

# Результаты рандомизированного двойного слепого многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата риамилон для профилактики COVID-19

А.У. Сабитов<sup>1</sup>, Д.А. Лиознов<sup>2,3</sup>, К.В. Жданов<sup>4</sup>, Е.П. Тихонова<sup>5</sup>, Е.В. Эсауленко<sup>6</sup>, П.В. Сорокин<sup>7</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup>ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>7</sup>ООО «Фармавирон», Новоуральск, Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность препарата риамилон в качестве медикаментозной профилактики коронавирусной инфекции (COVID-19) у взрослых лиц, постоянно контактировавших с больными COVID-19 в условиях совместного проживания.

**Материалы и методы.** В исследование включены 750 взрослых участников, совместно проживающих с больными с подтвержденной методом полимеразной цепной реакции COVID-19, имеющих на исходном уровне отрицательный результат теста на вирус SARS-CoV-2, соответствующих критериям включения, невключения и исключения, подписавших добровольное информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

**Результаты.** Установлены эффективность, хорошая переносимость и безопасность применения препарата риамилон для профилактики COVID-19 среди лиц, контактировавших с больными COVID-19 в условиях семейного очага инфекции.

**Заключение.** В результате многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования установлена эффективность препарата риамилон для профилактики COVID-19. Показано, что относительный риск заболевания в группе, принимавшей с целью профилактики риамилон, был на 88,96% меньше, чем в группе контроля. На основании полученных результатов клинического исследования в октябре 2023 г. Минздрав России одобрил включение нового показания (профилактика инфекции COVID-19) в инструкции по медицинскому применению препарата риамилон (торговое наименование – Триазавирин®).

**Ключевые слова:** COVID-19, риамилон, профилактика

**Для цитирования:** Сабитов А.У., Лиознов Д.А., Жданов К.В., Тихонова Е.П., Эсауленко Е.В., Сорокин П.В. Результаты рандомизированного двойного слепого многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата риамилон для профилактики COVID-19. Терапевтический архив. 2024;96(3):280–285. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202652

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Введение

Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызываемой вирусом SARS-CoV-2, согласно действующим временным методическим рекомендациям Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение

новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», включает неспецифические и специфические мероприятия.

Неспецифическая профилактика подразумевает мероприятия, направленные на предотвращение распространения инфекции, перечень которых определяется текущей

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Сорокин Павел Владимирович** – канд. фарм. наук, вед. науч. сотр. ООО «Фармавирон». E-mail: pavel.sorokin@pharmaviron.com

✉ **Pavel V. Sorokin.** E-mail: pavel.sorokin@pharmaviron.com; ORCID: 0000-0002-1477-8521

**Сабитов Алебай Усманович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО УГМУ

**Alebai U. Sabitov.** ORCID: 0000-0003-0858-9529

**Лиознов Дмитрий Анатольевич** – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова»

**Dmitry A. Lioznov.** ORCID: 0000-0003-3643-7354

**Жданов Константин Валерьевич** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ ДНКЦИБ

**Konstantin V. Zhdanov.** ORCID: 0000-0002-3697-1874

**Тихонова Елена Петровна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом постдипломного образования ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»

**Elena P. Tihonova.** ORCID: 0000-0001-6466-9609

**Эсауленко Елена Владимировна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ

**Elena V. Esaulenko.** ORCID: 0000-0003-3669-1993

## Results of a randomized double-blind multicenter clinical trial of the efficacy and safety of the drug riamilovir for the prevention of COVID-19

Alebai U. Sabitov<sup>1</sup>, Dmitry A. Lioznov<sup>2,3</sup>, Konstantin V. Zhdanov<sup>4</sup>, Elena P. Tihonova<sup>5</sup>, Elena V. Esaulenko<sup>6</sup>, Pavel V. Sorokin<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

<sup>2</sup>Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup>Children's Scientific Clinical Center of Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia;

<sup>5</sup>Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

<sup>6</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>7</sup>LLC «Pharmaviron», Novouralsk, Russia

### Abstract

**Aim.** Evaluation of the efficacy and safety of riamilovir as a drug for the prevention of coronavirus infection (COVID-19) in adults who have constant contact with COVID-19 patients as a result of living together.

**Materials and methods.** The study included 750 adult participants living with patients with confirmed polymerase chain reaction method COVID-19, who had a negative polymerase chain reaction result for the SARS-CoV-2 virus at the initial level, met the criteria for inclusion, non-inclusion and exclusion, and signed a voluntary informed consent to participate in a clinical trial.

