOI: 10.21037/cdt-20-358
3. Malkawi W.A., AlRafayah E., AlHazabreh M., AbuLaila S., Al-Ghananeem A.M. Formulation challenges and strategies to develop pediatric dosage forms // Children (Basel). — 2022. — Vol. 9, No. 4. — P. 488. DOI: 10.3390/children9040488
4. Meruva S., Singaraju A.B., Vinjamuri B.P., Ternik R., Stagner W.C. Current state of minitabulet product design: a review // J Pharm Sci. — 2024. — Vol. 113, No. 5. — P. 1123–1154. DOI: 10.1016/j.xphs.2024.02.016
5. Егорова С.Н., Кондаков С.Э., Гордеев В.В., Белецкий С.О., Хаятов А.Р., Ихалайнен Е.С.

- Современные проблемы дозирования лекарственных средств для детей в Российской Федерации // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – № 4. – С. 220–228. EDN: FLQJCB
6. Zuccari G., Alfei S., Marimpietri D., Iurilli V., Barabino P., Marchitto L. Mini-tablets: a valid strategy to combine efficacy and safety in pediatrics // *Pharmaceuticals* (Basel). – 2022. – Vol. 15, No. 1. – P. 108. DOI: 10.3390/ph15010108
 7. Comoglu T., Dilek Ozyilmaz E. Orally disintegrating tablets and orally disintegrating mini tablets – novel dosage forms for pediatric use // *Pharmaceutical Development and Technology*. – 2019. – Vol. 24, No. 7. – P. 902–914. DOI: 10.1080/10837450.2019.1615090
 8. Lennartz P., Mielck J.B. Minitabletting: improving the compactability of paracetamol powder mixtures // *International Journal of Pharmaceutics*. – 1998. – Vol. 173, No. 1–2. – P. 75–85. DOI: 10.1016/S0378-5173(98)00206-3
 9. Naman S., Madhavi N., Singh B., Madan J., Baldi A. Implementing risk-based quality by design for development and optimization of flavored oral disintegrating mini tablets // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. – 2021. – Vol. 66. – P. 102799. DOI: 10.1016/j.jddst.2021.102799
 10. Priyanka P., Kumar K., Teotia D. A comprehensive review on pharmaceutical mini tablets // *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. – 2018. – Vol. 8, No. 6. – P. 382–390. DOI: 10.22270/jddt.v8i6.2060
 11. Klingmann V., Seitz A., Meissner T., Breitzkreutz J., Moeltner A., Bosse H.M. Acceptability of uncoated mini-tablets in neonates - a randomized controlled trial // *J Pediatr*. – 2015. – Vol. 167, No. 4. – P. 893–896.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.07.010
 12. Klingmann V., Spomer N., Lerch C., Stoltenberg I., Frömke C., Bosse H.M., Breitzkreutz J., Meissner T. Favorable acceptance of mini-tablets compared with syrup: a randomized controlled trial in infants and preschool children // *J Pediatr*. – 2013. – Vol. 163, No. 6. – P. 1728–1732.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.07.014
 13. Charoo N.A., Ali A.A. Quality risk management in pharmaceutical development // *Drug Dev Ind Pharm*. – 2013. – Vol. 39, No. 7. – P. 947–960. DOI: 10.3109/03639045.2012.699065
 14. Charoo N.A., Shamsher A.A., Zidan A.S., Rahman Z. Quality by design approach for formulation development: a case study of dispersible tablets // *Int J Pharm*. – 2012. – Vol. 423, No. 2. – P. 167–178. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2011.12.024
 15. Федорова А.В., Крылова И.Ю., Безукладова Е.Ю. Использование графических моделей при анализе рисков // *Экономический вектор*. – 2023. – Т. 32, № 1. – С. 109–115. DOI 10.36807/2411-7269-2023-1-32-109-115
 16. Rausand M., Haugen S. Causal and Frequency Analysis. In book: *Risk assessment: Theory, Methods, and Applications* (2nd edition). John Wiley & Sons Ltd. – 2020. – P. 339–400. DOI: 10.1002/9781119377351.ch11
 17. Baker N. Quality Risk Management (QRM). In book: *Pharmaceutical quality by design: a practical approach* (eds Schlindwein W.S. and Gibson M.). John Wiley & Sons Ltd. – 2018. – P. 11–47. DOI: 10.1002/9781118895238.ch2
 18. Alalaiwe A., Alsenaidy M.A., Almalki Z.S., Fayed M.H. Development and optimization of sildenafil orodispersible mini-tablets (ODMTs) for treatment of pediatric pulmonary hypertension using response surface methodology // *Pharmaceutics*. – 2023. – Vol. 15, No. 3. – P. 923. DOI: 10.3390/pharmaceutics15030923
 19. Stoltenberg I., Breitzkreutz J. Orally disintegrating mini-tablets (ODMTs) – a novel solid oral dosage form for paediatric use // *Eur J Pharm Biopharm*. – 2011. – Vol. 78, No. 3. – P. 462–469. DOI: 10.1016/j.ejpb.2011.02.005
 20. Khan D., Kirby D., Bryson S., Shah M., Mohammed A.R. Development of an age-appropriate mini orally disintegrating carvedilol tablet with paediatric biopharmaceutical considerations // *Pharmaceutics*. – 2021. – Vol. 13, No. 6. – P. 831. DOI: 10.3390/pharmaceutics13060831
 21. Lura A., Breitzkreutz J. Manufacturing of mini-tablets. Focus and impact of the tooling systems // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. – 2022. – Vol. 72. – P. 103357. DOI: 10.1016/j.jddst.2022.103357
 22. Mitra B., Thool P., Meruva S., Aycinena J.A., Li J., Patel J., Patel K., Agarwal A., Karki S., Bowen W. Decoding the small size challenges of mini-tablets for enhanced dose flexibility and micro-dosing // *Int J Pharm*. – 2020. – Vol. 574. – P. 118905. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.118905
 23. Page S., Rode T., Breitzkreutz J., Wagner-Hattler L. Minitablets current use and future opportunities – An APV course on manufacturing, packaging, characterization and use of minitables // *Eur J Pharm Biopharm*. – 2024. – Vol. 199. – P. 114294. DOI: 10.1016/j.ejpb.2024.114294
 24. Cho C.H., Kim J.Y., Park E.S. Utilization of a compaction simulator to formulate mini-tablets containing high dose of acyclovir // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. – 2021. – Vol. 64. – P. 102602. DOI: 10.1016/j.jddst.2021.102602 Corrigendum // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. – 2021. – Vol. 66. – P. 102820. DOI: 10.1016/j.jddst.2021.102820
 25. Hellberg E., Westberg A., Appelblad P., Mattsson S. Evaluation of dissolution techniques for orally disintegrating mini-tablets // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. – 2021. – Vol. 61. – P. 102191. DOI: 10.1016/j.jddst.2020.102191
 26. Warnken Z., Tremontozzi A., Martins P.P., Parekh J., Koleng J.J., Smyth H.D.C., Brunaugh A. Development of low-cost, weight-adjustable clofazimine mini-tablets for treatment of tuberculosis in pediatrics // *Eur J Pharm Sci*. – 2023. – Vol. 187. – P. 106470. DOI: 10.1016/j.ejps.2023.106470
 27. Sabbatini B., Perinelli D.R., Palmieri G.F., Cespi M., Bonacucina G. Sodium lauryl sulfate as lubricant in tablets formulations: Is it worth? // *Int J Pharm*. – 2023. – Vol. 643. – P. 123265. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2023.123265

АВТОРЫ

Новиков Ярослав Сергеевич — ассистент Института фармации, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0005-2916-3756. E-mail: yaroslav.novikov@kazangmu.ru

Егорова Светлана Николаевна — доктор

фармацевтических наук, профессор, заместитель директора по образовательной деятельности Института фармации, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-7671-3179. E-mail: svetlana.egorova@kazangmu.ru

УДК 616.12



Возможности диагностики и фармакологической коррекции изменений сердечно-сосудистой системы у детей, подростков и лиц молодого возраста с постковидным синдромом: сравнительное параллельное рандомизированное клиническое исследование

Л.А. Балыкова¹, М.В. Ширманкина¹, А.В. Краснополянская¹, А.А. Страдина²,
С.А. Ивянский¹, Т.М. Дуварова¹, Д.С. Родионов¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Россия, 430000, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Мордовия «Детская поликлиника № 4», Россия, 430009, г. Саранск, ул. Волгоградская, д. 92

E-mail: larisabalykova@yandex.ru

Получена 12.12.2024

После рецензирования 14.07.2025

Принята к печати 07.08.2025

Цель. Оценка эффективности препарата L-карнитина в комплексной коррекции кардиоваскулярных и вегетативных проявлений постковидного синдрома ПКС у детей, подростков и лиц молодого возраста.

Материалы и методы. В рамках открытого простого рандомизированного сравнительного клинического исследования в параллельных группах изучена эффективность L-карнитина в дозе 50–75 мг/кг в сутки в 2 приёма в течение 6 нед в добавлении к стандартной терапии у детей и подростков в возрасте от 10 до 17 лет, а также молодых людей 18–25 лет с ПКС ($n=45$) в сравнении со стандартной терапией ($n=45$) с использованием клиничко-анамнестических, электрофизиологических, эхокардиографических методов. Статистическая обработка результатов была проведена методом вариационного и корреляционно-регрессионного анализа с использованием критерия Стьюдента для зависимых выборок, а также хи-квадрата МакНемара.

Результаты. Наиболее частыми клиническими проявлениями ПКС были повышенная утомляемость, головные боли и мышечная слабость — у 66,7–100%. Через 6 нед лечения отсутствие жалоб и нормализация объективного статуса отмечались у 93,3% пациентов основной группы и 66,7% в группе сравнения ($p < 0,05$). Аномалии реполяризации и нарушения ритма, зарегистрированные исходно у 43,3% пациентов, через 6 нед терапии в основной группе не отмечались, а в группе сравнения сохранялись более, чем в 50%. К 6 нед лечения в основной группе изменения ЭхоКГ отсутствовали, тогда как в группе сравнения (незначительная дилатация левого желудочка) сохранялись у 9 из 12 пациентов. В основной группе по данным холтеровского мониторирования достигнуто восстановление частоты ритма, нормализация его вегетативной регуляции, сокращение количества брадиаритмий и «плотности» экстрасистол.

Заключение. Показана эффективность L-карнитина для коррекции частоты и выраженности вегетативных и кардиальных нарушений у исследуемых с ПКС.

Ключевые слова: L-карнитин; постковидный синдром; сердечно-сосудистая система; дети; подростки; лица молодого возраста

Список сокращений: ЧСС — частота сердечных сокращений; ЛП — левое предсердие; КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка; ПКС — постковидный синдром; ЛЖ — левый желудочек; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ДМСВС — детский мультисистемный воспалительный синдром; ССС — сердечно-сосудистая система; АД — артериальное давление; ХМ — холтеровское мониторирование; НЯ — нежелательные явления; СНЯ — серьёзные нежелательные явления; ЧСС — частота сердечных сокращений; АОП — активная ортостатическая проба; ВСП — вариабельность ритма сердца.

Для цитирования: Л.А. Балыкова, М.В. Ширманкина, А.В. Краснополянская, А.А. Страдина, С.А. Ивянский, Т.М. Дуварова, Д.С. Родионов. Возможности диагностики и фармакологической коррекции изменений сердечно-сосудистой системы у детей, подростков и лиц молодого возраста с постковидным синдромом: сравнительное параллельное рандомизированное клиническое исследование. *Фармация и фармакология*. 2025;13(4):270–284. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-4-270-284

© Л.А. Балыкова, М.В. Ширманкина, А.В. Краснополянская, А.А. Страдина, С.А. Ивянский, Т.М. Дуварова, Д.С. Родионов, 2025

For citation: L.A. Balykova, M.V. Shirmankina, A.V. Krasnopolskaya, A.A. Stradina, S.A. Ivyansky, T.M. Duvayarova, D.S. Rodionov. Diagnostic and pharmacological correction of cardiovascular system changes in children, adolescents, and young adults with long COVID: comparative randomized clinical trial in parallel groups. *Pharmacy & Pharmacology*. 2025;13(4):270–284. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-4-270-284

Diagnostic and pharmacological correction of cardiovascular system changes in children, adolescents, and young adults with long COVID: comparative randomized clinical trial in parallel groups

L.A. Balykova¹, M.V. Shirmankina¹, A.V. Krasnopolskaya¹,
A.A. Stradina², S.A. Ivyansky¹, T.M. Duvayarova¹, D.S. Rodionov¹

¹ National Research Ogarev Mordovia State University,
68 Bolshevistskaya Str., Saransk, Russia, 430005

² Children's Polyclinic No. 4,
92 Volgogradskaya str., Saransk, Russia, 430009

E-mail: larisabalykova@yandex.ru

Received 12 Dec 2024

After peer review 14 July 2025

Accepted 07 Aug 2025

The aim. To evaluate the effectiveness of L-carnitine in the complex correction of cardiovascular and autonomic manifestations of long COVID in children, adolescents, and young adults.

Materials and methods. Within the framework of an open, simple, randomized, parallel-group comparative clinical study, the effectiveness of L-carnitine at a dose of 50–75 mg/kg per day in 2 doses for 6 weeks in addition to standard therapy in children and adolescents aged 10 to 17 years, as well as young people aged 18–25 years with long COVID ($n = 45$) was studied in comparison with the standard therapy ($n = 45$) using clinical and anamnestic, electrophysiological, echocardiographic and other methods. The statistical processing of the results was carried out by the variational method, and correlation and regression analysis using Student's t -test for dependent samples, as well as the McNemar chi-square test.

Results. The most frequent clinical manifestations of long COVID were: high fatigue, headaches and muscle weakness — in 66.7–100%. After 6 weeks of treatment, the absence of complaints and normalization of objective status were noted in 93.3% of patients in the main group and 66.7% in the comparison group ($p < 0.05$). Repolarization abnormalities and rhythm disturbances, initially registered in 43.3% of patients, were not observed after 6 weeks of therapy in the main group, while they persisted in more than 50% in the comparison group. By the 6 weeks of treatment, there were no changes in Echo in the main group, while in the comparison group (slight dilatation of the left ventricle) persisted in 9 out of 12 patients. In the main group, according to Holter monitoring, restoration of heart rate, normalization of its autonomic regulation, reduction in the representation of bradyarrhythmias and “density” of extrasystoles were achieved.

Conclusion. The effectiveness of L-carnitine for the correction of the frequency and severity of autonomic and cardiac disorders in the subjects with long COVID has been shown.

Keywords: L-carnitine; long COVID; cardiovascular system; children; adolescents; young adults

List of abbreviations: HR — heart rate; LA — left atrium; LVEDD — left ventricular end-diastolic diameter; LV — left ventricle; LVEF — left ventricular ejection fraction; DMSVS — Paediatric multisystem inflammatory syndrome; CVS — cardiovascular system; BP — blood pressure; HM — Holter monitor; AEs — adverse effects; SAEs — serious adverse effects; HR — heart rate; AST — active stand test; HRV — heart rate variability.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на относительно невысокую заболеваемость и преобладание лёгких форм новой коронавирусной инфекции среди детей и подростков, последствия пандемии для детского здоровья еще предстоит оценить [1]. Если в начале пандемии большее внимание уделяли острому периоду COVID-19, то на данный момент вектор интереса сместился в сторону подострой и хронической фаз течения коронавирусной инфекции — так называемого «long COVID», в котором, согласно рекомендациям Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (NICE), выделяют персистирующий симптомный (ongoing) COVID (4–12 нед от момента манифестации заболевания) и постковидный синдром (после 12

недель)¹. Особую форму длительного COVID-19 в педиатрической практике представляет детский мультисистемный воспалительный синдром (ДМСВС), характеризующийся развитием на 2–6 нед заболевания системного воспалительного ответа с полиорганными поражениями [2].

Распространённость долгосрочных последствий COVID-19 варьирует в широких пределах — от 1,6 до 70,0% ввиду отсутствия единых подходов к классификации и диагностике² [3]. Частота постковидного синдрома (ПКС) в педиатрической популяции по данным метаанализа L. Jiang и соавт., составила 16,2% [4]. Клинические проявления

¹ COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). — 2024. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33555768/>

² Там же.

ПКС имеют много общего у детей и взрослых с преобладанием астенического синдрома и других расстройств нервной системы, изменений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), бронхолегочных и сердечно-сосудистых нарушений. Симптомы постковидной астении у детей и подростков проявляются когнитивными и психологическими нарушениями: у трети снижается качество жизни, а более половины не могут посещать школу полный учебный день или участвовать во внеклассных мероприятиях [5].

У части пациентов с ПКС имеет место вовлечение сердечно-сосудистой системы (ССС) с неустойчивостью артериального давления (АД), нарушениями ритма и проводимости сердца, клапанной дисфункцией, выпотом в полость перикарда и др. [6]. Аномальные результаты МРТ сердца в среднем через 2,5 мес после перенесённой COVID-19 инфекции имели 78% реконвалесцентов: позднее накопление гадолиния, перикардальное усиление, более низкую фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ), более высокие объёмы левого желудочка (ЛЖ), более высокую массу миокарда ЛЖ в сочетании с повышением уровня тропонина и активным лимфоцитарным воспалением по данным эндомиокардиальной биопсии в тяжёлых случаях [7]. Поэтому кардиальные симптомы у пациентов, перенёвших коронавирусную инфекцию, требуют исключения классического миоперикардита, в т.ч. с коронаритом, эндокардита, инфаркта миокарда, нарушений ритма и проводимости, тромбоэмболии лёгочной артерии и др. [8, 9], и только после этого персистирующие симптомы можно рассматривать как проявления ПКС.