**Results.** The efficacy, good tolerability and safety of the drug riamilovir for the prevention of COVID-19 infection among people who have come into contact with COVID-19 patients in a family focus of infection have been established.

**Conclusion.** As a result of a multicenter randomized double-blind clinical trial, the effectiveness of the drug riamilovir for the prevention of COVID-19 infection was established. It was shown that the relative risk of disease in the group taking riamilovir for prophylaxis was 88.96% lower than in the control group. Based on the results of a clinical trial, in October 2023 Ministry of Health of the Russian Federation approved the inclusion of a new indication (prophylaxis of COVID-19 infection) in the instructions for the medical use of the drug riamilovir (trade name – Triazavirin®).

**Keywords:** COVID-19, riamilovir, prophylaxis

**For citation:** Sabitov AU, Lioznov DA, Zhdanov KV, Tihonova EP, Esaulenko EV, Sorokin PV. Results of a randomized double-blind multicenter clinical trial of the efficacy and safety of the drug riamilovir for the prevention of COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2024;96(3):280–285. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202652

эпидемической ситуацией. К ним относятся ранняя диагностика и активное выявление инфицированных (в том числе с бессимптомными формами), соблюдение индивидуальных и коллективных санитарно-гигиенических мер предупреждения распространения вирусных инфекций – ВИ, в частности дистанции между людьми, правил личной гигиены, самоизоляция и др.

Для специфической профилактики COVID-19 в России применяют следующие зарегистрированные вакцины: комбинированные векторные (Гам-КОВИД-Вак, Гам-КО-ВИД-Вак-Лео), коронавирусная инактивированная цельновирионная концентрированная очищенная (КовиВак), субъединичная рекомбинантная (Коввасэл) и иные [1].

Однако использование любой из доступных в настоящее время вакцин против COVID-19 имеет свои ограничения и особенности:

1) снижение эффективности вакцин по причине естественной эволюции возбудителя. Так, эффективность вакцины Novavax против исходного штамма вируса SARS-CoV-2 составляет 95,6%, против штамма B.1.1.7 (более заразной линии вируса, выявленной в Великобритании) – 85,6%, против южноафриканского штамма возбудителя COVID-19 – только 60%. Нейтрализующая активность сывороток против варианта SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) по сравнению с эталонным вариантом Wuhan D614G (B.1) у лиц, вакцинированных Спутником V или BNT162b2, снижена в 8,1 раза в группе вакцинированных Спутником V, в 21,4 раза – в группе вакцинированных BNT162b2 [2];

2) ограниченный реальный срок действия иммунизации. Так, для вакцины Гам-КОВИД-Вак реальный срок действия составляет 13±2 мес, а для Pfizer/BioNTech – 4–5 мес;

3) реактогенность некоторых вакцин и возможность формирования иммунного ответа к вектору, который будет препятствовать эффективности проведения повторной иммунизации;

4) невозможность обеспечения оптимальных сроков вакцинации и охвата населения прививками;

5) логистические проблемы, связанные с необходимостью создания определенных условий хранения и применения вакцин (обеспечение холодовой цепи). Например, вакцину Pfizer/BioNTech необходимо хранить при -70°C, а mRNA-273 Moderna – при -20°C. Имеются и другие особенности [3].

Важно отметить, что вирус SARS-CoV-2, как и вирус гриппа, характеризуется высоким уровнем изменчивости, обусловленной накоплением множества точечных мутаций. Подобная вариабельность свойств вируса приводит к тому, что меры, направленные на борьбу с возбудителем, требуют регулярной корректировки, что в первую очередь касается штаммового состава вакцин. Так, совещания по выбору штаммов-кандидатов в состав вакцин проводят 2 раза в год, однако даже под постоянным круглогодичным надзором за гриппом в глобальном масштабе Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) не всегда успевает отследить изменчивость вирусов, которая иногда проявляется скачкообразно. В результате неверного выбора штаммов эффективность современных гриппозных вакцин в некоторые годы резко падала. Так, за последние 10 лет наиболее часто отмечается несоответствие между штаммами, введенными в состав вакцин, и штаммами, циркулирующими в эпидемический сезон. Несоответствие по компоненту А (H3N2) приводило к тому, что в сезон доминирования вирусов данного подтипа эффективность гриппозных вакцин резко снижалась [4].

Минздрав России приказом от 12 декабря 2023 г. внес изменения в календарь вакцинации по эпидпоказаниям, согласно которым вакцинация от COVID-19 теперь предусмотрена лишь для уязвимых категорий, таких как:

- лица старше 18 лет, ранее не болевшие и/или не привитые против COVID-19, вызываемой вирусом SARS-CoV-2;
- лица в возрасте 60 лет и старше;

- лица с хроническими заболеваниями и лица с первичными или вторичными иммунодефицитами [5].

Приведенный приказ вступит в силу с 1 сентября 2024 г. и будет действовать в течение 6 лет. Важно отметить, что первый из перечисленных пунктов в принципе лишает возможности пройти вакцинацию большинству населения страны, т.к. с большой долей вероятности можно предположить, что практически каждый человек столкнулся с COVID-19 за минувшие 3 года (либо переболел, либо был вакцинирован во время «локдауна», когда было невозможно перемещаться без действующего сертификата о вакцинации от COVID-19).

На фоне снятия практически всех ограничений продолжают распространяться новые штаммы SARS-CoV-2, отмечается рост случаев госпитализаций и поступлений в отделения интенсивной терапии больных COVID-19. Так, специалисты ВОЗ в рамках комплексного дозорного эпиднадзора Глобальной системы эпиднадзора за гриппом и ответных мер (GISRS) отмечают, что процент положительных результатов анализов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2 составил около 10% по состоянию на 4 февраля 2024 г. Во всем мире число новых случаев COVID-19 увеличилось на 4% за 28-дневный период с 11 декабря 2023 по 7 января 2024 г. по сравнению с предыдущим 28-дневным периодом, составив более 1,1 млн. Число новых случаев смерти от COVID-19 составило 8700. По состоянию на 7 января 2024 г. во всем мире зарегистрировано более 774 млн подтвержденных случаев COVID-19 и более 7 млн смертельных исходов. С 11 декабря 2023 по 7 января 2024 г. число новых госпитализаций из-за COVID-19 и поступлений в отделения интенсивной терапии в целом увеличилось на 40 и 13%, составив более 173 тыс. и 1900 госпитализаций соответственно. Во всем мире штамм JN.1 является наиболее распространенным вариантом, вызывающим интерес (VOI). В настоящее время о нем сообщает 71 страна, т.к. на его долю приходилось около 66% случаев на 52-й неделе по сравнению с 25% на 48-й [6].

В России за 7-ю неделю 2024 г. (с 12 по 18 февраля) госпитализированы 3215 человек. Количество госпитализаций увеличилось в сравнении с предшествующей неделей на 1,2%. Рост числа госпитализаций произошел в 35 субъектах РФ, в том числе в 12 регионах он был больше, чем в среднем по России. Показатель заболеваемости COVID-19 за прошедшую неделю на 100 тыс. населения составил 19,3, увеличившись в сравнении с предыдущей неделей на 2,6%. Рост заболеваемости отмечен в 42 субъектах РФ, в том числе в 10 регионах установлено превышение среднероссийских показателей. Умерли за неделю 106 человек [7].

Генеральный директор ВОЗ Тедрос Аданом Гебрейесус в своем выступлении 17 января 2024 г. в ходе сессии «Подготовка к болезни X» Всемирного экономического форума отметил, что следует готовиться к новым чрезвычайным ситуациям в сфере здравоохранения, и вопрос заключается не в том, случится ли новая пандемия или нет, а в том, когда это произойдет, соответственно, готовиться к следующей пандемии нужно уже сейчас, а не тогда, когда она уже разразится.

Приведенные данные говорят о продолжении циркуляции и дальнейшем развитии COVID-19, следовательно, важно расширять арсенал профилактических средств, в том числе медикаментозных, повышать эффективность до- и постконтактных технологий профилактики, для того чтобы максимально защитить население перед новыми возможными вызовами в виде не только новых штаммов SARS-CoV-2, но и других вирусных агентов.

Одним из перспективных медикаментозных препаратов с прямым противовирусным действием, ранее дока-

завшим широкий спектр противовирусной активности в рамках многоцентровых рандомизированных клинических исследований, а также при проведенных пострегистрационных наблюдениях в условиях реальной клинической практики [8–22], является риамилловир – синтетический аналог оснований пуриновых нуклеозидов (гуанина), представитель нового семейства противовирусных средств – азолоазинов.