Единые подходы к диагностике и лечению постковидных нарушений не определены [10, 11]. Отчасти это можно объяснить сложным и многокомпонентным характером патогенеза ПКС и его кардиальных проявлений, в основе которых лежат повышенное тромбообразование, главным образом, в сосудах микроциркуляторного русла с развитием локальной ишемии, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, вирусная персистенция³ [5]. Препарат L-карнитин показал свою эффективность в нивелировании проявлений астенического синдрома при различных заболеваниях [12]. Кроме того, он обладает кардиопротекторным эффектом, уменьшает выраженность вегетативных нарушений, корригирует дисфункцию эндотелия [13–15], что и определило выбор L-карнитина как препарата для комплексной терапии ПКС у детей и подростков.

ЦЕЛЬ. Оценка эффективности препарата L-карнитина в комплексной коррекции вегетативных и кардиоваскулярных проявлений постковидного

синдрома у детей, подростков и лиц молодого возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В открытое (неослепленное) контролируемое, сравнительное рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах были включены 90 лиц, перенёвших новую коронавирусную инфекцию 12 и более недель назад, с клиническими проявлениями ПКС и 30 практически здоровых лиц, составивших контрольную группу.

Пациенты с постковидным синдромом (30 детей — 10–14 лет, 30 подростков — 15–17 лет и 30 молодых людей — 18–25 лет) были рандомизированы в соответствии с возрастом на две группы в соотношении 1:1: основная группа ($n=45$), пациентам которой в план лечения дополнительно к стандартной терапии был включён L-карнитин (ООО «ПИК-Фарма, Россия) в дозе 50–75 мг/кг в сутки в 2 приёма, выбранной на основании ранее проведённых исследований [16, 17] в течение 6 недель и группа сравнения, ($n=45$), пациенты которой получали стандартную терапию — групповая или индивидуальная психотерапия, массаж, лечебная физкультура. Полученные результаты сравнивали с соответствующими показателями лиц контрольной группы ($n=30$), аналогичной исследуемым по полу и возрасту.

Продолжительность и условия исследования

Работа выполнена на клинических базах кафедры педиатрии ГБУЗ РМ «Детская поликлиника № 4» и Центр медицины «МЕДиЗ» ФГБОУ ВО МГУ им. Н.П. Огарёва. Исследование проводили с февраля 2022 по май 2024 года, продолжительность вмешательства составила 6 нед.

Процедура рандомизации

Все пациенты, включённые в исследование, были распределены по группам методом простой рандомизации (метод «орла» и «решки»).

Отбор субъектов для исследования

Критерии включения в исследуемую группу: дети и подростки в возрасте от 10 до 17 лет 11 месяцев и 29 дней, а также молодые люди 18–25 лет мужского и женского пола с перенесённой в анамнезе 4 и более недель назад и лабораторно подтверждённой новой коронавирусной инфекцией; ПКС, диагностированный врачом-педиатром или терапевтом у детей, подростков и лиц молодого возраста согласно Методическим рекомендациям «Особенности течения Long-COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия» [2]; проявления ПКС со стороны 2 и более органов и систем, включая ССС и

³ Там же.

нервную систему, в виде объективных изменений и/или патологических результатов лабораторно-инструментальных методов исследования; письменное информированное согласие родителей (законных представителей) ребенка до 14 лет и/или подростка 15–17 лет или пациента 18–25 лет на участие в исследовании.

Критерии не включения пациентов в исследование: дети до 10 лет; беременные; дети с установленными ранее хроническими заболеваниями ССС, дыхательной, центральной нервной, эндокринной систем; дети, получавшие препараты метаболического действия (L-карнитин, фосфокреатин, милдронат, триметазидин) в течение 3 мес до начала данного исследования.

Критерии исключения из исследования: отказ от участия в исследовании на любом этапе; невыполнение процедур исследования; появление серьезных нежелательных явлений в ходе исследования.

Контрольную группу формировали в соответствии со следующими критериями: первая и вторая группа здоровья по результатам диспансеризации; отсутствие в анамнезе указаний на перенесенную новую коронавирусную инфекцию и отрицательные результаты ИФА на наличие специфических антител против Sars-CoV2; отсутствие объективных и лабораторно-инструментальных проявлений со стороны ССС, центральной нервной системы, вегетативной нервной системы и психологических нарушений, характерных для ПКС; подписанное информированное согласие.

Методы регистрации исходов:

- Клинико-анамнестический метод с оценкой тяжести перенесенной инфекции, наличие коморбидных состояний, жалоб и общего состояния на момент осмотра;
- Физикальное обследование, измерение АД (аускультативный метод на периферических артериях, согласно проекту клинических рекомендаций «Диагностика и лечение артериальной гипертензии у детей и подростков») [18];
- Стандартная ЭКГ на аппарате «SHILLER AT-5» (Швейцария) при скорости движения ленты 50 мм/с;
- Эхо-КГ для оценки морфофункционального состояния миокарда на аппарате Xario модель SSA-66 фирмы «TOSHIBA» (Япония);
- Холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ с оценкой вариабельности сердечного ритма (с расчётом показателей временного [pNN50, rMSSD, SDNN] с использованием аппаратно-программного комплекса «Кардиотехника-04» НАО «Институт кардиологической техники» (Россия);
- Определение исходного вегетативного тонуса

(по таблицам А.М. Вейна, модифицированным Н.А. Белоконь);

- Активная ортостатическая проба, которая проводилась согласно рекомендациям, указанным в руководстве⁴ для врачей Н.А. Белоконь и др. Патологические типы реакций: ортостатическая тахикардия, ортостатическая гипотензия, ортостатическая гипертензия были определены по критериям зарубежных авторов [19–21].
- Оценка выраженности симптомов ПКС по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).
- Определение качества жизни (PedsQL™).

Основной исход исследования

Наличие признаков ПКС через 6, 12 и 24 недель наблюдения.

Оценка безопасности

В процессе исследования также проводили оценку безопасности: общее количество нежелательных явлений (НЯ), стратифицированных по тяжести и частоте; частота нежелательных реакций; частота серьезных нежелательных явлений (СНЯ), в том числе связанных с применением исследуемого препарата/платцебо; доля субъектов, у которых зарегистрировано как минимум одно НЯ.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» (протокол № 93 от 28.05.2021 г.). Включение в исследование проводилось в соответствии с утверждёнными критериями при получении подписанного информированного добровольного согласия на обследование родителя или законного представителя ребенка и ребенка, достигшего возраста 15 лет⁵.

Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку осуществлялась при помощи программы IBM SPSS Statistics v.25. Соответствие закону нормального распределения проверяли с помощью критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Для показателей с распределением, близких к нормальному, вычисляли среднее арифметическое (М) и стандартное отклонение (SD), 95% доверительный интервал (ДИ). Статистическую значимость различий определяли для двух групп с помощью t-критерия Стьюдента, для трех групп — с применением однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Направление и теснота корреляционной связи

⁴ Белоконь Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей. Москва: Медицина, 1987. – 446 с.

⁵ Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г.

между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Качественные показатели представлены как в абсолютных, так и относительных величинах. Для расчёта статистической значимости различий качественных признаков применяли критерий χ^2 Пирсона. В случае, если количество наблюдений в любой из ячеек таблицы было 10 и более, использовалась поправка Йетса на непрерывность; если количество наблюдений составляло от 5 до 9, при количестве наблюдений менее 5 в любой из ячеек — точечный тест Фишера. Достоверность различий полученных данных устанавливали на уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходная характеристика пациентов

На предварительном этапе нами были проанализированы данные медицинской документации 461 ребенка, жителя г. Саранска 10–17 лет (средний возраст $13,8 \pm 1,9$ лет), перенёвшего лабораторно подтверждённый COVID-19 в течение 2021–2022 гг. У 154 (33,4%) выявлены указания на появление новых/персистенцию имевшихся симптомов острой фазы через 4 нед после перенесённой коронавирусной инфекции в отсутствие установленных причин. У 29 из них (6,3% от общего количества детей, перенёвших COVID-19) в течение года при дальнейшем углубленном обследовании диагностированы аутоиммунные или демиелинизирующие заболевания, у 47 (10,2%) — впервые выявлены кардиоваскулярные, бронхолёгочные, уро-нефрологические заболевания, болезни крови, желудочно-кишечного тракта и др.

У 13 детей и подростков из 78 с диагнозом исключения ПКС, установленным по критериям РНМОТ и NICE, жалобы исчезли через 12 нед, а у 65 симптомы персистировали более 12 нед и имел место собственно ПКС, распространённость которого в популяции несовершеннолетних жителей г. Саранска составила 14,1%. Распространённость симптомов длительного COVID среди 2634 студентов ФГБОУ ВО МГУ им. Н.П. Огарева — жителей г. Саранска 18–25 лет, была выше, чем среди детей и подростков и составила 49,4% (1300 человек) и у 761 (28,9% от общего числа переболевших) диагностирован ПКС.

Участие в клиническом исследовании было предложено 98 пациентам 10–25 лет с ПКС, подписавшим информированное согласие, из которых 90 человек удовлетворяли критериям включения. Пациенты основной группы и группы сравнения не отличались по возрасту ($14,5 \pm 2,6$ и $15,6 \pm 1,9$ лет соответственно) и гендерному составу (21 [46,7%] пациентов мужского и 24 [53,3%] женского пола в основной и 19 (42,2%) и 26 (57,8%) в группе сравнения соответственно). Чаще всего у детей новая коронавирусная инфекция протекала в лёгкой форме, среднетяжёлое течение было

зарегистрировано у 10 (23,3%) пациентов, а 13 пациентов перенесли ДМСВС.

Динамика клинических проявлений постковидного синдрома на фоне комплексной терапии

Основные клинические проявления ПКС были сопоставимы в основной группе и группе сравнения и характеризовались повышенной утомляемостью, головными болями и мышечной слабостью — у 66,7–100% исследуемых основной группы (табл. 1). Реже (в 40,0–57,7%) отмечались нарушение аппетита/абдоминальный синдром, нарушение сна, когнитивные нарушения (ухудшение запоминания, внимания) и тревожно-депрессивная симптоматика, кардиалгии, данные проявления регистрировались значимо чаще в основной группе по сравнению с контрольной ($p=0,00$). Треть пациентов предъявляли жалобы на снижение толерантности к физической нагрузке, субфебрильную температуру. Значительно реже регистрировались жалобы на артралгии, аносмию, тремор рук и выпадение волос. В контрольной группе лишь у 3,3–6,7% обследованных соответствующего пола и возраста отмечались жалобы, чаще всего на повышенную утомляемость и периодические головные боли, купирующиеся самостоятельно.

Динамика клинических проявлений ПКС на фоне комплексной терапии представлена в таблице 1. Через 6 нед лечения у 42 (93,3%) пациентов основной группы жалобы отсутствовали. У оставшихся 3 (6,7%) пациентов основной и 15 (33,3%) пациентов группы сравнения симптомы ПКС купировались к 12 нед наблюдения. Более длительно персистировали симптомы астении и дизосмия.

Оценка выраженности симптомов постковидного синдрома по визуальной аналоговой шкале

Результаты оценки выраженности некоторых симптомов ПКС по ВАШ представлены на рисунке 1.

В основной группе к 6 нед лечения выраженность всех симптомов уменьшилась в 1,9–1,7 раза ($p=0,00$). Жалобы кардиального характера минимальной выраженности сохранялись только у 2 (4,4%) подростков к концу активного вмешательства, тогда как для детей, подростков и лиц молодого возраста группы сравнения подобная динамика была зарегистрирована только через 12 нед лечения. К 24 нед наблюдения клиническая симптоматика во всех группах полностью отсутствовала.

Динамика изменения артериального давления

Исходно нормальные показатели АД для соответствующего возраста, пола и роста регистрировались у 43,3% детей, подростков и лиц молодого возраста основной группы. У такого же процента детей определялась гипотония и почти

в 2 раза реже гипертония I степени и высокое нормальное АД. В группе сравнения отмечалась сходная картина. После курса лечения гипотония регистрировалась лишь у 16,7% детей и подростков ($p < 0,05$), а количество обследуемых с высоким нормальным АД снизилось почти в 2 раза ($p > 0,05$). В группе сравнения в динамике также уменьшилась представленность детей и подростков с гипотонией (с 46,7 до 33,3%, $p > 0,05$).

Динамика ЭКГ

Исходная частота сердечных сокращений (ЧСС) по данным стандартной ЭКГ в исследуемых группах варьировала в широких пределах (Рис. 2): синусовая брадиаритмия/дисфункция синусового узла (миграция водителя ритма, предсердный ритм) регистрировалась у 24,4–26,7% обследуемых, синусовая тахикардия — у 28,9–31,1%. Синусовая дыхательная аритмия выявлялась у 11,1% обследованных основной и 13,3% группы сравнения. К концу периода активного вмешательства в основной группе отмечалось достоверное (с 33,3 до 80%, $p = 0,00$) увеличение доли детей, подростков и лиц молодого возраста с синусовым ритмом с нормальной ЧСС (в группе сравнения — с 31,1 до 38,9%). Восстановление синусового ритма и нормализация ЧСС происходило, преимущественно, за счёт улучшения функции синусового узла, тогда как в группе сравнения брадиаритмия/дисфункция синусового узла сохранялась в 17,8%, тахикардия — в 20% и дыхательная аритмия — у 11,1% обследованных ($p > 0,05$). Хотя патологические значения ЧСС (повышение > 98 центиля или снижение < 2 центиля) не регистрировались ни у одного из обследуемых.

Определение исходного вегетативного тонуса

При определении исходного вегетативного тонуса (по модифицированным таблицам А.М. Вейна) симпатико- и ваготония регистрировались у 8 (17,8%) и 21 (46,7%) обследованных основной группы. В группе сравнения преобладали эйтония в 21 (46,7%) и ваготония — в 15 (33,3%).

По окончании курса лечения в обеих группах отмечались положительные сдвиги вегетативного тонуса в виде увеличения представленности эйтонии и сокращения ваго- и симпатикотонии. Однако в группе сравнения частота эйтонии возростала незначительно (до 57,8%), не достигая соответствующих значений группы контроля (70%), а симпатикотония у 5 из 9 пациентов сменилась на ваготонию. Тогда как в основной группе комплексная терапия с использованием L-карнитина существенно снижала частоту ваготонии — до 12 (26,7%) и симпатикотонии до 1 (2,2%), способствуя нормализации вегетативного тонуса у абсолютного большинства пациентов — 32 (71,1%).

Результаты активной ортостатической пробы

У пациентов основной группы и группы сравнения преобладали нормальные типы реакции (53,3 и 48,9% соответственно) на АОП (по классификации Н.А. Белоконов), однако они регистрировались реже, чем в группе контроля (76,7%). Гиперсимпатикотонический, гипердиастилический и асимпатикотонический типы реакции отмечались у 6,7–24,4% и 8,9–28,9% обследуемых основной группы и группы сравнения соответственно, тогда как симпатостенический и астеносимпатический варианты в нашей популяции не встречались. После 6 нед терапии в основной группе отмечалось значительное уменьшение доли патологических и увеличение нормального типа реакции на АОП (до 91,1%, $p = 0,00$), гипердиастилический и асимпатикотонический типы не встречались, а частота гиперсимпатикотонического варианта реакции уменьшилась в 3 раза. В группе сравнения частота нормальной реакции на АОП тоже увеличилась, но менее значимо, поскольку сохранялись все патологические типы реакции, особенно гипердиастилический (Рис. 3).

Специфические типы реакции: ортостатическая гипертония, ортостатическая гипотония, постуральная ортостатическая тахикардия отмечались у 3–11 (6,7–24,4%) и 2–13 (4,4–28,9%) пациентов основной группы и группы сравнения соответственно с явным преобладанием ортостатической постуральной тахикардии. После 6 нед терапии в основной группе синдром постуральной ортостатической тахикардии сохранялся только у 1 девушки-подростка (2,2%), тогда как в группе сравнения, несмотря на положительную динамику, таких пациентов было 8 (17,8%).

Результаты Эхо-КГ

По данным Эхо-КГ, представленным в таблице 2, легкая дилатация ЛЖ (среднее значение конечного диастолического размера (КДР) ЛЖ 1,5 (1,1; 1,8) Z-score) отмечалась у 6 (13,3%) пациентов, регургитация на митральном/трикуспидальном клапане 1 степени выявлялась у 3 (6,7%), незначительный перикардальный выпот — у 3 (6,7%) и дилатация коронарных артерий — у 1 (2,2%) основной группы (в большинстве — у детей и подростков, перенёсших ДСМВС). Сопоставимые данные были типичны и для детей, подростков и лиц молодого возраста в группе сравнения. К 6 нед лечения в основной группе патологические изменения отсутствовали, тогда как в группе сравнения сохранялась незначительная дилатация ЛЖ у 6 из 8 пациентов. У всех пациентов основной группы возростала фракция выброса в пределах нормальных значений. Значения толщины задней стенки ЛЖ, межжелудочковой перегородки и размеры правого предсердия не имели существенных различий в анализируемых группах.