Помимо лечебного применения препарат риамилловир зарекомендовал себя как эффективное профилактическое средство в отношении различных ВИ, таких как грипп [23], клещевой энцефалит [24], COVID-19, как в условиях реальной клинической практики в России [25], так и за рубежом [26, 27]. В результате проведенных исследований установлены высокая эффективность и безопасность профилактического применения препарата риамилловир, в том числе в отношении COVID-19. Накопленный опыт профилактического применения препарата риамилловир позволил получить разрешение Минздрава России провести полномасштабные многоцентровые рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые клинические исследования препарата риамилловир (торговое наименование – Триазавирин®) в отношении профилактики COVID-19.

**Цель клинического исследования** – оценить эффективность и безопасность препарата риамилловир в качестве медикаментозной профилактики инфекции COVID-19 у взрослых лиц, постоянно контактировавших с больными COVID-19 в условиях совместного проживания.

## Материалы и методы

В исследовании приняли участие 750 взрослых контактных лиц без признаков ОРВИ и с отрицательным результатом ПЦР на SARS-CoV-2 на момент включения, совместно проживающих с больными COVID-19, имевшими клинические проявления и лабораторное подтверждение (ПЦР).

Включение добровольцев проводили с июля по декабрь 2022 г. в 10 клинических центрах, включая ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», ФГБОУ ВО «Башкирский ГМУ», СПб ГБУЗ «Николаевская больница», ГБУЗ ЛО «Кировская МБ» и др. Протокол двойного слепого исследования одобрен локальными этическими комитетами центров. Все добровольцы подписали информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

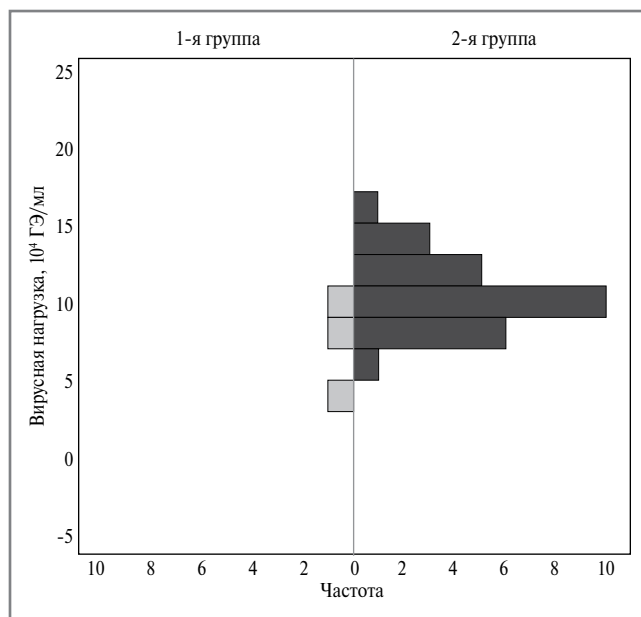
При рандомизации методом конвертов сформировали 2 группы по 375 человек: добровольцы, вошедшие в 1-ю группу (основную), принимали риамилловир, во 2-й группе (контрольной) – плацебо.

Препарат риамилловир и плацебо назначали по 1 капсуле 250 мг в день в течение 10 дней.

Исследование состояло из периода скрининга длительностью не более 1 дня и периода вмешательства (профилактический прием препаратов) длительностью 10 дней.

Оценку профилактической эффективности препаратов проводили на основе анализа первичных и вторичных конечных точек. Первичной конечной точкой стало число случаев лабораторно подтвержденной COVID-19 с симптомами и без симптомов среди контактных лиц в течение 28 дней со дня начала приема препарата исследования. Вторичные конечные точки включали следующие показатели:

- 1) доля участников с развитием манифестных форм COVID-19 в течение 28 дней со дня начала приема препарата исследования;
- 2) доля участников с лабораторно подтвержденными бессимптомными случаями COVID-19 в течение 28 дней со дня начала приема препарата исследования;



**Рис. 1. Гистограмма УВН у лиц с лабораторно подтвержденной инфекцией COVID-19 при диагностировании по группам.**

**Fig. 1. Histogram of viral load in persons with confirmed COVID-19 when diagnosed of groups.**

- уровень вирусной нагрузки (УВН) у лиц с лабораторно подтвержденной инфекцией COVID-19;
- продолжительность симптомов при клинически манифестных формах лабораторно подтвержденной инфекции COVID-19;
- время, прошедшее от начала приема препарата до подтверждающего COVID-19 результата ПЦР.

Оценку безопасности проводили на основании анализа частоты возникновения всех нежелательных явлений, динамики лабораторных и инструментальных показателей у всех участников, принявших хотя бы 1 раз препарат. В качестве конечных точек выбраны:

- частота и клиническая выраженность нежелательных реакций (НР)/серьезных НР/серьезных непредвиденных НР в группе участников;
- анализ НР/серьезных НР/серьезных непредвиденных НР, в том числе клинически значимых отклонений от исходных (на дату скрининга) показателей лабораторных и инструментальных анализов.

Статистическую обработку проводили с использованием программного обеспечения SAS 9.4.

## Результаты

Все 750 добровольцев благополучно завершили исследование.

Анализ по первичной точке продемонстрировал, что участники, принимавшие с профилактической целью риамиловир (основная группа), статистически значимо (3 и 375 человек соответственно; точный критерий Фишера  $p < 0,0001$ ) отличались от контрольной группы по числу случаев лабораторно подтвержденной COVID-19 с симптомами и без симптомов в течение 28 дней со дня начала приема препарата исследования. Относительный риск заболевания в основной группе, рассчитанный на основе оценочной доли, на 88,96% меньше, чем в контрольной группе.

Лабораторно подтвержденных бессимптомных случаев COVID-19 в течение 28 дней со дня начала приема препарата ни в одной из сравниваемых групп не выявлено. Однако сравниваемые группы статистически значимо различались по доле участников с возникновением клинически манифестных форм COVID-19 в течение 28 дней со дня начала приема препарата: в основной группе их доля составила 0,8%, а в контрольной – 6,9% (точный критерий Фишера  $p < 0,0001$ ). Соответственно, показана клинически значимая разница между группами (не менее 60%) и доказана гипотеза превосходства препарата риамиловир над плацебо.

Важно обратить внимание не только на число заболевших в ходе профилактического приема препаратов в семейном очаге, но и на скорость заболевания участника исследования на фоне постоянного контакта с источником ВИ (больным человеком). Так, во 2-й группе контактный доброволец заболел с положительным результатом ПЦР уже на 3-й день, а в 1-й группе, принимавшей риамиловир, – на 9-й. Следовательно, по времени, прошедшему от начала приема препарата до получения положительного результата ПЦР, группы статистически значимо различались (согласно анализу выживаемости Каплана–Мейера, критерий лог-ранк  $p = 0,000013$ ).

В ходе исследования установлен более высокий УВН у заболевших во 2-й группе, достигающий до  $17 \times 10^4$  ГЭ/мл, тогда как в 1-й группе – до  $10 \times 10^4$  ГЭ/мл (рис. 1). Данный факт связан с тем, что при профилактическом применении препарата риамиловир даже в случаях возникновения заболевания УВН оставался на низких значениях, что обусловлено механизмом противовирусной активности, связанной с ингибированием синтеза вирусных РНК в организме. Данный факт подтверждают и установленная выраженность, продолжительность симптомов у заболевших в 1-й группе.

Анализ частоты и продолжительности симптомов при развитии клинически манифестных форм COVID-19 показал, что у пациентов в 1-й группе заболевание проявилось развитием 2 симптомов и непродолжительным временем их проявления (до 4 сут). Во 2-й группе заболевание сопровождалось развитием 8 симптомов, включая лихорадку, затрудненное дыхание, кашель, головную боль и иные, а также большей длительностью их проявления (до 7 сут). Остальные 6 симптомов у пациентов в 1-й группе (принимавших риамиловир) не проявлялись, в отличие от контрольной группы, а 2 симптома (насморк и боль в горле), которые присутствовали в обеих группах, показали отсутствие значимых различий (критерий Манна–Уитни).

Таким образом, применение препарата риамиловир в качестве профилактического средства от COVID-19 при постоянном контакте с больным человеком превосходит контрольную группу по таким параметрам, как меньшее (на порядок) число заболевших, существенно более длительное профилактическое окно, меньший УВН и, соответственно, менее выраженная клиническая картина заболевания.

В период проведения клинического исследования серьезных нежелательных явлений не наблюдалось. Различий в уровне клинически значимых отклонений от референсных значений показателей общего анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи и электрокардиограммы между группой пациентов, принимавших препарат риамиловир, и контрольной группой пациентов (плацебо) не выявлено.

## Заключение

В результате проведенного анализа эффективности препарата при профилактике COVID-19 у взрослых, контактировавших в условиях совместного проживания с

больными COVID-19, подтверждена основная гипотеза о превосходстве препарата риамилловир при однократном приеме капсулы 250 мг в день в течение 10 дней по сравнению с плацебо. Относительный риск заболевания у получавших риамилловир на 88,96% меньше, чем в группе больных, принимавших плацебо.