Таблица 1 – Клинические проявления постковидного синдрома в исследуемых группах, n (%)

Клинические проявления	Контроль (n=30)	Основная группа (n=45)		Группа сравнения (n=45)	
		до лечения	6 недель терапии	до лечения	6 недель терапии
Повышенная утомляемость	2 (6,7%)	45 (100%)* (p=0,00)	3 (6,7%)# (p=0,00)	45 (100%)* (p=0,00)	12 (40,0%)# (p=0,00)
Головные боли	2 (6,7%)	40 (88,9%)* (p=0,00)	1 (2,2%)# (p=0,00)	42 (93,3%)* (p=0,00)	14 (31,1%)# (p=0,00)
Мышечная слабость	0	30 (66,7%)* (p=0,00)	2 (4,4%)# (p=0,00)	32 (71,1%)* (p=0,00)	13 (28,9%)# (p=0,01)
Нарушение аппетита/ абдоминальный синдром	1 (3,3%)	26 (57,7%)* (p=0,00)	1 (2,2%)# (p=0,00)	24 (53,3%)* (p=0,00)	12 (26,7%)# (p=0,01)
Нарушение сна	0	25 (55,6%)* (p=0,00)	0# (p=0,00)	21 (46,7%)* (p=0,00)	7 (15,6%)# (p=0,00)
Когнитивные нарушения	0	22 (48,9%)* (p=0,00)	1 (2,2%)# (p=0,00)	21 (46,7%)* (p=0,00)	6 (13,3%)# (p=0,00)
Тревожно-депрессивная симптоматика	0	16 (35,6%)* (p=0,00)	0# (p=0,00)	17 (37,8%)* (p=0,00)	5 (11,1%)# (p=0,00)
Эмоциональная лабильность	1 (3,3%)	17 (37,8%)* (p=0,00)	0# (p=0,00)	18 (40,0%)* (p=0,00)	9 (20%)# (p=0,01)
Кардиалгии	1 (3,3%)	18 (40,0%)* (p=0,00)	0# (p=0,00)	17 (37,7%)* (p=0,00)	5 (11,1%)# (p=0,00)
Субфебрилитет	0	14 (31,1%) (p=0,00)	0# (p=0,00)	15 (33,3%)* (p=0,00)	3 (6,7%)# (p=0,00)
Снижение толерантности к физической нагрузке	0	16 (35,6%)* (p=0,00)	0# (p=0,00)	15 (33,3%)* (p=0,00)	4 (8,9%)# (p=0,00)
Аносмия/дизосмия	0	14 (31,1%)* (p=0,00)	0# (p=0,00)	13 (28,9%)* (p=0,00)	2 (4,4%)# (p=0,00)
Тремор рук	0	6 (13,3%)* (p=0,03)	0# (p=0,04)	5 (13,3%) (p=0,05)	1 (2,2%) (p=0,13)
Выпадение волос	0	6 (13,3%)* (p=0,03)	0# (p=0,04)	7 (15,6%)* (p=0,02)	2 (4,4%) (p=0,07)
Артралгии	0	4 (8,9%) (p=0,08)	0 (p=0,13)	3 (6,7%) (p=0,13)	1 (2,2%) (p=0,48)
Чувство сердцебиения	0	9 (20,0%)* (p=0,01)	0# (p=0,01)	8 (17,7%)* (p=0,01)	6 (6,7%) (p=0,48)

Примечание: * — отличия от соответствующих показателей детей контрольной группы при $p < 0,05$; # — отличия от соответствующих показателей детей основной группы/группы сравнения до и после лечения при $p < 0,05$ (согласно критерию хи-квадрат МакНемара).

Таблица 2 – Размеры полостей сердца и показатели центральной гемодинамики у пациентов с постковидным синдромом и детей контрольной группы

Группы пациентов	ЛП, мм		КДР ЛЖ, мм		ФВ ЛЖ, %	
	до	после	до	после	до	после
Основная группа 10–14 лет	22,5±1,2	22,4±1,1 (p=0,46)	46,5±3,4	44,0±1,8* (p=0,02)	70,2±3,0	71,1±2,2 (p=0,66)
Группа сравнения 10–14 лет	22,7±1,6	22,5±1,7 (p=0,60) / (p=0,89)	44,1±4,8	43,4±4,1 (p=0,69) / (p=0,71)	69,8±3,0	69,1±3,3 (p=0,71) / (p=0,16)
Основная группа 15–17 лет	25,2±3,3	23,9±1,6* (p=0,01)	47,1±2,1	46,1±1,2 (p=0,10)	68,9±2,3	68,4±2,5 (p=0,69)
Группа сравнения 15–17 лет	24,4±2,6	24,1±1,9 (p=0,81) / (p=0,84)	47,4±3,7	46,7±3,2 (p=0,64) / (p=0,43)	69,1±3,3	69,8±3,0 (p=0,80) / (p=0,08)
Основная группа 18–25 лет	25,1±2,9	24,1±1,5 (p=0,05)	48,1±2,1	47,1±1,8 (p=0,08)	67,7±2,3	68,3±2,2 (p=0,75)
Группа сравнения 18–25 лет	25,4±2,4	24,8±2,4 (p=0,77) / (p=0,56)	49,3±4,3	48,3±3,4 (p=0,13) / (p=0,29)	68,6±2,1	68,8±2,0 (p=1,00) / (p=0,12)

Примечание: ЛП — левое предсердие; КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка. * — отличия от соответствующих показателей детей основной группы/группы сравнения до и после лечения при $p < 0,05$ (согласно критерию Стьюдента); ** — отличия от соответствующих показателей детей основной группы и группы сравнения после лечения при $p < 0,05$.

Таблица 3 – Некоторые показатели холтеровского мониторингирования у детей, подростков и лиц молодого возраста с постковидным синдромом

Показатели	Продолжительность среднесуточного интервала QTc, мс	Частота выявления:		
		эпизодов наджелудочкового ритма ускоренного/замещающего	экстрасистолии наджелудочковой/желудочковой	эпизодов миграции водителя ритма/синус-атриальной блокады
Основная группа до лечения	422,8±12,8	19 (42,2%)	6 (13,3%)/1 (2,2%)	23 (51,1%)
Основная группа через 6 недель	401,8±19,7* (p=0,01)	1 (2,2%)*(p=0,00)	0	9(20%)*(p=0,00)
Группа сравнения до лечения	418,3±13,8	20 (44,4%)	5 (11,1%)/2 (4,4%)	26 (57,8%)
Группа сравнения через 6 недель	401,4± 16,8* (p=0,02)/(p=0,70)	12 (26,7%)* (p=0,01)/(p=0,00)**	5 (11,1%)/2 (4,4%)	17 (37,8%)* (p=0,01)/(p=0,06)

Примечание: * —отличия от соответствующих показателей до лечения достоверны при $p < 0,05$; ** — отличия от соответствующих показателей детей основной группы и группы сравнения после лечения при $p < 0,05$.

Таблица 4 – Определение показателей холтеровского мониторингирования у детей, подростков и лиц молодого возраста с постковидным синдромом

Показатель	Возраст					
	10–14 лет		15–17 лет		18–25 лет	
	Постковидный синдром	Здоровые сверстники	Постковидный синдром	Здоровые сверстники	Постковидный синдром	Здоровые сверстники
pNN50	25,7±5,7 (p=0,97)	25,8±5,1	24,0±3,0 (p=0,01)*	28,6±7,2	23,3±8,0 (p=0,01)*	30,0±3,5
rMSSD	51,4±8,1 (p=0,01)*	59,6±6,1	57,4±6,7 (p=0,02)*	62,5±3,5	55,5±8,9* (p=0,03)	68,2±3,6
SDNN	141,7±14,7 (p=0,11)	155,0±16,2	139,3±16,1* (p=0,02)	160,1±12,8	144,6±19,2* (p=0,01)	170,8±16,2

Примечание: * — отличия от соответствующих показателей детей контрольной группы при $p < 0,05$.

Таблица 5 – Динамика показателей качества жизни у детей, подростков и лиц молодого возраста с постковидным синдромом в процессе лечения

Показатель	Основная группа		Группа сравнения		Контрольная группа
	До лечения	После	До лечения	После	
Физическое функционирование	87,5±5,7* (p=0,00)	97,8±2,5# (p=0,00)	88,8±5,3* (p=0,00)	92,8±4,6# (p=0,01)**/ (p=0,003)	99,4±1,0
Эмоциональное функционирование	65,33±17,9* (p=0,00)	95,5±4,2# (p=0,00)	67,4±6,3* (p=0,00)	91,5±6,9# (p=0,00)/ (p=0,33)	98,8±1,4
Социальное функционирование	89,8±8,3* (p=0,00)	96,7±,5# (p=0,00)	88,9±9,2* (p=0,00)	92,0±6,5 (p=0,48)/ (p=0,07)	98,4±1,8
Школьное функционирование	69,3±6,5* (p=0,00)	84,6±7,6# (p=0,00)	71,1±4,5* (p=0,00)	84,3±6,3# (p=0,00)/ (p=0,52)	98,3±1,9

Примечание: * — отличия от соответствующих показателей детей контрольной группы при $p < 0,05$; # — отличия от соответствующих показателей детей основной группы и группы сравнения до и после лечения при $p < 0,05$; ** — отличия от соответствующих показателей детей основной группы и группы сравнения после лечения при $p < 0,05$.

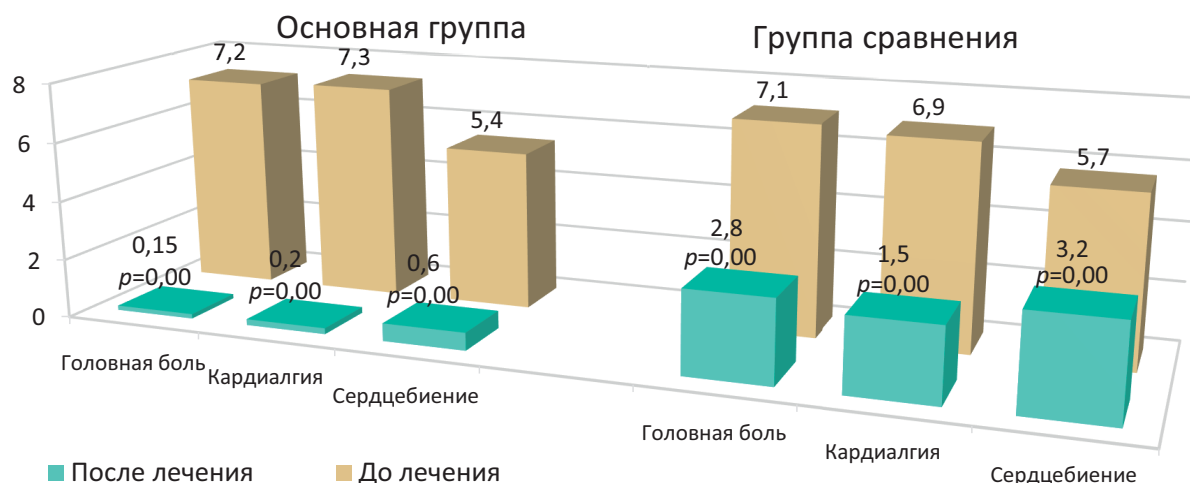


Рисунок 1 – Динамика выраженности головных болей, кардиалгий, сердцебиения в процессе лечения у детей основной группы



Рисунок 2 – Динамика ЭКГ-нарушений у детей, подростков и лиц молодого возраста в основной группе и группе сравнения в ходе лечения

Примечание: * — отличия от соответствующих показателей детей группы сравнения при $p < 0,05$.

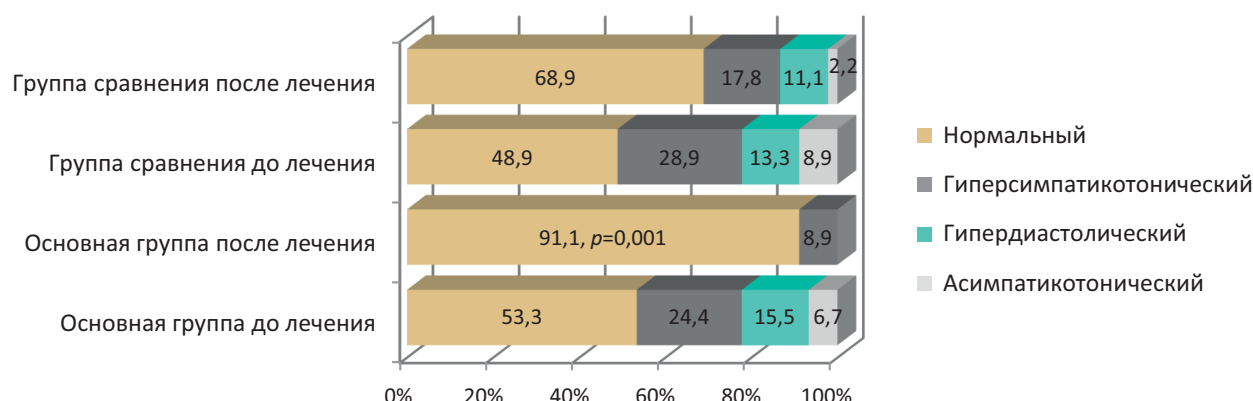


Рисунок 3 – Представленность типов реакции на ортостатическую пробу у лиц основной группы и группы сравнения в ходе терапии

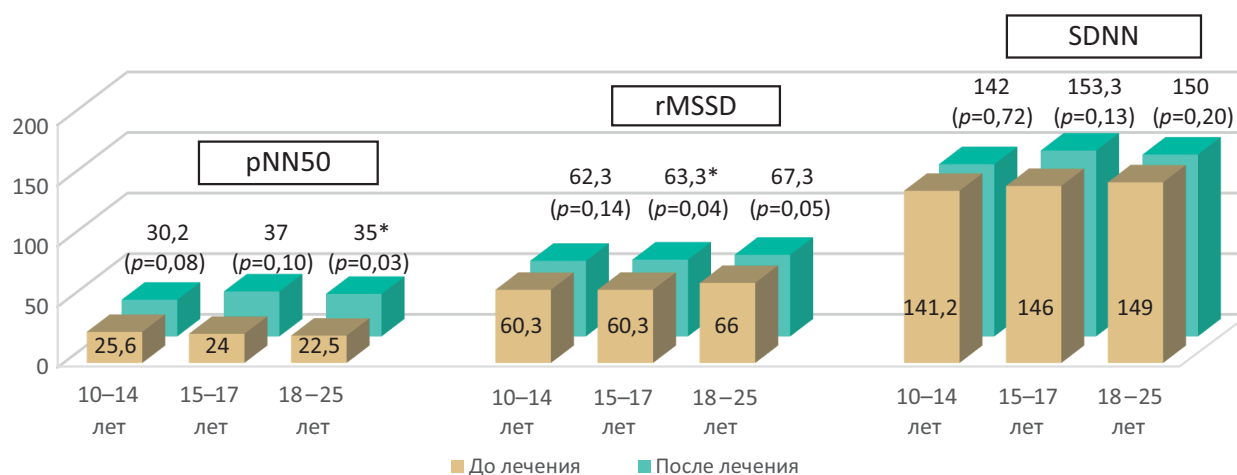


Рисунок 4 – Показатели временного анализа variability ритма сердца в динамике у пациентов основной группы

Холтеровское мониторирование ЭКГ с оценкой variability сердечного ритма

Исходные показатели ЧСС (в дневное и ночное время суток) при ХМ ЭКГ в основной группе и группе сравнения достоверно не отличались и имели тенденцию к брадикардии (в сравнении с детьми и подростками контрольной группы), более выраженную у пациентов 10–14 лет — $72,7 \pm 9,9$ против $79,5 \pm 7,5$ в мин. У пациентов с ПКС регистрировалась одиночная экстрасистолия (предсердная в 13,3%, желудочковая — в 2,2%) с частотой $1385,6 \pm 97,3$ и $1513,8 \pm 102,3$ в сутки для пациентов основной группы и группы сравнения (которая у большинства пациентов носила мономорфный и только у 2 — полиморфный характер и у 1 подростка выявлялись эпизоды аллоритмии по типу тригеминии). У 32–36 пациентов каждой группы (71,1–77,8%) выявлялись признаки дисфункции синусового узла (эпизоды миграции водителя ритма, сино-атриальной блокады, наджелудочкового замещающего ритма), а клинически значимые паузы ритма (1432–1692 мс) регистрировались у 3 (6,7%) пациентов с ПКС (табл. 3).

Включение L-карнитина дополнительно к стандартной терапии привело к восстановлению ЧСС, сокращению частоты регистрации брадиартимий и уменьшению «плотности» экстрасистолии ($p=0,01$). Представленность эктопических комплексов и число эпизодов несинусового ритма в группе сравнения изменились незначительно.