Препарат риамилловир в суточной дозе 250 мг на протяжении 10 дней не отличается по безопасности от плацебо.

На основании полученных результатов многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования в октябре 2023 г. Минздрав России одобрил расширение показаний для применения препарата риамилловир. В инструкцию по медицинскому применению препарата (торговое наименование – Триазавирин®) включено показание: для профилактики инфекции COVID-19 у взрослых, совместно проживающих с лицом с симптомами проявлениями подтвержденной COVID-19.

Представляется целесообразным рассмотреть вопрос о включении препарата риамилловир во временные и последующие постоянные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» в качестве медикаментозной профилактики COVID-19.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все

авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Соответствие принципам этики.** Протокол двойного слепого исследования одобрен локальными этическими комитетами ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», ФГБОУ ВО «Башкирский ГМУ», СПб ГБУЗ «Николаевская больница», ГБУЗ ЛО «Кировская МБ».

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committees of Smorodintsev Research Institute of Influenza, Bashkir State Medical University, Nikolaevsk Hospital and Kirov Municipal Hospital.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

#### Список сокращений

ВИ – вирусная инфекция  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
НР – нежелательная реакция

ПЦР – полимеразная цепная реакция  
УВН – уровень вирусной нагрузки  
COVID-19 – коронавирусная инфекция

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации Минздрава России. Версия 18 (26.10.2023). Режим доступа: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V18.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V18.pdf). Ссылка активна на 12.02.2024 [Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации Минздрава России. Версия 18 (26.10.2023). Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V18.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V18.pdf). Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
- Retention of Neutralizing response against SARS-CoV-2 Omicron variant in Sputnik V vaccinated individuals. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.15.22269335v1>. Accessed: 12.02.2024.
- Онищенко Г.Г., Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н., Борисевич С.В. Вакцинация против COVID-19: возникающие вопросы и будущие перспективы. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021;76(6):652-60 [Onishchenko GG, Sizikova TE, Lebedev VN, Borisevich SV. Vaccination Against COVID-19: Emerging Issues and Future Prospects. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(6):652-60 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn1672
- Даниленко Д.М., Соминина А.А., Комиссаров А.Б., и др. Эффективность вакцинации от гриппа в снижении частоты госпитализаций, оцененная на разных стадиях эпидемического цикла. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019;18(5):63-9 [Danilenko DM, Sominina AA, Komissarov AB, et al. Influenza Vaccine Effectiveness Assessed at Different Stages of the Epidemic Cycle in Reducing the Frequency of Hospitalization with Influenza. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(5):63-9 (in Russian)]. DOI:10.31631/2073-3046-2019-18-5-63-69
- О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 6 декабря 2021 г. №1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок»: приказ №677н от 12.12.2023. Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202401300021>. Ссылка активна на 12.02.2024 [О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 6 декабря 2021 г. №1122н "Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок": приказ №677н от 12.12.2023. Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202401300021>. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
- COVID-19 epidemiological update – 19 January 2024. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update---19-january-2024>. Accessed: 12.02.2024.
- В России за неделю выздоровели 27 469 человек. Режим доступа: <https://www.obъясняем.рф/stopkoronavirus/v-rossii-za-nedelyu-vyzdoroveli-27-469-chelovek>. Ссылка активна на 12.02.2024 [V Rossii za nedeliu vyzdoroveli 27 469 chelovek. Available at: <https://www.obъясняем.рф/stopkoronavirus/v-rossii-za-nedelyu-vyzdoroveli-27-469-chelovek>. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
- Лиюзов Д.А., Токин И.И., Зубкова Т.Г., Сорокин П.В. Практика применения отечественного противовирусного препарата в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):160-4 [Lioznov DA, Tokin II, Zubkova TG, Sorokin PV. The practice of using a domestic antiviral drug in the etiotropic therapy of acute respiratory viral infection. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(12):160-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.12.200427

9. Токин И.И., Зубкова Т.Г., Дроздова Ю.В., Лиознов Д.А. Опыт этиотропной терапии ОРВИ отечественным противовирусным препаратом. *Инфекционные болезни*. 2019;17(4):13-7 [Tokin II, Zubkova TG, Drozdova YuV, Lioznov DA. Experience of etiotropic therapy of acute respiratory viral infection with domestic antiviral drug. *Infektsionnye bolezni*. 2019;17(4):13-7 (in Russian)]. DOI:10.20953/1729-9225-2019-4-13-17
10. Сологуб Т.В., Токин И.И., Мидикари А.С., Цветков В.В. Сравнительная эффективность и безопасность применения противовирусных препаратов в терапии больных гриппом. *Инфекционные болезни*. 2017;15(3):40-7 [Sologub TV, Tokin II, Midikari AS, Tsvetkov VV. A comparative efficacy and safety of using antiviral drugs in therapy of patients with influenza. *Infektsionnye bolezni*. 2017;15(3):40-7 (in Russian)]. DOI:10.20953/1729-9225-2017-3-40-47
11. Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Андропова Н.В., и др. Изучение эффективности противовирусных препаратов (умифеновира, триазавирина) в отношении острых респираторных вирусных инфекций. *Казанский медицинский журнал*. 2018;99(2):215-23 [Tikhonova EP, Kuz'mina TYu, Andronova NV, et al. Study of effectiveness of antiviral drugs (umifenovir, triazavirin) against acute respiratory viral infections. *Kazan Medical Journal*. 2018;99(2):215-23 (in Russian)].
12. Касьяненко К.В., Львов Н.И., Мальцев О.В., Жданов К.В. Нуклеозидные аналоги в терапии гриппа: история и опыт. *Журнал инфектологии*. 2019;11(3):20-6 [Kasianenko KV, Lvov NI, Maltsev OV, Zhdanov KV. Nucleoside analogues for the treatment of influenza: history and experience. *Journal Infectology*. 2019;11(3):20-6 (in Russian)]. DOI:10.22625/2072-6732-2019-11-3-20-26
13. Касьяненко К.В., Козлов К.В., Мальцев О.В., и др. Оценка эффективности Риамиловира в комплексной терапии больных COVID-19. *Терапевтический архив*. 2021;93(3):290-4 [Kasyanenko KV, Kozlov KV, Maltsev OV, et al. Evaluation of the effectiveness of Riamilovir in the complex therapy of patients with COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(3):290-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.03.200719
14. Сабитов А.У., Белоусов В.В., Един А.С., и др. Практический опыт применения препарата Риамиловир в лечении пациентов с COVID-19 средней степени тяжести. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2020;65(7-8):27-30 [Sabitov AU, Belousov VV, Edin AS, et al. Practical Experience of Using Riamilovir in Treatment of Patients with Moderate COVID-19. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2020;65(7-8):27-30 (in Russian)]. DOI:10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-27-30
15. Мальцев О.В., Касьяненко К.В., Козлов К.В., и др. Перспективы использования нуклеозидного аналога риамиловира в лечении пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. *Терапевтический архив*. 2022;94(10):1171-6 [Maltsev OV, Kasyanenko KV, Kozlov KV, et al. Prospects of using the nucleoside analogue riamilovir in patients with SARS-CoV-2 infection. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(10):1171-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.10.201920
16. Сабитов А.У., Ковтун О.П., Бацкалевич Н.А., и др. Метаанализ рандомизированных контролируемых клинических исследований эффективности препарата Риамиловир в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2021;66(5-6):48-57 [Sabitov AU, Kovtun OP, Batskalevich NA, et al. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials of Riamilovir efficacy in the etiotropic therapy of acute respiratory viral infection. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021;66(5-6):48-57 (in Russian)]. DOI:10.37489/0235-2990-2021-66-5-6-48-57
17. Сабитов А.У., Ковтун О.П., Бацкалевич Н.А., и др. Метаанализ рандомизированных клинических исследований эффективности препарата Риамиловир в этиотропной терапии гриппа. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2021;66(5-6):58-71 [Sabitov AU, Kovtun OP, Batskalevich NA, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials of Riamilovir efficacy in etiotropic therapy of influenza. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021;66(5-6):58-71 (in Russian)]. DOI:10.24411/0235-2990-2021-66-6-6-58-71
18. Сабитов А.У., Сорокин П.В., Дашутина С.Ю. Эффективность и безопасность применения препарата Риамиловир в лечении пациентов с COVID-19. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2021;66(1-2):35-7 [Sabitov AU, Sorokin PV, Dashutina SU. The Efficacy and Safety of Riamilovir in the Treatment of Patients with COVID-19. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021;66(1-2):35-7 (in Russian)]. DOI:10.37489/0235-2990-2021-66-1-2-33-37