Среднесуточное значение интервала QTc по данным ХМ исходно было выше у детей, подростков и лиц молодого возраста, перенёсших новую коронавирусную инфекцию, — $429,1 \pm 11,6$ мс против здоровых сверстников — $399,3 \pm 18,8$ ($p=0,01$). Неспецифические нарушения реполяризации нивелировались к 6 нед в обеих исследуемых группах. У одного ребенка 10 лет, перенёсшего ДМСВС с миокардитом и коронаритом, отмечалось уплощение зубца Т и депрессия ST до 150 мкВ по данным ХМ ЭКГ, которые нивелировались после курса комплексной терапии с дополнительным использованием препарата L-карнитина.

Показатели временного анализа variability ритма сердца (BPC) по данным ХМ во всех возрастных категориях были исходно снижены

у 26 (57,8%) пациентов основной группы и 27 (60%) лиц группы сравнения (табл. 4), а средние значения SDNN независимо от возраста были ниже у пациентов с ПКС в сравнении со здоровыми сверстниками. К 6 нед лечения среднегрупповые значения rNN50, rMSSD, SDNN значимо возрастали у всех детей, подростков и лиц молодого возраста основной группы, приближаясь к показателям здоровых сверстников. В группе сравнения отмечалась сходная динамика, но отличия не достигали статистической достоверности. К концу наблюдения основные показатели временного анализа BCP соответствовали референсным значениям у 39 (86,7%) и только у 14 (31,1%) пациентов основной группы и группы сравнения соответственно ($p=0,00$) (Рис. 4).

Определение качества жизни (PedsQL™)

Кардиальные нарушения у пациентов с ПКС были ассоциированы с психологическими проблемами и снижением качества жизни по опроснику PedsQL™. При этом эмоциональное и социальное функционирование в большей степени было снижено у подростков 15–17 лет, а физическое и школьное функционирование — у детей 10–14 лет. При оценке физического функционирования нами были выявлены статистически значимые различия в зависимости от наличия нарушений ритма и проводимости ($p=0,013$). Как следует из данных, представленных в таблице 5, в динамике было отмечено статистически значимое возрастание показателей качества жизни по всем направлениям (физическое, эмоциональное, социальное, школьное функционирование) у пациентов основной группы, тогда как в группе сравнения достоверно улучшился показатель эмоционального и школьного функционирования.

В целом, через 6 нед лечения проведенная терапия с дополнительным использованием L-карнитина привела к отсутствию жалоб, отмечалась нормализация объективного статуса, лабораторно-инструментальных данных у 42 (93,3%) пациентов основной группы, а в группе сравнения подобные результаты получены у 66,7% ($p < 0,05$).

Нежелательные явления

Нежелательных явлений, потребовавших отмены препарата, существенного ухудшения клинических, инструментальных и биохимических показателей (АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина, глюкозы) на фоне приема препарата не зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на более низкие показатели заболеваемости, тяжести течения и летальности, проблемы со здоровьем после перенесенной новой коронавирусной инфекции не могли не коснуться популяции детей и подростков. Согласно данным литературы, распространенность long COVID

(включающего продолжающийся симптомный COVID) и ПКС варьирует от 1,6 до 78% (в зависимости от возраста и критериев постановки диагноза) [22]. Распространенность ПКС в нашем исследовании составила 14,1% среди несовершеннолетних и 28,9% среди лиц 18–25 лет, что соответствует возрастным тенденциям формирования ПКС, но в целом несколько ниже, чем по данным российских исследований [23, 24], но, при этом, выше, чем по результатам метаанализа S. Wulf Hanson и соавт., установившим, что через 3 мес после перенесенной новой коронавирусной инфекции 2,8% исследуемых моложе 20 лет имели как минимум 1 симптом ПКС [3].

Вероятность развития ПКС практически не коррелирует с тяжестью острого COVID-19, но выше у серопозитивных пациентов [5, 25]. В наше исследование включались только пациенты с лабораторно подтвержденной новой коронавирусной инфекцией, но только у 23,3% из них было зарегистрировано среднетяжелое течение заболевания в остром периоде, у остальных оно было легким или бессимптомным. Хотя, следует отметить, что 13 пациентов из 45 пациентов, включенных в исследование с диагнозом U09.9 – Состояние после COVID-19, имели в анамнезе ДМБС, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией [26].

Согласно данным литературы, именно поражение ССС наряду с вовлечением ЖКТ является ведущим органом проявлением ДМБС и нередко определяет жизненный прогноз [27]. При этом, определяемые у 67–90% детей с ДМБС нарушения процессов реполяризации на ЭКГ, аритмии и блокады проведения, повышение активности кардиоспецифических ферментов, миокардиальная дисфункция, перикардиальный выпот и дилатация коронарных артерий, могут сохраняться и более 12 нед от момента манифестации инфекции [28] и «вылиться» в развитие самостоятельных нозологических форм — миокардитов, перикардитов, артериальной гипертензии, аневризм коронарных артерий.

Взрослые пациенты после перенесенной коронавирусной инфекции имеют в 1,6 раза более высокий риск развития нового сердечно-сосудистого заболевания, включая нарушения ритма, неишемическую/ишемическую кардиомиопатию, цереброваскулярные и тромботические заболевания [29]. Подобная информация для детской популяции была впервые представлена в недавнем обзоре B. Zhang и соавт. [30], которые продемонстрировали, что после перенесенной новой коронавирусной инфекции у детей и подростков отмечается повышенный риск развития артериальной гипертензии, нарушений ритма, миокардита, сердечной недостаточности, кардиомиопатии и тромбоэмболических нарушений. Причем, пациенты 5–20 лет продемонстрировали

более высокий риск развития сердечно-сосудистых нарушений (особенно, аритмий) по сравнению с детьми в возрасте до 5 лет. В нашем исследовании наличие определённых сердечно-сосудистых заболеваний явилось критерием исключения, но частота кардиальных проявлений ПКС (боль в груди, сердцебиение, синкопе) составила 1,71%, что полностью соответствовала данным обзора [30].

Поражение ССС при длительном COVID у детей, в отличие от ДМСВС, описано в небольшом количестве исследований, по данным которых кардиоваскулярные последствия имели место у 8,7–14,5 пациентов [31–33]. Наиболее частыми симптомами были повышение или снижение АД и синдром постуральной тахикардии. По нашим данным артериальная гипо- и гипертензия в покое и аномальные реакции на ортостаз выявлялись у 3–16 пациентов (6,7–24,4%). Среди электрофизиологических аномалий наиболее часто описываются синусовая тахи- и брадикардия, нарушения реполяризации [34]. В работе А.В. Delogi и соавт. также представлены данные о незначительном удлинении QTc (в пределах нормального диапазона) в группе длительного COVID, а также изменение вариабельности ритма сердца с преобладанием парасимпатической активности [34].

Однако, в целом, у обследованных нами детей, подростков и лиц молодого возраста с ПКС, преобладали жалобы астенического характера, что полностью согласуется с известными литературными данными, о наиболее частом выявлении у детей и подростков с длительным COVID-19 повышенной утомляемости (до 87%) и головной боли (до 80%) [32, 35]. Хотя выраженная головная боль может быть обусловлена снижением или повышением АД, а повышенная утомляемость и снижение толерантности к физической нагрузке, отчасти, опосредовано миокардиальной дисфункцией и развитием нарушений ритма. Это подтверждается наличием прямой связи умеренной силы между симптомами со стороны ССС и снижением качества жизни: в частности, количеством экстрасистол и нарушением физического функционирования ($r=0,469$).

Учитывая сложный характер патогенеза, лечение ПКС на настоящий момент только разрабатывается [36]. У взрослых пациентов используются транквилизаторы группы бензодиазепинов, антидепрессанты (трициклические и ингибиторы обратного захвата серотонина), ноотропы, витамины (особенно группы В, С и D), антиоксиданты, энергетотропные препараты. У детей показан протекторный эффект аминокислоты (глицин) и ее комбинаций с глютаминовой кислотой и L-цистеином (элтацин) [37].

L-карнитин продемонстрировал свою эффективность в остром периоде COVID-19, оказывая антиоксидантный, иммуномодулирующий, подавляя TNF- α , IL-6, и IL-1, а также кардиопротективный эффекты [38]. В исследовании D. Scaturro и соавт. было установлено, что сочетание физических упражнений с терапией L-ацетилкарнитином у пациентов с ПКС позволяет достоверно улучшить качество жизни и нивелировать проявления депрессии [39]. Нами ранее также была показана способность L-карнитина корректировать психологические нарушения, входящие в клинический спектр проявлений ПКС [40].

Ограничения исследования

К ограничениям данного исследования относятся отсутствие предварительного расчёта размера выборки, в связи с ограниченным числом детей, перенёвших лабораторно подтверждённый COVID-19. Кроме того, возможным ограничением данной работы является отсутствие сравнительного анализа в группах (в зависимости от возраста), который является самостоятельной задачей и предметом отдельной публикации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продemonстрирована эффективность применения L-карнитина для коррекции частоты и выраженности основных проявлений ПКС — вегетативных, кардиоваскулярных, психоневрологических нарушений и астенических расстройств у детей, подростков и лиц молодого возраста.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Л.А. Балыкова, М.В. Ширманкина, А.В. Краснополянская — сбор и обработка материала, написание текста; А.А. Страдина, С.А. Ивянский, Т.М. Дуваярова, Д.С. Родионов — сбор и обработка материала, редактирование текста статьи. Все авторы сделали эквивалентный и равнозначный вклад в подготовку публикации. 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

1. Nikolopoulou G.B., Maltezos H.C. COVID-19 in Children: Where do we Stand? // Arch Med Res. – 2022. – Vol. 53, No. 1. – P. 1–8. DOI: 10.1016/j.arcmed.2021.07.002
2. Henderson L.A., Canna S.W., Friedman K.G., Gorelik M., Lapidus S.K., Bassiri H., Behrens E.M., Kernan K.F., Schulert G.S., Seo P., Son M.B.F., Tremoulet A.H., VanderPluym C., Yeung R.S.M., Mudano A.S., Turner A.S., Karp D.R., Mehta J.J. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 3 // Arthritis Rheumatol. – 2022. – Vol. 74, No.4. – P: e1–e20. DOI: 10.1002/art.42062
3. Global Burden of Disease Long COVID Collaborators; Wulf Hanson S., Abbafati C., Aerts J.G., Al-Aly Z., Ashbaugh C., Ballouz T., Blyuss O., Bobkova P., Bonsel G., Borzakova S., Buonsenso D., Butnaru D., Carter A., Chu H., De Rose C., Diab M.M., Ekbohm E., El Tantawi M., Fomin V., Frithiof R., Gamirova A., Glybochko P.V., Haagsma J.A., Haghighi Javanmard S., Hamilton E.B., Harris G., Heijenbroek-Kal M.H., Helbok R., Hellemons M.E., Hillus D., Huijts S.M., Hultström M., Jassat W., Kurth F., Larsson I.M., Lipcsey M., Liu C., Loflin C.D., Malinovschi A., Mao W., Mazankova L., McCulloch D., Menges D., Mohammadifard N., Munblit D., Nekliudov N.A., Ogbuoi O., Osmanov I.M., Peñalvo J.L., Petersen M.S., Puhon M.A., Rahman M., Rass V., Reinig N., Ribbers G.M., Ricchiuto A., Rubertsson S., Samitova E., Sarrafzadegan N., Shikhaleva A., Simpson K.E., Sinatti D., Soriano J.B., Spiridonova E., Steinbeis F., Svistunov A.A., Valentini P., van de Water B.J., van den Berg-Emons R., Wallin E., Witzernath M., Wu Y., Xu H., Zoller T., Adolph C., Albright J., Amlag J.O., Aravkin A.Y., Bang-Jensen B.L., Bisignano C., Castellano R., Castro E., Chakrabarti S., Collins J.K., Dai X., Daoud F., Dapper C., Deen A., Duncan B.B., Erickson M., Ewald S.B., Ferrari A.J., Flaxman A.D., Fullman N., Gamkrelidze A., Giles J.R., Guo G., Hay S.I., He J., Helak M., Hulland E.N., Kereselidze M., Krohn K.J., Lazzar-Atwood A., Lindstrom A., Lozano R., Malta D.C., Månsson J., Mantilla Herrera A.M., Mokdad A.H., Monasta L., Nomura S., Pasovic M., Pigott D.M., Reiner R.C. Jr., Reinke G., Ribeiro A.L.P., Santomauro D.F., Sholokhov A., Spurlock E.E., Walcott R., Walker A., Wiyongse C.S., Zheng P., Bettger J.P., Murray C.J.L., Vos T. Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021 // JAMA. – 2022. – Vol. 328, No. 16. – P. 1604–1615. DOI: 10.1001/jama.2022.18931
4. Izquierdo-Pujol J., Moron-Lopez S., Dalmau J., Gonzalez-Aumatell A., Carreras-Abad C., Mendez M., Rodrigo C., Martinez-Picado J. Post COVID-19 Condition in Children and Adolescents: An Emerging Problem // Front Pediatr. – 2022. – Vol. 10. – P. 894204. DOI: 10.3389/fped.2022.894204
5. Захарова И.Н., Османов И.М., Творогова Т.М., Бережная И.В., Махаева А.В. Постковидный синдром у детей в структуре COVID-19 // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2022. – № 1. – С. 8–14. DOI: 10.26442/26586630.2022.1.201515
6. De Wolf R., Zaqout M., Tanaka K., Muiño-Mosquera L., van Berlaer G., Vandekerckhove K., Dewals W., De Wolf D. Evaluation of late cardiac effects after multisystem inflammatory syndrome in children // Front Pediatr. – 2023. – Vol. 11. – P. 1253608. DOI: 10.3389/fped.2023.1253608
7. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I., Fahim M., Arendt C., Hoffmann J., Shchendrygina A., Escher F., Vasa-Nicotera M., Zeiher A.M., Vahreschild M., Nagel E. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // JAMA Cardiol. – 2020. – Vol. 5, No. 11. – P. 1265–1273. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557 Erratum in: JAMA Cardiol. – 2020. – Vol. 5, No. 11. – P. 1308. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.4648
8. Благоева О.В., Коган Е.А., Лутохина Ю.А., Куклева А.Д., Айнетдинова Д.Х., Новосадов В.М., Рудь Р.С., Зайцев А.Ю., Зайденов В.А., Куприянова А.Г., Александрова С.А., Фомин В.В. Постковидный миоэндокардит подострого и хронического течения: клинические формы, роль персистенции коронавируса и аутоиммунных механизмов. Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 6. – С. 11–27. DOI: 10.18087/cardio.2021.6.n1659
9. Балыкова Л.А., Ширманкина М.В., Владимиров Д.О., Науменко Е.И., Самошкина Е.С., Чернышова Р.А. Постковидный синдром у детей и подростков: обзор литературы и описание клинического наблюдения // РМЖ. Мать и дитя. – 2022. – Т. 5, № 4. – С. 366–372. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-366-372
10. Методические рекомендации «Особенности течения long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия» // Терапия. – 2022. – № 1 (Приложение). – С. 1–147. DOI: 10.18565/therapy.2022.1suppl.1-147
11. Pierce J.D., Shen Q., Cintron S.A., Hiebert J.B. Post-COVID-19 Syndrome // Nurs Res. – 2022. – Vol. 71, No. 2. – P. 164–174. DOI: 10.1097/NNR.0000000000000565
12. Matsui H., Einama T., Shichi S., Kanazawa R., Shibuya K., Suzuki T., Matsuzawa F., Hashimoto T., Homma S., Yamamoto J., Taketomi A., Abe H. L-Carnitine supplementation reduces the general fatigue of cancer patients during chemotherapy // Mol Clin Oncol. – 2018. – Vol. 8, No. 3. – P. 413–416. DOI: 10.3892/mco.2018.1557
13. Варлашина К.А., Ивянский С.А., Науменко Е.И., Плешков С.А., Балыкова Л.А., Самошкина Е.С., Крупнова В.М. Нарушения ритма сердца у юных спортсменов: распространенность и подходы к коррекции с использованием метаболического средства // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97, № 3. – С. 167–174. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-3-167-174
14. Агапитов Л.И., Белозеров Ю.М. Эффективность L-карнитина в коррекции эндотелиальной дисфункции у детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями и нарушением легочной гемодинамики // Вопросы практической педиатрии. – 2010. – Т. 5, № 4. – С. 78–81. EDN: NCVJJP
15. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Степурина Л.Л., Плещеничкова И.И., Воробьева А.С., Кузнецова О.А. Вегетативная дистония в практике педиатра // Медицинский Совет. – 2015. – № 14. – С. 98–105. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-14-98-105
16. Балыкова Л.А., Ивянский С.А., Урзеева А.Н., Щекина Н.В., Аверина Е.И. Элькар в детской

- спортивной практике // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – Т. 58, № 5. – С. 102–108. EDN: RRTSML
17. Леонтьева И.В., Сухоруков В.С., Чечуро В.В., Тутьман К.М. Диагностика и лечение миокардиодистрофии у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 57, № 4–2. – С. 85–93. EDN: PVSXRP
 18. Александров А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков // Системные гипертензии. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 7–35. DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200126
 19. Zhao J., Han Z., Zhang X., Du S., Liu A.D., Holmberg L., Li X., Lin J., Xiong Z., Gai Y., Yang J., Liu P., Tang C., Du J., Jin H. A cross-sectional study on upright heart rate and BP changing characteristics: basic data for establishing diagnosis of postural orthostatic tachycardia syndrome and orthostatic hypertension // BMJ Open. – 2015. – Vol. 5, No. 6. – P. e007356. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-007356
 20. Ricci F., De Caterina R., Fedorowski A. Orthostatic Hypotension: Epidemiology, Prognosis, and Treatment // J Am Coll Cardiol. – 2015. – Vol. 66, No. 7. – P. 848–860. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.06.1084
 21. Hu Y., Wang Y., He B., Wang Y., Han Z., Tao C., Li H., Jiang Y., Tang C., Du J. Sympathetic Overactivation From Supine to Upright Is Associated With Orthostatic Hypertension in Children and Adolescents // Front Pediatr. – 2020. – Vol. 8. – P. 54. DOI: 10.3389/fped.2020.00054
 22. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X., Kang L., Guo L., Liu M., Zhou X., Luo J., Huang Z., Tu S., Zhao Y., Chen L., Xu D., Li Y., Li C., Peng L., Li Y., Xie W., Cui D., Shang L., Fan G., Xu J., Wang G., Wang Y., Zhong J., Wang C., Wang J., Zhang D., Cao B. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study // Lancet. – 2023. – Vol. 401, No. 10393. – P. e21–e33. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00810-3
 23. Вавилова В.П., Вавилов А.М., Анисимова А.В., Лячина Н.В., Перевощикова Н.К., Соснина Ю.Г., Вавилов В.А., Богомолова А.А., Филимонова И.В., Добряк Т.А., Вакулова Т.М., Селиверстов И.А., Кабанова К.В., Ермолюк И.А., Титоренко Е.С., Крекова Н.П., Черных Н.С., Дракина С.А. Постковидный синдром у детей и подростков крупного промышленного города // Consilium Medicum. – 2023. – Т. 25. – № 8. – С. 518–523. DOI: 10.26442/26586630.2023.8.202324
 24. Иванова О.Н. Постковидный синдром у детей // Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. – № 9 (111). DOI: 10.23670/IRJ.2021.9.111.040
 25. Say D., Crawford N., McNab S., Wurzel D., Steer A., Tosif S. Post-acute COVID-19 outcomes in children with mild and asymptomatic disease // Lancet Child Adolesc Health. – 2021. – Vol. 5, No. 6. – P. e22–e23. DOI: 10.1016/S2352-4642(21)00124-3
 26. Bowen A., Miller A.D., Zambrano L.D., Wu M.J., Oster M.E., Godfred-Cato S., Belay E.D., Campbell A.P. Demographic and Clinical Factors Associated With Death Among Persons <21 Years Old With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children-United States, February 2020-March 2021 // Open Forum Infect Dis. – 2021. – Vol. 8, No. 8. – P. ofab388. DOI: 10.1093/ofid/ofab388
 27. Saed Aldien A., Ganesan G.S., Wahbeh F., Al-Nassr N., Altarawneh H., Al Theyab L., Saed Aldien S., Tomerak S., Naveed H., Elshazly M.B., Zakaria D. Systemic Inflammation May Induce Cardiac Injury in COVID-19 Patients Including Children and Adolescents Without Underlying Cardiovascular Diseases: A Systematic Review // Cardiovasc Revasc Med. – 2022. – Vol. 35. – P. 169–178. DOI: 10.1016/j.carrev.2021.04.007
 28. Erol N., Alpinar A., Erol C., Sari E., Alkan K. Intriguing new faces of Covid-19: persisting clinical symptoms and cardiac effects in children // Cardiol Young. – 2022. – Vol. 32, No. 7. – P. 1085–1091. DOI: 10.1017/S1047951121003693
 29. Вахненко Ю.В., Доровских И.Е., Домке А.П. Кардиоваскулярная составляющая постковидного синдрома // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2022. – № 1. – С. 56–64. DOI: 10.34215/1609-1175-2022-1-56-64
 30. Zhang B., Thacker D., Zhou T., Zhang D., Lei Y., Chen J., Chrischilles E.A., Christakis D.A., Fernandez S., Garg V., Kim S., Mosa A.S.M., Sills M.R., Taylor B.W., Williams D.A., Wu Q., Forrest C.B., Chen Y. Cardiovascular post-acute sequelae of SARS-CoV-2 in children and adolescents: cohort study using electronic health records // Nat Commun. – 2025. – Vol. 16, No. 1. – P. 3445. DOI: 10.1038/s41467-025-56284-0
 31. Шахизирова И.Д. Адаптационные возможности детского организма после перенесенной постковидной инфекции // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2024. – № 2. – С. 79–85. EDN: IKDLKZ
 32. Пономарева Д.А., Нараева Т.А., Желев В.А., Басарева Н.И., Мочалина Л.А., Рейм А.С., Ермолаева Ю.А. Кардиальные проявления постковидного синдрома у детей и подростков // Сибирское медицинское обозрение. – 2022. – № 5. – С. 81–85. DOI: 10.20333/25000136-2022-5-81-85
 33. Abi Nassif T., Fakhri G., Younis N.K., Zareef R., Al Amin F., Bitar F., Arabi M. Cardiac Manifestations in COVID-19 Patients: A Focus on the Pediatric Population // Can J Infect Dis Med Microbiol. – 2021. – Vol. 16, No. 2021. – P. 5518979. DOI: 10.1155/2021/5518979
 34. Delogu A.B., Aliberti C., Birritella L., De Rosa G., De Rose C., Morello R., Cambise N., Marino A.G., Belmusto A., Tinti L., Di Renzo A., Lanza G.A., Buonsenso D. Autonomic cardiac function in children and adolescents with long COVID: a case-controlled study // Eur J Pediatr. – 2024. – Vol. 183, No. 5. – P. 2375–2382. DOI: 10.1007/s00431-024-05503-9
 35. Pellegrino R., Chiappini E., Licari A., Galli L., Marseglia G.L. Prevalence and clinical presentation of long COVID in children: a systematic review // Eur J Pediatr. – 2022. – Vol. 181, No. 12. – P. 3995–4009. DOI: 10.1007/s00431-022-04600-x
 36. Morrow A.K., Ng R., Vargas G., Jashar D.T., Henning E., Stinson N., Malone L.A. Postacute/Long COVID in Pediatrics: Development of a Multidisciplinary Rehabilitation Clinic and Preliminary Case Series // Am J Phys Med Rehabil. – 2021. – Vol. 100, No. 12. – P. 1140–1147. DOI: 10.1097/PHM.0000000000001896
 37. Серебрякова Е.Н., Жмаева Л.И. К вопросу о постковидном синдроме у детей и подростков: подходы к терминологии, патогенезу, клинике, диагностике и лечению // Антибиотики и Химиотерапия. – 2022. – Т. 67, № 11–12. – С. 51–55. DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-51-55
 38. Fathizadeh H., Milajerdi A., Reiner Ž., Amirani E., Asemi Z., Mansournia M.A., Hallajzadeh J. The effects of L-carnitine supplementation on indicators of

- inflammation and oxidative stress: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // J Diabetes MetabDisord. – 2020. – Vol.19. – P. 1879–1894. DOI: 10.1007/s40200-020-00627-9
39. Scaturro D., Vitagliani F., Di Bella V.E., Falco V., Tomasello S., Lauricella L., Letizia Mauro G. The Role of Acetyl-Carnitine and Rehabilitation in the Management of Patients with Post-COVID Syndrome: Case-Control Study // Appl Sci. – 2022. – Vol. 12, No. 8. – P. 4084. DOI: 10.3390/app12084084
40. Балыкова Л.А., Кирюхина С.В., Колмыкова Н.А., Кукина Г.Н., Ширманкина М.В., Булдыгина Ю.А. Комплексный подход к коррекции психологических нарушений у детей с постковидным синдромом // Практика педиатра. – 2023. – № 3. – С. 28–34. EDN: QMYMYX

АВТОРЫ

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: larisabalykova@yandex.ru

Ширманкина Марина Васильевна — ассистент кафедры педиатрии с курсом диетологии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва». ORCID ID: 0000-0002-9049-5662. E-mail: shirmankina99@mail.ru

Краснопольская Анна Валерьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом диетологии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва». ORCID ID: 000-0003-3990-9353. E-mail: abalykova@mail.ru

Ивянский Станислав Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом диетологии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва». ORCID ID: 0000-0003-0087-4421. E-mail: stivdoctor@yandex.ru

Страдина Анна Александровна — врач-педиатр ГБУЗ РМ «Детская поликлиника № 4». ORCID ID: 0000-0003-1208-9949. E-mail: gofj@mail.ru

Дуваярова Татьяна Михайловна — ассистент кафедры педиатрии с курсом диетологии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва». ORCID ID: 0009-0008-0564-9534. E-mail: zolnickova.tatjana@yandex.ru

Родионов Даниил Сергеевич — студент 6 курса Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва». ORCID ID: 0009-0009-6773-0124. E-mail: Daniil.serg.rod@gmail.com

УДК 616-006.63:615.1:336.14



Применение препарата сонидегиб при лечении пациентов с местно распространённым базальноклеточным раком кожи: анализ влияния на бюджет здравоохранения России

М.Ю. Фролов¹, В.А. Рогов¹, О.И. Ивахненко², В.В. Ряженев²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, Россия, 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Россия, 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

E-mail: clinpharmrussia@yandex.ru

Получена 15.03.2025

После рецензирования 30.07.2025

Принята к печати 10.08.2025

Анализ влияния на бюджет (АВБ) является ключевым этапом обоснования включения новых лекарственных препаратов в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). Он позволяет прогнозировать финансовые последствия внедрения терапии и оценивать эффективность распределения ресурсов, что имеет особое значение при применении инновационных противоопухолевых средств.

Цель. Проведение АВБ здравоохранения РФ применения сонидегиба для оценки целесообразности включения в перечень ЖНВЛП для терапии пациентов с местно распространённым базальноклеточным раком кожи (мрБКРК).

Материалы и методы. В разработанной для применения в условиях РФ фармакоэкономической модели проведён АВБ для здравоохранения РФ на основе сравнительного моделирования двух сценариев: базового (все пациенты получают висмодегиб) и альтернативного (поэтапное внедрение сонидегиба с ростом доли до 50% к третьему году). Временной горизонт — 3 года. Учтены прямые медицинские затраты, данные о ценах из реестров ЖНВЛП, государственные закупки, нормативные надбавки, демографические и эпидемиологические параметры. Дополнительно выполнен односторонний анализ чувствительности в диапазоне $\pm 10\%$ ключевых переменных

Результаты. АВБ здравоохранения РФ показал, что включение сонидегиба в перечень ЖНВЛП приведёт к снижению бюджетных затрат на лечение пациентов с мрБКРК на 3,15% (-37 270 334 руб. или -387 440,81 USD) в рамках моделируемой совокупности пациентов. Представленные результаты АВБ сохраняют устойчивость при изменении цены препаратов сравнения, размеров популяции в сумме и распределения пациентопотока по годам, при отклонении от базового значения $\pm 10\%$.

Заключение. Моделирование показывает, что включение лекарственного препарата сонидегиб в перечень ЖНВЛП приводит к снижению затрат системы здравоохранения при возможном повышении переносимости терапии и расширении терапевтического арсенала для лечения мрБКРК, т.е. является обоснованным с точки зрения клинко-экономических последствий. Полученные результаты подтверждают его фармакоэкономическую обоснованность в качестве альтернативы висмодегибу в терапии мрБКРК.

Ключевые слова: базальноклеточный рак кожи; сонидегиб; анализ влияния на бюджет; ЖНВЛП; таргетная терапия

Список сокращений: БКРК — базальноклеточный рак кожи; ЗНО — злокачественные новообразования; ЛП — лекарственный препарат; АВБ — анализ влияния на бюджет; ЖНВЛП — жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты; мрБКРК — местно распространённый базальноклеточный рак кожи; ОХЛП — общая характеристика лекарственного препарата; ГР ЖНВЛП — Государственный реестр жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов; ОЦП — отпускная цена производителя.

Для цитирования: М.Ю. Фролов, В.А. Рогов, О.И. Ивахненко, В.В. Ряженев. Применение препарата сонидегиб при лечении пациентов с местно распространённым базальноклеточным раком кожи: анализ влияния на бюджет здравоохранения России. *Фармация и фармакология*. 2025;13(4):285-296. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-4-285-296

© М.Ю. Фролов, В.А. Рогов, О.И. Ивахненко, В.В. Ряженев, 2025

For citation: M.Yu. Frolov, V.A. Rogov, O.I. Ivakhnenko, V.V. Ryazhenov. The use of sonidegib in the treatment of patients with locally advanced basal cell carcinoma of the skin: an analysis of the impact on the Russian healthcare budget. *Pharmacy & Pharmacology*. 2025;13(4):285-296. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-4-285-296

The use of sonidegib in the treatment of patients with locally advanced basal cell carcinoma of the skin: an analysis of the impact on the Russian healthcare budget

M.Yu. Frolov¹, V.A. Rogov¹, O.I. Ivakhnenko¹, V.V. Ryazhenov²

¹ Volgograd State Medical University,

1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400066

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),

2 Trubetskaya Str., Bldg 8, Moscow, Russia, 119991

E-mail: clinpharmrussia@yandex.ru

Received 15 March 2025

After peer review 30 July 2025

Accepted 10 Aug 2025

Budget Impact Analysis (BIA) is a key step in justifying the inclusion of new medicines in the list of vital and essential medicines (VED). It allows you to predict the financial consequences of the introduction of therapy and evaluate the effectiveness of resource allocation, which is of particular importance when using innovative antitumor drugs.

The aim. Implementation of the BIA of Healthcare of the Russian Federation of the use of sonidegib to assess the feasibility of inclusion in the list of VEDs for the treatment of patients with locally advanced basal cell carcinoma (laBCCs).

Materials and methods. In the pharmacoeconomic model developed for use in the Russian Federation, the BIA was conducted for healthcare in the Russian Federation based on comparative modeling of two scenarios: basic (all patients receive vismodegib) and alternative (phased introduction of sonidegib with an increase in the share to 50% by the third year). The time horizon is 3 years. Direct medical costs, price data from VED registers, government procurement, regulatory allowances, demographic and epidemiological parameters are taken into account. Additionally, a one-way sensitivity analysis was performed in the range of $\pm 10\%$ of key variables

Results. An analysis of the impact on the healthcare budget of the Russian Federation showed that the inclusion of sonidegib in the list of VED will lead to a 3.15% reduction in budget costs for the treatment of patients with laBCCs (-37,270,334 rubles or -387,440.81 USD) within the modeled patient population. The presented BIA results remain stable with changes in the price of comparison drugs, the total population size and the distribution of patient flow over the years, with a deviation from the baseline value of $\pm 10\%$.

Conclusion. Modeling shows that the inclusion of the drug sonidegib in the list of VED leads to a reduction in the costs of the healthcare system with a possible increase in the tolerability of therapy and an expansion of the therapeutic arsenal for the treatment of laBCCs, i.e. it is justified from the point of view of clinical and economic consequences. The results obtained confirm its pharmacoeconomic validity as an alternative to vismodegib in the treatment of laBCCs.

Keywords: basal cell carcinoma of the skin; sonidegib; budget impact analysis; vital and essential medicines; targeted

Abbreviations: BCC — basal cell carcinoma; MNs — malignant neoplasms; BIA — budget impact analysis; VED — vital and essential medicines; laBCCs — locally advanced basal cell carcinoma; SmPC — summary of product characteristics; VEN List — List of Vital and Essential Medicines; MSP — manufacturer's selling price.

ВВЕДЕНИЕ

Базальноклеточный рак кожи (БКРК) — наиболее распространённая разновидность злокачественной опухоли кожи. По экспертным оценкам, на него приходится до 80% всех немеланомных злокачественных новообразований (ЗНО) кожи [1–4]. В Российской Федерации БКРК также занимает лидирующее положение среди ЗНО кожи¹ [4], учитывая в составе немеланомных опухолей кожи. По данным Национального канцер-регистра, заболеваемость БКРК в стране за последние десятилетия демонстрирует стабильный рост, что связано как с улучшением диагностики, так и с увеличением продолжительности жизни: суммарная заболеваемость раком кожи в РФ составляет более

50 случаев на 100 тыс. населения, причём до 70–80% из них приходится на БКРК². По данным 2022 года общее число новых случаев немеланомного рака кожи в России составило 79 399, при этом стандартизованный показатель заболеваемости составил 26,49 на 100 000 населения³. У подавляющего большинства пациентов заболевание диагностируется на локализованных стадиях, когда радикальное лечение эффективно. Однако у определённой доли пациентов развивается местно распространённый процесс, не поддающийся

¹ Клинические рекомендации Базальноклеточный рак кожи // Рубрикатор клинических рекомендаций: [сайт]. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/467_3. (дата обращения 20.07.2025)

² Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. — 276 с. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf>

³ Там же.

хирургическому или лучевому лечению, что обуславливает необходимость применения системной терапии [2, 4]. Доля пациентов с нерезектабельными и рецидивирующими формами БКРК, потенциальными кандидатами для системной терапии, по экспертным оценкам, достигает 1–2% от общей популяции больных [5].