19. Жданов К.В., Мальцев О.В., Касьяненко К.В., и др. Оценка клинической эффективности и безопасности применения риамиловира у лиц с острыми респираторными вирусными инфекциями при различных режимах дозирования препарата. *Терапевтический архив*. 2023;95(11):930-6 [Zhdanov KV, Maltsev OV, Kasyanenko KV, et al. Clinical efficiency and safety of riamilovir under various dosage regimens for treatment of acute respiratory viral infections in adults. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(11):930-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.11.202471
20. Сабитов А.У., Ковтун О.П., Эсауленко Е.В., Сорокин П.В. Новый подход к этиотропной терапии ОРВИ у детей. *Терапевтический архив*. 2022;94(11):1295-301 [Sabitov AU, Kovtun OP, Esaulenko EV, Sorokin PV. A new approach to etiotropic therapy ARVI in children. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(11):1295-301 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.11.201979
21. Мальцев О.В., Касьяненко К.В., Жданов К.В., и др. Опыт применения противовирусного препарата риамиловир у пациента с лихорадочной денге в Гвинейской Республике (клинический случай). *Терапевтический архив*. 2023;95(1):78-82 [Maltsev OV, Kasyanenko KV, Zhdanov KV, et al. The experience in treatment of dengue fever using antiviral drug riamilovir in the Republic of Guinea (case report). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(1):78-82 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.1.202054
22. Тихонова Е.П., Савченко А.А., Елистратова Т.А., и др. Влияние этиотропной терапии на формирование иммунных нарушений у пациентов с COVID-19. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2022;11(3):61-8 [Tikhonova EP, Savchenko AA, Yelistratova TA. The effect of etiotropic therapy on the formation of immune disorders in patients with COVID-19. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2022;11(3):61-8 (in Russian)].
23. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Максимов В.А., и др. Изучение профилактической эффективности Триазавирина в отношении возбудителя гриппа А (H5N1). *Антибиотики и Химиотерапия*. 2010;55(9-10):25-8 [Loginova SYa, Borisevich SV, Maksimov VA, et al. Triazavirin Prophylactic Efficacy Against Influenza Virus A (H5N1). *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2010;55(9-10):25-8 (in Russian)].
24. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Русинов В.Л., и др. Изучение профилактической эффективности Триазавирина в отношении экспериментальной формы клещевого энцефалита у белых мышей. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2015;60(5-6):8 [Loginova SYa, Borisevich SV, Rusinov VL, et al. Investigation of Prophylactic Efficacy of Triazavirin Against Experimental Forest-Spring Encephalitis on Albino Mice. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2015;60(5-6):8 (in Russian)].
25. Сабитов А.У., Сорокин П.В., Дашутина С.Ю. Опыт профилактического применения препарата Риамиловир в очагах коронавирусной инфекции (COVID-19). *Терапевтический архив*. 2021;93(4):435-9 [Sabitov AU, Sorokin PV, Dashutina SYu. Experience of the preventive use of the drug Riamilovir in the foci of coronavirus infection (COVID-19). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(4):435-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.04.200751
26. Тришкин Д.В., Куандыков М.Г., Азаров И.И., и др. Опыт организации работы врачбно-сестринских бригад сводного отряда Вооруженных Сил Российской Федерации в Итальянской Республике под руководством врачей-эпидемиологов. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2021;4:96-102 [Trishkin DV, Kuandykov MG, Azarov II, et al. Experience in organizing the work of doctor-nurse teams Russian Federation's Armed Forces in the Italian Republic under the supervision of medical epidemiologists. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2021;4:96-102 (in Russian)]. DOI:10.18565/epidem.2021.11.4.96-102
27. Горенчук А.Н., Жоголев С.Д., Кузин А.А., и др. Способ экстренной профилактики COVID-19 и других острых болезней органов дыхания в воинских коллективах. От теории саморегуляции к мировой самоизоляции: современные вызовы эпидемиологической науке и практике: сб. ст. Всероссийской межведомственной научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения акад. В.Д. Белякова (10–11 ноября 2022). СПб. 2022 [Gorenchuk AN, Zhogolev SD, Kuzin AA, et al. Sposob ekstreynoi profilaktiki COVID-19 i drugikh ostrykh boleznei organov dykhaniia v voinskiikh kolektivakh. Ot teorii samoregulatsii k mirovoi samoioliatsii: sovremennye vyzovy epidemiologicheskoi nauke i praktike: sb. st. Vserossiiskoi mezhdovomstvennoi nauchno-prakticheskoi konferentsii, posviashchennoi 100-letiiu so dnia rozhdeniia akad. V.D. Beliakova (10–11 noiabria 2022). Saint Petersburg. 2022 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.03.2024



OMNIDOCTOR.RU