Несмотря на относительно низкий потенциал БКРК к метастазированию, у части пациентов развивается местно распространённое, рецидивирующее или нерезектабельное течение заболевания, при котором требуется системная таргетная терапия [2]. Современные стратегии лечения распространенных форм БКРК включают использование таргетной терапии, представляющей сегодня прорыв в лечении метастатических, местно распространенных и нерезектабельных форм БКРК [6, 8, 9]. В основе её механизма лежит направленное воздействие на ключевые молекулярные пути, вовлечённые в развитие опухоли, что делает терапию высокоэффективной и относительно безопасной. Основное внимание уделяется ингибированию сигнального пути Hedgehog, который играет ключевую роль в патогенезе БКРК. Так, применение лекарственных препаратов (ЛП) висмодегиб и сонидегиб обеспечивает объективный ответ опухоли и контроль над её ростом в случаях, когда хирургическое или лучевое лечение невозможно [6, 8, 10]. В частности, исследование BOLT продемонстрировало высокую эффективность сонидегиба у пациентов с нерезектабельной формой заболевания [9], а исследование STEVIE подтвердило устойчивость эффекта висмодегиба при длительной терапии [11].

Сравнительный анализ фармакокинетических и клинических свойств ЛП указывает на ряд различий, имеющих потенциальное значение для системы здравоохранения. Сонидегиб имеет более длительный период полувыведения, что способствует снижению частоты визитов к врачу и потенциально уменьшает затраты, связанные с мониторингом лечения [9, 12]. Кроме того, профиль безопасности сонидегиба, по данным исследования BOLT, отличается меньшей частотой отдельных нежелательных явлений, таких как алопеция и мышечные судороги [13], что подтверждается также исследованиями реальной клинической практики в разных странах [14].

Доступные фармакоэпидемиологические данные позволяют в настоящее время оценить потенциальную численность целевой популяции для этих ЛП, и провести экономические оценки использования этих ЛП. В 2025 году вышла важная публикация К.В. Орловой и соавт., посвящённая применению сонидегиба у пациентов с местно распространённым базальноклеточным раком кожи (мрБКРК) в условиях реальной клинической практики в Российской

Федерации [15]. Это многоцентровое проспективное наблюдательное исследование даёт возможность скорректировать ключевые параметры для анализа влияния на бюджет, используя локальные данные, отражающие текущую медицинскую практику.

Для оценки финансовых последствий внедрения сонидегиба в терапию мрБКРК и влияния на бюджет здравоохранения требуется проведение анализа влияния на бюджет (АВБ). Данный вид анализа дополняет оценку «затраты–эффективность» и имеет прикладное значение для органов здравоохранения, участвующих в формировании перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), и в принятии решений о финансировании новых ЛП^{4, 5}. В этой логике нашим объединённым коллективом исследователей в 2025 году уже выполнено исследование по оценке клинико-экономической целесообразности применения ЛП сонидегиб в условиях широкой клинической практики, в которой были показаны клинико-экономические преимущества его применения в терапии 1 линии пациентов с мрБКРК [17].

В условиях ограниченных ресурсов здравоохранения оценка бюджетных последствий внедрения сонидегиба в систему льготного лекарственного обеспечения в РФ приобретает особое значение. Такой анализ позволяет не только обосновать медицинскую целесообразность расширения терапевтического арсенала для лечения мрБКРК, но и продемонстрировать экономическую устойчивость решения, что критически важно для его реализации на практике⁶.

В настоящее время отсутствуют опубликованные данные об анализе влияния на бюджет РФ применения сонидегиба при лечении пациентов с местно распространённым базальноклеточным раком кожи, что определяет новизну настоящего исследования.

В основе настоящего исследования лежит гипотеза о том, что включение ЛП сонидегиб в перечень ЖНВЛП и его применение в рамках государственной системы здравоохранения Российской Федерации для терапии пациентов с мрБКРК позволит расширить терапевтические опции в 1-й линии системного лечения за счёт клинически сопоставимого, а по ряду параметров более предпочтительного по профилю

⁴ Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 (ред. от 25.07.2024) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

⁵ Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утвержденными приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 29 декабря 2018 г. № 242-од.

⁶ Там же.

переносимости таргетного ЛП; снизить совокупные прямые медицинские затраты на лекарственную терапию данной категории пациентов в условиях ограниченного бюджета, а также поддерживать реализацию принципов персонализированной медицины за счёт выбора наиболее подходящего ЛП с учётом индивидуальных особенностей пациента, профиля нежелательных явлений и схемы терапии. Предполагается, что частичное замещение висмодегиб на сонидегиб в терапии мрБКРК при соблюдении нормативных условий ценообразования и объёмов закупок не окажет негативного влияния на бюджет здравоохранения и повысит клинко-экономическую эффективность лечения.

ЦЕЛЬ. Провести анализ влияния на бюджет здравоохранения РФ применения сонидегиб для оценки целесообразности включения в перечень ЖНВЛП для терапии пациентов с мрБКРК в Российской Федерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методика исследования

Для достижения целей исследования были поставлены следующие задачи:

1. Сформировать базовый и моделируемый сценарии применения лекарственной терапии у пациентов с мрБКРК;
2. Определить численность целевой популяции пациентов с мрБКРК, потенциально нуждающихся в терапии ЛП, ингибирующими НН-путь;
3. Оценить прямые медицинские затраты на лекарственное лечение пациентов в каждом из сценариев;
4. Провести анализ чувствительности для оценки устойчивости результатов при варьировании ключевых параметров модели.

АВБ был выполнен, принимая во внимание положения актуальных нормативных документов и рекомендаций^{7, 8}.

АВБ проводили с использованием отечественных данных о заболеваемости, стоимости лекарственной терапии и медицинских услуг, а также прогнозируемого объёма потребления ЛП. Особенностью АВБ в РФ является обязательная опора на официальные источники (государственные

реестры цен, статистику Минздрава и Росстата) и анализ бюджетных последствий в условиях утверждённых нормативов лекарственного обеспечения, что обеспечивает сопоставимость расчётов и позволяет интегрировать их в процесс государственного ценообразования и планирования закупок⁹.

Неопределённость входных параметров учтена с помощью выполнения одностороннего сценарного анализа чувствительности в диапазоне $\pm 10\%$ ключевых переменных. Формат представления результатов (абсолютные суммы и относительные изменения, погодное разложение и разница по статьям затрат) соответствует действующим российским методическим требованиям к АВБ¹⁰ и международной практике (ISPOR [18], EUnetHTA¹¹).

Модель разрабатывалась в Microsoft Excel 2019 про. Она имитирует расходы системы здравоохранения РФ при лечении пациентов с мрБКРК с применением висмодегиба (базовый сценарий) и сонидегиб (моделируемый сценарий с поэтапным внедрением).

Период анализа — 3 календарных года (2026–2028 гг.). Сценарии сравнивали с позиции государственного бюджета, включая только прямые медицинские затраты на лекарственное лечение пациентов 1-й линии терапии.

Описание общей структуры и входных параметров модели

Модель включает два сценария:

1. Базовый сценарий: все пациенты получают висмодегиб;
2. Моделируемый сценарий: сонидегиб поэтапно внедряется в терапевтическую практику, начиная с 10% в 2026 году и до 50% в 2028 году.

Входные параметры фармакоэкономической модели приведены в таблице 1. Все данные нормированы по одному году терапии одного пациента. Используется когортный подход без дифференциации по исходам, так как сравниваемые ЛП относятся к одному классу и сопоставимы по клинической эффективности.

Оценка затрат

Оценка влияния на бюджет здравоохранения РФ применения сонидегиб в широкий клинической практике в случае включения ЛП в перечень ЖНВЛП проводилась с учётом только прямых медицинских затрат на проведение медикаментозного лечения у пациентов в целевой популяции. Следует заметить, опыт исследователей показывает, что

⁷ Требования к методологическому качеству клинко-экономических исследований лекарственного препарата и исследований с использованием анализа влияния на бюджеты бюджетной системы Российской Федерации. Приложение № 5.1 к Правилам формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи, утвержденным постановлением Правительства РФ от 28 августа 2014 г. № 871.

⁸ Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утвержденными приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от «29» декабря 2018 г. № 242-од.

⁹ Там же.

¹⁰ Там же.

¹¹ EUnetHTA. Guidelines for Budget Impact Analysis of Health Technologies in the European Union. 2015. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://health.ec.europa.eu/health-technology-assessment/behind-hta-regulation_en

дополнительные расходы, которые несёт система здравоохранения, связаны с введением ЛП, наблюдением за пациентом, коррекцией побочных эффектов и др. у ЛП данной фармакотерапевтической группы не только практически идентичны, но и крайне низки в условиях здравоохранения РФ. Указанные выше факты обуславливают выбор данного подхода к отбору категорий затрат для АВБ.

Расчёт затрат на лекарственную терапию ЛП висмодегиб для рассматриваемых вмешательств был проведён на основании сведений о способах применения и режимах дозирования, указанных в ОХЛП¹² и клинических рекомендациях^{13, 14}. В качестве источника информации об объёмах закупок препарата сравнения висмодегиб использовались данные компании «IQVIA» по мониторингу государственных закупок для обеспечения государственных и муниципальных нужд за период 2021–2025 гг., представленные компанией на безвозмездной основе.

В качестве источника информации о ценах на препарат висмодегиб использовались сведения о действующей предельной отпускной цене производителя (ОЦП), размещённые в Государственном реестре зарегистрированных цен (по состоянию на 13 марта 2025 г)¹⁵. Данные о ОЦП сонидегиба, планируемой к регистрации для предлагаемого к включению ЛП, предоставлены компанией производителем, сведения о способах применения и режимах дозирования соответствуют листку-вкладышу — информация для пациента¹⁶ на сайте ГРЛС¹⁷. Длительность 1 месяца была принята за 30,44 дня. В расчётах были учтены надбавки, установленные законодательством РФ (НДС 10%). Таким образом, основные параметры для расчёта затрат на проведение 1 линии терапии мрБКРК в РФ приведены в таблице 2.

Численность пациентов

Данные о численности пациентов исследуемой группы были получены расчётным путём. Для этого

¹² Общая характеристика лекарственного препарата 1. наименование лекарственного препарата Эриведж, 150 мг, капсулы. Соответствует экспертному отчету от 19.10.2022 №24523 (последовательность 0007). — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC

¹³ Клинические рекомендации Базальноклеточный рак кожи.

¹⁴ Общая характеристика лекарственного препарата 1. наименование лекарственного препарата Эриведж, 150 мг, капсулы. Соответствует экспертному отчету от 19.10.2022 № 24523 (последовательность 0007).

¹⁵ Висмодегиб. Государственный реестр предельных отпускных цен. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://grls.minzdrav.gov.ru/PriceLims.aspx>

¹⁶ Листок-вкладыш — информация для пациента Одомзо, 200 мг, капсулы. Соответствует экспертному отчету от 02.07.2025 №16397 (последовательность 0005). — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC

¹⁷ Сонидегиб. Государственный реестр лекарственных средств. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e000a8be-5db8-41a8-8c06-0c06d4f83b05

был проведён анализ данных «IQVIA» по закупкам препарата висмодегиб за период с 2021 по 2025 год. Описанные данные представлены в таблице 3.

Из таблицы 2 видно, что в 2021 году было продано 1369 упаковок висмодегиб, в 2022 году — 1388 упаковки, в 2023 — 1452 упаковки, в 2024 — 1605 упаковки, в 2025 — 2023 упаковки.

Таким образом, мы выяснили полное число курсов ЛП висмодегиб, закупленных для лечения исследуемой группы пациентов. Далее было рассчитаны число пациентов, которое может быть пролечено данным количеством ЛП в каждый год. Мы исходили из того факта, что в упаковке ЛП 28 капсул, а пациенту необходимы 365 капсул в год. Результаты расчёта так же представлены в таблице 2. На основании полученных данных было рассчитано уравнение тренда (с помощью MS Excel 2019 pro).

График, описывающий тренд и уравнение тренда, представлен на Рисунке 1. На основании уравнения тренда были рассчитаны прогнозные значения полного объёма продаж ЛП висмодегиб на прогнозный период. Данные о прогнозе представлены в таблице 2.

Таким образом, из данных рисунка 1 и таблицы 2 видно, что прогнозные значения числа пациентов, исходя из ожидаемого объёма закупок на 3 следующих года составляют — 155, 167 и 179 пациентов соответственно.

Следует заметить, что указанное число пациентов включает пациентов с метастатическим и нерезектабельным БКРК. При этом в ходе литературного поиска, наиболее убедительные данные по соотношению числа пациентов местно распространённых и метастатических форм представлены в работе К.В. Орловой и соавт., по данным ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России [15]. Данное лечебное учреждение является одним из самых крупных в РФ в области оказания онкологической помощи, соответственно, их данные считаем возможным перенести на генеральную совокупность больных. В работе отмечается, что среди всех случаев БКРК зарегистрировано 94 (3,4%) случая рассматриваемых форм заболевания: с местно распространённой формой БКРК — 78 (2,8%) пациентов и метастатической формой — 16 (0,6%) пациентов. Таким образом, доля пациентов с местно распространённой формой составляет — 82,98% (78 из 94 больных). Исходя из этого, число пациентов в модели в прогнозный период составит:

1. В 2025/26 году 82,98% от 155 пациентов составит 129 пациентов
2. В 2026/27 году 82,98% от 167 пациентов составит 139 пациентов
3. В 2027/28 году 82,98% от 155 пациентов составит 149 пациентов.

Таблица 1 – Входные параметры фармакоэкономической модели

Параметр	Значение	Источник
Временной горизонт	3 года (2026–2028 гг.)	Собственные расчёты
Популяция	Пациенты с мрБКРК, пригодные для системной терапии	Раздел 5
Объект анализа	Расходы на таргетную терапию (висмодегиб, сонидегиб)	ОХЛП, ГР ЖНВЛП по состоянию на 29.07.2025
Источники цен	ГР ЖНВЛП (висмодегиб), данные производителя (сонидегиб)	[16], производитель
Тип модели	Детерминированная когортная Excel-модель	Собственная разработка

Примечание: ОХЛП — общая характеристика лекарственного препарата; ГР ЖНВЛП — Государственный реестр жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов; мрБКРК — *местно распространенный базальноклеточный рак кожи*.

Таблица 2 – Стоимость препаратов, использованная при учёте затрат на лекарственную терапию 1 линии местно распространенного базальноклеточного рака кожи в РФ

МНН	Форма выпуска, дозировка	Цена ЖНВЛП без НДС, руб. (USD)	Цена за капсул. без / с НДС, руб. (USD)	Затраты на 1 месяц терапии, руб. с НДС (USD)	Затраты на 1 год терапии, руб. (USD)	Разница Δ
Висмодегиб	Капсулы 150 мг № 28	198 051,61 (2058,83)*	7073,27 / 7780,60 (73,53 / 80,88)*	236 817,11 (2461,81)*	2 841 804,88 (29 541,76)*	
Сонидегиб	Капсулы 200 мг № 30	189 158,00 (1966,38)*	6305,28 / 6935,80 (65,55 / 72,10)*	211 104,20 (2194,52)*	2 533 249,96 (26 334,20)*	-10,86%

Примечание: * — в расчетах использовано среднее значение курса доллара по отношению к рублю: 96,1962 руб. за 1 USD за октябрь 2024 г.; ** — затраты на 1 введение, руб.; *** — в расчетах длительность 1 месяца была принята за 30,44 дня в соответствие с Федеральным законом «Об исчислении времени» от 03.06.2011 № 107-ФЗ. МНН — международное непатентованное наименование; ЖНВЛП — жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты.

Таблица 3 – Объем закупок лекарственного препарата висмодегиб по данным компании «IQVIA» за период 2021–2025 гг.

Показатель	05.20–05.21	05.21–05.22	05.22–05.23	05.23–05.24	05.24–05.25	1 прогнозный год (2025/26)	2 прогнозный год (2026/27)	3 прогнозный год (2027/28)
Число упаковок висмодегиба, закупленных за период	1 369	1 388	1 452	1 605	2 023	2025	2177	2330
Число годовых курсов	105	106	111	123	155	155	167	179

Таблица 4 – Структура потока пациентов, получающих терапию 1 линии местно распространенного базальноклеточного рака кожи в РФ, используемая в модели АВБ, чел. (%)

Препарат	Базовый сценарий		
	1 год	2 год	3 год
Сонидегиб	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Висмодегиб	129 (100%)	139 (100%)	149 (100%)
	Моделируемый сценарий		
	1 год	2 год	3 год
Сонидегиб	13 (10%)	42 (30%)	75 (50%)
Висмодегиб	116 (90%)	97 (70%)	75 (50%)
Всего	129 (100%)	139 (100%)	150 (100%)

Таблица 5 – Результаты АВБ пациентов, получающих терапию 1 линии местно распространённого базальноклеточного рака кожи в РФ, с учётом полной стоимости терапии в год, руб (USD)

Базовый сценарий				
Препарат	1 год	2 год	3 год	Всего
Сонидегиб	0,00	0,00	0,00	0,00
Висмодегиб	366 592 829,34 (3 810 886,81)*	395 010 878,13 (4 106 304,39)*	423 428 926,92 (4 401 721,969)*	1 185 032 634,39 (12 318 913,16)*
Всего	366 592 829,34 (3 810 886,81)*	395 010 878,13 (4 106 304,39)*	423 428 926,92 (4 401 721,969)*	1 185 032 634,39 (12 318 913,16)*
Моделируемый сценарий				
	1 год	2 год	3 год	Всего
Сонидегиб	32 932 250 (342 344,60)*	106 396 498 (1 106 036,40)*	189 993 747 (1 975 064,96)*	329 322 495 (3 423 445,99)*
Висмодегиб	329 649 366 (3 426 843,95)	275 655 073 (2 865 550,54)*	213 135 366 (2 215 631,86)*	818 439 805 (8 508 026,36)*
Всего	362 581 615 (3 769 188,55)	382 051 572 (3 971 586,94)*	403 129 113 (4 190 696,86)*	1 147 762 300 (11 931 472,35)*
Разница Δ	-4 011 214 (-41 698,26)*	-12 959 306 (-134 717,4463)*	-20 299 814 (-211 025,11)*	-37 270 334 (-387 440,81)*
Разница Δ, %	-1,09%	-3,28%	-4,79%	-3,15%

Примечание: * — в расчетах использовано среднее значение курса доллара по отношению к рублю: 96,1962 руб. за 1 USD за октябрь 2024 г.

Таблица 6 – Результаты анализа чувствительности результатов АВБ здравоохранения РФ применения препарата сонидегиб при лечении пациентов с местно распространённым базальноклеточным раком кожи

Динамический параметр	Значение изменяемого параметра, %			Результат АВБ (экономия за 3 года, руб.)	
	Исходное	-10%	10%	-10%	10%
Цена на сонидегиб	189 158,00 (1 966,38)*	170242,46 (1769,74)*	208074,12 (2163,02)*	-70 202 584 (-729 785,41)*	-4 338 084 (-45 096,21)*
Цена на висмодегиб	198 051,61 (2 058,83)*	178246,44 (1852,95)*	217856,77 (2264,71)*	-611 217 (-6353,86)*	-73 889 145 (-768108,77)*
Численность целевой популяции за 3 года, чел.	417	375	459	-34 093 209 (-354413,26)*	-42 938 995 (-446368,93)*
Доля пациентов, перешедших на сонидегиб в 1 году, %	10,0%	9,0%	11,0%	-36 941 793 (-384025,49)*	-37 558 569 (-390437,14)*
Доля пациентов, перешедших на сонидегиб во 2 году, %	30,0%	27,0%	33,0%	-32 007 589 (-332732,36)*	-33 857 916 (-351967,29)*
Доля пациентов, перешедших на сонидегиб во 3 году, %	50,00%	45,0%	55,0%	-37 623 309 (-391110,13)*	-42 249 125 (-439197,45)*

Примечание: * — в расчетах использовано среднее значение курса доллара по отношению к рублю: 96,1962 руб. за 1 USD за октябрь 2024 г.

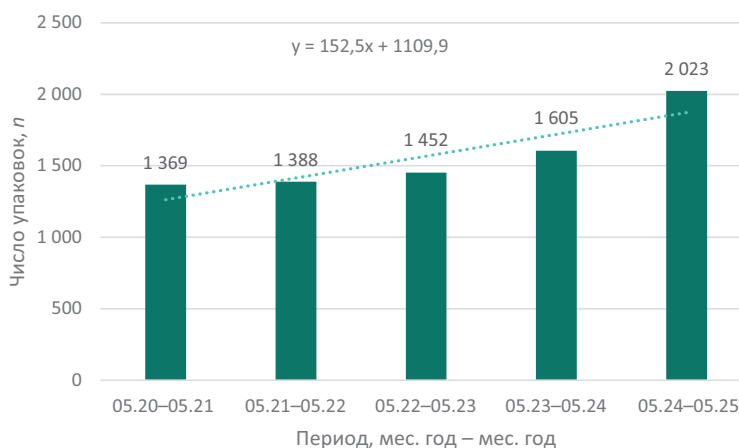


Рисунок 1 – Динамика объема закупок препарата висмодегиб (150 мг № 28) по данным «IQVIA» за период с 2021 по 2025 год с уравнением тренда.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В рамках подготовленной нами модели АВБ выполнен расчёт расходов по базовому сценарию, включающему в рамках 1 линии терапии мрБКРК ЛП висмодегиб капсулы 150 мг по 1 капсуле 1 р/сут на весь рассматриваемый период.

При этом, моделируемый сценарий включает применение на 1 линии терапии ЛП сонидегиб в режиме капсулы 200 мг по 1 капсуле 1 р/сут на весь рассматриваемый период.

Расчёт затрат на лекарственную терапию ЛП висмодегиб для рассматриваемых вмешательств был проведён на основании сведений о способах применения и режимах дозирования, указанных в ОХЛП¹⁸ и клинических рекомендациях «Базальноклеточный рак кожи»¹⁹.

Число и механизм расчёта исследуемой совокупности пациентов описаны в предыдущем разделе «Численность пациентов».

Анализ литературных данных показал наличие у нового препарата высокой эффективности [6, 7] на фоне существенно более низкой по сравнению с конкурентом цены за аналогичный курс терапии, что создаёт рыночные предпосылки быстрого замещения висмодегиба сонидегибом. Исходя из чего в таблице 4 мы видим, что в базовом сценарии все пациенты находятся на терапии висмодегибом в течение всего исследуемого периода, в то время как в моделируемом сценарии, начиная с 1 года, доля сонидегиба интенсивно нарастает, достигая к 3 году 50%, т.е. замещает половину доли ЛП сравнения. Данное распределение является эмпирическим предположением исследовательской команды и является допущением исследования.

На основании прогнозного числа пациентов, представленного выше в разделе «Численность пациентов», а также базового и моделируемого сценариев их распределения, представленных в таблице 4, имеем следующую структуру пациентопотока, представленную в таблице 4.

Исходя из имеющихся данных о структуре и числе пациентов (см. табл. 4), а также стоимости годовых курсов терапии препаратами сравнения (см. табл. 2), был проведён расчёт объёма бюджетных расходов, необходимых на лечение пациентов исследуемой группы при базовом и моделируемом сценарии. Результаты представлены в таблице 5.

Из данных таблицы 5 видно, что использование сонидегиб в терапии 1 линии мрБКРК ЛП обеспечивает экономию бюджета здравоохранения на 3,15% (-37 270 334 руб. или -387 440,81 USD)

Анализ чувствительности полученных результатов

Устойчивость полученных результатов была подтверждена методом одностороннего анализа чувствительности. Подвергавшиеся в рамках анализа изменению параметры, а также степени их изменения представлены в таблице 6.

Таким образом, представленные результаты АВБ сохраняют устойчивость при изменении цены ЛП сравнения, размеров популяции в сумме и распределения пациентопотока по годам, при отклонении от базового значения $\pm 10\%$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты АВБ здравоохранения РФ при использовании ЛП сонидегиб в терапии мрБКРК подтверждают его фармакоэкономическую обоснованность в качестве альтернативы висмодегибу. Особенно, с учётом снижения совокупных бюджетных расходов на 3,15%, переход части пациентов на терапию сонидегибом может быть рациональным шагом в рамках расширения терапевтических опций.

Ключевым аргументом в пользу сонидегиба является его клинический профиль. В исследовании BOLT было продемонстрировано, что сонидегиб обладает высокой эффективностью у пациентов с нерезектабельным БКРК, достигая объективного ответа более чем у 56% больных при длительности контроля заболевания до 22 месяцев [9]. При этом профиль переносимости был признан приемлемым, с меньшей частотой выраженных побочных эффектов, включая мышечные судороги и алопецию [6, 12]. Важно, что, оценивая это клиническое исследование [9], врачи-респонденты высказали свое мнение о том, эти данные были крайне значимыми для выбора лечения пациентов с мрБКРК [19].

Фармакокинетические особенности сонидегиба также заслуживают внимания. ЛП характеризуется более длительным периодом полувыведения (примерно 28 дней) [20], что может снизить частоту визитов к врачу и потребность в коррекции дозировки по сравнению с висмодегибом [2, 7]. Это может положительно сказаться на лояльности пациентов к терапии и снижении не прямых затрат. В отношении оценки безопасности сравниваемых ЛП информация продолжает накапливаться, различный спектр токсичности является предметом пристального изучения и служит основанием для выбора между ними у отдельных пациентов [4, 21].

Ранее проведённые исследования эффективности и безопасности висмодегиба показали устойчивый контроль над заболеванием при длительном применении, но сопровождалась значительной частотой нежелательных явлений [9, 10, 22]. В частности, в одном из исследований [6] частота

¹⁸ Общая характеристика лекарственного препарата 1. наименование лекарственного препарата Эриведж, 150 мг, капсулы. Соответствует экспертному отчету от 19.10.2022 №24523 (последовательность 0007).

¹⁹ Клинические рекомендации Базальноклеточный рак кожи. Рубрикатор клинических рекомендаций.

объективного ответа на терапию висмодегибом составила 47,6% (95% ДИ: 35,5–60,6), а при переводе пациентов на сонидегиб из-за токсичности сохранялась клиническая эффективность: частота объективного ответа достигала 56%, контроль заболевания — 75%, при более благоприятном профиле переносимости. Данные многоцентрового ретроспективного исследования в Китае [4] уточняют, что нежелательные явления при терапии сонидегибом встречались у 89% пациентов, но преимущественно были лёгкой и средней степени тяжести, серьёзных осложнений не отмечалось, а медиана длительности лечения составила 28 недель. Дополнительный сравнительный анализ профилей нежелательных явлений на основе базы FAERS [23] показал, что у обоих ингибиторов Hedgehog наиболее часто фиксировались мышечные спазмы и дисгевзия (искажение вкуса), однако различия между висмодегибом и сонидегибом касались поражений нервной системы, желудочно-кишечного тракта, кожи и мочевыделительной системы. Эти результаты подтверждают клиническую релевантность индивидуального выбора ЛП и указывают на потенциальные преимущества сонидегиба в случае непереносимости висмодегиба. Близкие результаты получены в результате анализа фактических данных из французского национального регистра CARADERM²⁰ [24].

Кроме того, устойчивость опухоли к терапии ингибиторами Hedgehog может быть связана с мутациями в гене SMO, что требует стратегии смены препарата в рамках индивидуализированного подбора лечения [1, 3, 25].

Важно отметить, что включение новых ЛП в систему лекарственного обеспечения должно сопровождаться анализом реальной клинической эффективности и оценки затрат. По мере накопления данных реальной клинической практики по применению сонидегиба в РФ станет возможна более точная оценка его влияния на общие расходы системы здравоохранения, а также на показатели выживаемости и качества жизни пациентов. При этом важно учитывать, что клинические исследования, лежащие в основе регистрации ЛП, проводились на отобранной популяции и в условиях контролируемых протоколов [5, 7, 23], что может несколько отличаться от рутинной клинической практики. Такие исследования по применению сонидегиба ведутся в разных странах [23, 26, 27], дополняя информацию из рандомизированных клинических исследований.

В доступных источниках отмечается потенциал сонидегиба как ЛП 2 линии у пациентов, вынужденных прекратить терапию висмодегибом по причине

непереносимости. Ранее [9] было показано, что среди пациентов, прекративших лечение висмодегибом из-за токсичности, перевод на сонидегиб сопровождался сохранением клинической эффективности: частота объективного ответа достигала 56%, а контроль заболевания фиксировался у 75% больных при более благоприятном профиле переносимости.

Таким образом, расширение доступа к сонидегибу может быть стратегически оправданным, учитывая клинико-фармакологические преимущества, возможное снижение побочных эффектов, улучшение качества жизни пациентов и потенциальное снижение не прямых затрат, связанных с госпитализациями, лечением осложнений и паллиативной помощью [7, 9, 14].

Ограничения исследования

Как и любое фармакоэкономическое моделирование проведённое исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации полученных результатов. Часть ограничений связана с доступностью и полнотой данных. Численность целевой популяции рассчитывалась на основании доступных эпидемиологических данных и математическом моделировании, поскольку официальная статистика по доле пациентов с местно распространённым и нерезектабельным БКРК в РФ в открытом доступе отсутствует. Исследование основано на данных международных клинических испытаний (BOLT [9], STEVIE [11] и др.), поскольку в РФ отсутствуют крупные пострегистрационные исследования, отражающие клиническую эффективность и безопасность ЛП в реальной клинической практике. В таких случаях всегда возможны различия в популяционных характеристиках пациентов и приверженности к лечению, что может влиять на воспроизводимость полученных результатов. Прямые медицинские затраты оценивались на основании доступных цен в ГР ЖНВЛП и данных, предоставленных производителем препарата сонидегиб. Фактические закупочные цены в различных субъектах РФ могут отличаться в зависимости от контрактных условий, региональных надбавок и уровня конкуренции на аукционах. В анализ не включались косвенные затраты (непрямые расходы), такие как потери производительности, расходы на уход и реабилитацию. Учитывались только прямые медицинские затраты на лекарственную терапию, как это принято в рамках АВБ, проводимого в соответствии с положениями актуальной редакции постановления Правительства РФ № 871²¹ для целей включения в перечень ЖНВЛП.

²⁰ CARADERM — специализированный медицинский реестр, созданный во Франции для мониторинга лечения и ведения пациентов с дерматологическими онкологическими заболеваниями. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.caraderm.org/>

²¹ Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 (ред. от 25.07.2024) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные методы лечения метастатического и БРКК сосредоточены на использовании таргетной терапии, направленной на ингибирование сигнального пути Hedgehog. Основными ЛП являются висмодегиб и сонидегиб, которые доказали свою эффективность в клинических исследованиях, обеспечивая контроль над ростом опухоли и улучшение выживаемости у пациентов, для которых традиционные методы лечения, такие как хирургия и лучевая терапия, недоступны.

Сонидегиб обладает рядом преимуществ по сравнению с висмодегибом. Прежде всего, у него более длительный период полувыведения, что позволяет реже корректировать дозировки и потенциально снижает частоту визитов к врачу. Это может уменьшить общие медицинские расходы, связанные с мониторингом терапии. Кроме того, клинические исследования показывают, что сонидегиб может быть лучше переносим, характеризуясь меньшей частотой и выраженностью некоторых побочных эффектов, таких как алопеция

и мышечные судороги, что способствует лучшему качеству жизни пациентов в ходе длительного лечения.

Анализ влияния на бюджет здравоохранения показал, что включение сонидегива в перечень ЖНВЛП приведёт к снижению бюджетных затрат на лечение пациентов с мрБРКК на 3,15% (-37 270 334 руб. или -387 440,81 USD) в рамках моделируемой совокупности пациентов. Анализ литературных данных показал, что расширение терапевтических опций благодаря введению сонидегива может повысить эффективность лечения и улучшить качество жизни пациентов, что приведёт к снижению не прямых затрат, связанных с осложнениями, госпитализациями и паллиативной помощью. Результаты выполненного исследования могут служить клинико-экономическим обоснованием включения сонидегива в перечень ЖНВЛП, что позволит расширить доступность таргетной терапии и повысить качество медицинской помощи пациентам с местно распространенным базальноклеточным раком кожи.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование проводилось при поддержке компании «Сан Фармасьютикал Лимитед» (Индия). Спонсор не оказывал влияние на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

М.Ю. Фролов — разработка дизайна исследования, сбор и критический анализ научной литературы и нормативных правовых документов, интерпретация результатов, написание, редактирование и оформление статьи, финальное утверждение рукописи; В.А. Рогов — критический анализ научной и методической литературы, сбор и анализ данных, моделирование, интерпретация результатов; О.И. Ивахненко — критический анализ научной и методической литературы, внесение замечаний интеллектуального содержания, редактирование статьи; В.В. Ряженков — критический анализ научной и методической литературы, внесение замечаний интеллектуального содержания, редактирование статьи. Все авторы сделали эквивалентный и равнозначный вклад в подготовку публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поиска литературы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ciuculete A.R., Stepan A.E., Andreiana B.C., Simionescu C.E. Non-Melanoma Skin Cancer: Statistical Associations between Clinical Parameters // *Curr Health Sci J.* — 2022. — Vol. 48, No. 1. — P. 110–115. DOI: 10.12865/CHSJ.48.01.16
2. Hoellwerth M., Brandlmaier M., Koelblinger P. Therapeutic Approaches for Advanced Basal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review // *Cancers (Basel).* — 2024. — Vol. 17, No. 1. — P. 68. DOI: 10.3390/cancers17010068
3. Absil G., Rorive A., Marchal N., Piret P., Nikkels A.F. Current treatment options for locally advanced and metastatic basal cell carcinoma. A narrative review // *Expert Rev Anticancer Ther.* — 2025. — Vol. 25, No. 6. — P. 621–632. DOI: 10.1080/14737140.2025.2498999
4. Burshtein J., Schlesinger T. Managing Advanced Basal Cell Carcinoma: A Guide for the Dermatology Clinician // *J Clin Aesthet Dermatol.* — 2025. — Vol. 18, No. 3. — P. 21–27.
5. Ungureanu L., Vasilovici A.F., Halmágyi S.R., Trufin I.I., Apostu A.P., Prisecaru M., Şenilă S.C. Immunotherapy in Basal Cell Carcinoma // *J Clin Med.* — 2024. — Vol. 13, No. 19. — P. 5730. DOI: 10.3390/jcm13195730
6. Dummer R., Ascierto P.A., Basset-Seguin N., Dréno B., Garbe C., Gutzmer R., Hauschild A., Krattinger R., Lear J.T., Malvehy J., Schadendorf D., Grob J.J. Sonidegib and vismodegib in the treatment of patients with locally advanced basal cell carcinoma: a joint expert opinion // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* — 2020. — Vol. 34, No. 9. — P. 1944–1956. DOI: 10.1111/jdv.16230
7. Migden M., Farberg A.S., Dummer R., Squitieri N., Hanke C.W. A Review of Hedgehog Inhibitors Sonidegib

- and Vismodegib for Treatment of Advanced Basal Cell Carcinoma // *J Drugs Dermatol.* – 2021. – Vol. 20, No. 2. – P. 156–165. DOI: 10.36849/JDD.5657
8. Kurnia Wijaya J., Djawad K., Wahab S., Nurdin A., Irawan Anwar A. Vismodegib and Sonidegib in Locally Advanced and Metastatic Basal Cell Carcinoma: Update on Hedgehog Pathway Inhibitors // *Actas Dermosifiliogr.* – 2022. – Vol. 113, No. 5. – P. 443–450. DOI: 10.1016/j.ad.2022.01.005
 9. Dummer R., Guminksi A., Gutzmer R., Lear J.T., Lewis K.D., Chang A.L.S., Combemale P., Dirix L., Kaatz M., Kudchadkar R., Loquai C., Plummer R., Schulze H.J., Stratigos A.J., Trefzer U., Squitieri N., Migden M.R. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma: 42-month analysis of the phase II randomized, double-blind BOLT study // *Br J Dermatol.* – 2020. – Vol. 182, No. 6. – P. 1369–1378. DOI: 10.1111/bjd.18552
 10. Patel A.D., Ravichandran S., Kheterpal M. Hedgehog inhibitors with and without adjunctive therapy in treatment of locally advanced basal cell carcinoma // *Int J Dermatol.* – 2022. – Vol. 61, No. 1. – P. 118–124. DOI: 10.1111/ijd.15836
 11. Basset-Séguin N., Hauschild A., Kunstfeld R., Grob J., Dréno B., Mortier L., Ascierto P.A., Licitra L., Dutriaux C., Thomas L., Meyer N., Guillot B., Dummer R., Arenberger P., Fife K., Raimundo A., Dika E., Dimier N., Fittipaldo A., Xynos I., Hansson J. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial // *Eur J Cancer.* – 2017. – Vol. 86. – P. 334–348. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.08.022
 12. Jain S., Song R., Xie J. Sonidegib: mechanism of action, pharmacology, and clinical utility for advanced basal cell carcinomas // *Onco Targets Ther.* – 2017. – Vol. 10. – P. 1645–1653. DOI: 10.2147/OTT.S130910
 13. Dummer R., Guminksi A., García Ruiz A.J., García-Agüa Soler N., Herrera Acosta E., Zalaudek I., Malvey J. Benefit-risk assessment of sonidegib and vismodegib in the treatment of locally advanced basal cell carcinoma // *Drugs Context.* – 2022. – Vol. 11. – P. 2022-1-2. DOI: 10.7573/dic.2022-1-2
 14. Toffoli L., Conforti C., Zelin E., Vezzoni R., Agozzino M., di Meo N., Zalaudek I. Locally advanced basal cell carcinoma: Real-life data with sonidegib // *Dermatol Ther.* – 2022. – Vol. 35, No.6. – P. e15441. DOI: 10.1111/dth.15441
 15. Орлова К.В., Мартынова М.В., Петенко Н.Н., Назарова В.В., Демидов Л.В. Базальноклеточный рак кожи. Эпидемиология местно-распространенных и метастатических форм по данным ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России // *Современная Онкология.* – 2025. – Т. 27, № 1. – С. 14–18. DOI: 10.26442/18151434.2025.1.203188
 16. Chugh Y., De Francesco M., Prinza S. Systematic Literature Review of Guidelines on Budget Impact Analysis for Health Technology Assessment // *Appl Health Econ Health Policy.* – 2021. – Vol. 19, No. 6. – P. 825–838. DOI: 10.1007/s40258-021-00652-6
 17. Ивахненко О.И., Ряженев В.В., Фролов М.Ю., Рогов В.А. Клинико-экономические преимущества применения лекарственного препарата сонидегиб в терапии 1 линии пациентов с местно распространённым базальноклеточным раком кожи // *Фармация и фармакология.* – 2025. – Т. 13, № 3. – С. 184–201. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-184-201
 18. Sullivan S.D., Mauskopf J.A., Augustovski F., Jaime Caro J., Lee K.M., Minchin M., Orlewska E., Penna P., Rodriguez Barrios J.M., Shau W.Y. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force // *Value Health.* – 2014. – Vol. 17, No. 1. – P. 5–14. DOI: 10.1016/j.jval.2013.08.2291
 19. Scarpato L., Palla M., Strippoli S., Tagliaferri L., Fania L., Saponara M., Carbone A., Spagnolo F., Silvestri F., Ascierto P.A. Survey of the impact of BOLT-trial data on oncologists' and dermatologists' decision-making in treating patients with locally advanced basal cell carcinoma // *Dermatol Reports.* – 2025. – Vol. 17, No. 1. – P. 9882. DOI: 10.4081/dr.2024.9882
 20. Villani A., Fabbrocini G., Costa C., Scalvenzi M. Sonidegib: Safety and Efficacy in Treatment of Advanced Basal Cell Carcinoma // *Dermatol Ther (Heidelb).* – 2020. – Vol. 10, No. 3. – P. 401–412. DOI: 10.1007/s13555-020-00378-8
 21. Martos-Cabrera L., Bonfill-Ortí M., Deza G., Cabrera R.F., Hernandez-Hernandez M.N., Pérez C.A., Estrada R.B., Blanco C.C., Jaka A., Just-Sarobé M., Conde-Taboada A., Arenal M.M., Vargas-Laguna E., Masferrer E., León I.A., Leal L., Medina-Montalvo S., Polo I., Turrión-Merino F., Medina-Martínez J., Cañueto J., Vilchez-Márquez L., Moreno-Suárez F., Castaño-Uhagón I., de Casas A.R., Fernández F.M.A., Sánchez-Aguilar M.D., González-Sixto B., Feal-Cortizas J.C., Sainz-Gaspar L., Cerezuela-Fuentes P., Onecha-Vallejo V., Bastante L.L., Buendía-Martínez C., Hernández B., Soria A., Delgado Y., Beá-Ardebol S., Rodríguez-Jiménez P. Safety of sonidegib in elderly patients with locally advanced basal cell carcinoma: A multicentre study // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2025. DOI: 10.1111/jdv.20835
 22. Liu Y., Li G., Wang C., Chen J., Chen L. Comparative safety analysis of Hedgehog inhibitor preparations: insights from the FAERS database // *Expert Opinion on Drug Safety.* – 2025. – P. 1–8. DOI: 10.1080/14740338.2025.2466668
 23. Luan J., He R., Zhu Q., Xu X., Ai Y., Chen S., Wan M., Wu W. Efficacy and safety of sonidegib in the treatment of locally advanced basal cell carcinoma: A multicenter retrospective experience in real-world China // *Chin Med J (Engl).* – 2025. – Vol. 138, No. 12. – P. 1508–1509. DOI: 10.1097/CM9.0000000000003444
 24. Basset-Séguin N., Djermaine M., Herms F., Dalac S., Dereure O., Beylot-Barry M., Amini-Adle M., Minart B., Granel-Brocard F., Meyer N., Jouary T., Dreno B., Mortier L.; Caraderm investigators. Effectiveness, safety and reasons for discontinuation of sonidegib for patients with locally advanced basal cell carcinoma: A real-world evidence analysis from the French national registry CARADERM // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2025. – Vol. 39, No. 7. – P. e589–e591. DOI: 10.1111/jdv.20496
 25. Untaaveesup S., Dendumrongsup W., Srichana P., Pongphaew C., Techataweewan G., Viratkapan K., Nampipat N., Ponvilawan B., Kositamongkol C., Pratchyapruit W., Phisalprapa P. Clinical outcomes and adverse events of Hedgehog pathway inhibitors for advanced basal cell carcinoma patients: A systematic review and meta-analysis // *Heliyon.* – 2024. – Vol. 11, No. 1. – P. e39476. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e39476
 26. Herms F., Baroudjian B., Delyon J., Laly P., Tetu P., Lebbe C., Basset-Séguin N. Sonidegib in the Treatment of Locally Advanced Basal Cell Carcinoma: a Retrospective Study // *Acta Derm Venereol.* – 2022. – Vol. 102. – P. adv00740. DOI: 10.2340/actadv.102.1995
 27. Nazzaro G., Benzecry V., Mattioli M.A., Denaro N., Beltramini G.A., Marzano A.V., Passoni E. Sonidegib in Locally Advanced Basal Cell Carcinoma: A Monocentric Retrospective Experience and a Review of Published Real-Life Data // *Cancers (Basel).* – 2023. – Vol. 15, No. 14. – P. 3621. DOI: 10.3390/cancers15143621

АВТОРЫ

Фролов Максим Юрьевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-0389-560X. E-mail: clinpharmrussia@yandex.ru

Рогов Владимир Александрович — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры организации фармацевтического дела, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-2164-2323. E-mail: var85@ya.ru

Ивахненко Оксана Игоревна — ассистент кафедры регуляторных отношений в области

обращения лекарственных средств и медицинских изделий ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); магистр права. ORCID ID: 0000-0002-9483-3171. E-mail: oii@hta-expert.ru

Ряженов Василий Вячеславович — доктор фармацевтических наук, заведующий кафедрой регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-1278-5883. E-mail: 5052568@mail.ru

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 молнупиравира 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 молнупиравира (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 молнупиравир (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 молнупиравира (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 молнупиравира (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: молнупиравир; 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 вазэктомией в анамнезе.

Критерии не включения: гиперчувствительность к молниепириву, 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 молнипуравир (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.

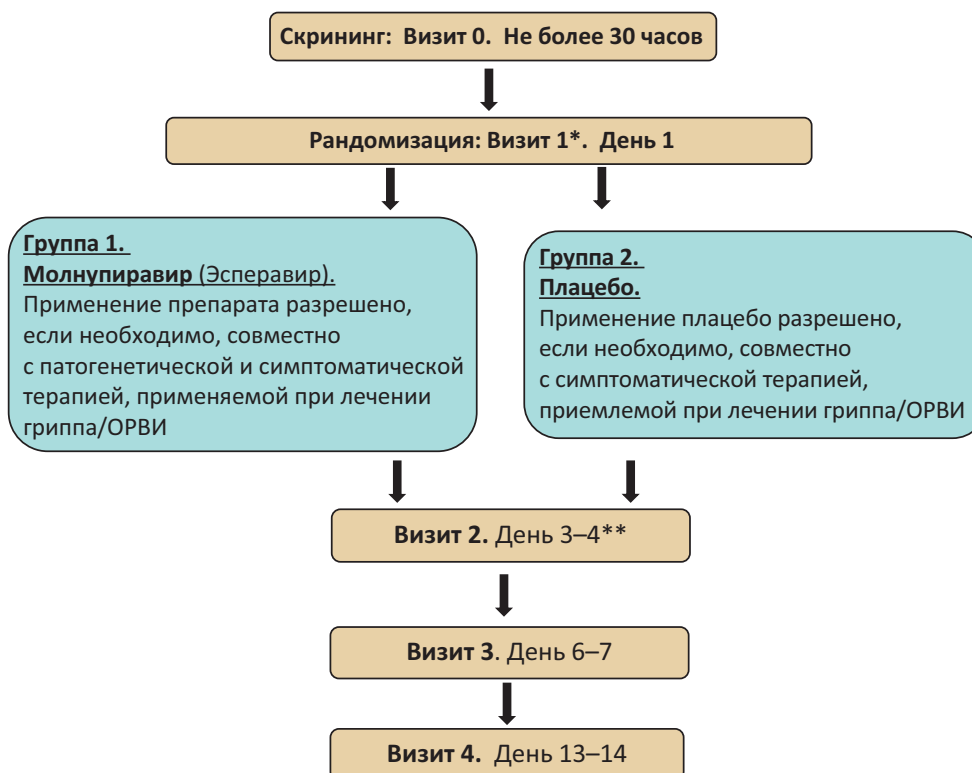


Рисунок 1 – Графическая схема дизайна исследования

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.

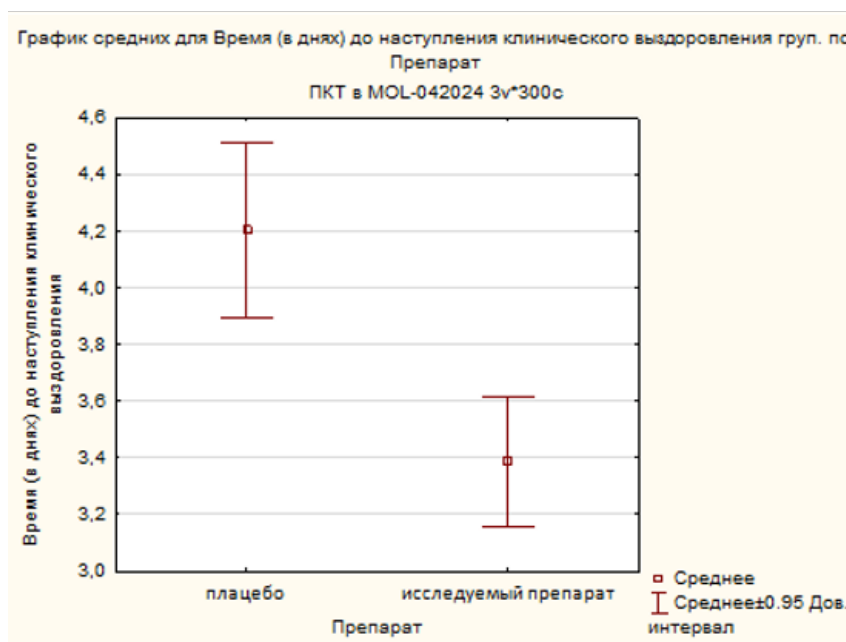


Рисунок 2 – График средних значений и 95% доверительного интервала времени (в днях) до наступления клинического выздоровления

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%)	0,9078
Сопутствующие заболевания	80 (53,33%)	82 (54,67%)	

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		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, n (%)*	
	Молнупиравир (n=150)	Плацебо (n=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 молнупиравир 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 приёма жаропонижающих препаратов, предотвращения развития бактериальных осложнений и, как следствие, снижения потребности в приёме антибактериальных препаратов и меньшему количеству неблагоприятных событий, которые могут развиваться на фоне осложнений. Уже на вторые сутки приёма 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. Симаккина — 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., Беневская В.Ф., Головкин 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., Almazed 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



CORRIGENDUM:

Оценка аллергизирующих и иммунотоксичных свойств рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы в доклинических и клинических исследованиях [Фармация и фармакология. 2025;13(1):31-44. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-1-31-44]

Относится к статье: Маркин С.С., Иванов С.В., Белецкий И.П., Захарова М.В., Пономарев Э.А., Арзамасцев Е.В. Оценка аллергизирующих и иммунотоксичных свойств рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы в доклинических и клинических исследованиях. Фармация и фармакология. 2025;13(1):31-44. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2025-13-1-31-44>

Настоящим информируем читателей, что в финальную версию статьи были внесены изменения на русском и английском языках

В опубликованной статье «Оценка аллергизирующих и иммунотоксичных свойств рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы в доклинических и клинических исследованиях» авторами была обнаружена ошибка: случайным образом, в силу технической ошибки и без какого-либо злого умысла, в разделе «Результаты», подраздел «Клиническое исследование влияния рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы на образование специфических антител и нейтрализующей активности плазмы пациентов» (стр. 37, второй столбец, 4-й абзац сверху) были указаны ошибочные числовые показатели «При исследовании титров специфических антител у пациентов с ОИМnST, которым вводили рекомбинантную неиммуногенную стафилокиназу установлено, что у **30 (30%)** пациентов специфические антитела обнаружены не были. У **70 (70%)** пациентов специфические антитела были обнаружены с низким титром — в диапазоне 1/100–1/800».

Правильная версия:

«При исследовании титров специфических антител у пациентов с ОИМnST, которым вводили рекомбинантную неиммуногенную стафилокиназу установлено, что у **70 (70%)** пациентов специфические антитела обнаружены не были. У **30 (30%)** пациентов специфические антитела были обнаружены с низким титром — в диапазоне 1/100–1/800».

Данная ошибка носит технический характер, потому как в тексте резюме отображены корректные данные, а также далее в тексте статьи показаны корректные данные: «...нейтрализующей активности плазмы крови пациентов с ОИМnST, которым вводили рекомбинантную неиммуногенную стафилокиназу было выявлено, что пробы 70 (70%) пациентов не обладали нейтрализующей активностью...»

Ошибка не изменяет сути изложенных в статье данных, не нарушает их восприятие читателями или интерпретацию.

Авторы хотели бы принести извинения за возможные неудобства.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исходная статья обновлена в онлайн-версии: <https://www.pharmpharm.ru/jour/article/view/1674>

