

Окончательные результаты адаптивного рандомизированного открытого контролируемого исследования эффективности и безопасности энисамия йодида в терапии госпитализированных больных с COVID-19

Н.Ю.Пшеничная^{1,2}, К.В.Жданов³, Д.А.Лиознов^{4,5}

¹Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация;

²Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского, Москва, Российская Федерация;

³Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

⁴Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А.Смординцева, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

⁵Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Несмотря на масштабную вакцинацию, а также внедрение новых методов лечения COVID-19, во всем мире по-прежнему сохраняется высокая заболеваемость и летальность от этого заболевания, особенно среди невакцинированного населения и пациентов из групп риска. Одной из возможных стратегий совершенствования терапии пациентов с COVID-19 может стать изучение эффективности и безопасности применения существующих противовирусных или иммуномодулирующих препаратов в отношении SARS-CoV-2 и их влияния на течение заболевания.

Целью данного исследования являлась оценка эффективности и безопасности применения энисамия йодида – препарата Нобазит®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг (ОАО «Авексима», Россия), в лечении госпитализированных больных с заболеванием, вызванным новым коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19).

Пациенты и методы. В открытое многоцентровое рандомизированное исследование были включены 304 пациента с лабораторно подтвержденным COVID-19 средней степени тяжести. Участники были рандомизированы на 2 группы: в основную группу ($n = 151$) вошли пациенты, получавшие терапию в соответствии с актуальной версией Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (BP) за исключением этиотропных препаратов, в сочетании с энисамия йодидом (по 500 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней), в группу рутинной терапии ($n = 153$) вошли больные, которым назначалась только терапия согласно BP, в том числе и этиотропные препараты. Первичная конечная точка эффективности была комбинированной и представляла собой среднее количество дней от начала лечения до стойкого купирования лихорадки, уменьшения частоты дыхательных движений (ЧДД) <22/мин и достижения насыщения крови кислородом (SpO_2) >96%. Вторым компонентом первичной конечной точки была доля пациентов с развитием дыхательной недостаточности. Вторичные конечные точки включали летальность от всех причин, продолжительность госпитализации, изменение оценки по 8-балльной шкале Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), медианы времени до уменьшения выраженности основных симптомов (лихорадки, кашля, головной боли, миалгии, слабости). Для получения результатов, максимально приближенных к реальной клинической практике, конечные точки эффективности были проанализированы не только в популяции по протоколу (per protocol/PP), но и в популяции всех рандомизированных пациентов (intention-to-treat/ITT).

Результаты. Итоговый анализ первичной конечной точки выявил, что среднее количество дней от начала терапии до стойкого купирования лихорадки, нормализации ЧДД и SpO_2 составило 8,8 в группе, получавшей энисамия йодид, и 10,6 в группе сравнения (отношение рисков (hazard ratio/HR) 0,738; $p = 0,013$; 97,62% ДИ: 0,581–0,937). Доля пациентов с развитием дыхательной недостаточности в обеих группах была сопоставима, что указывает на то, что терапия энисамия йодидом не приводит к повышению риска развития дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19. В отношении вторичных конечных точек эффективности не было показано статистически значимых межгрупповых различий за исключением оценки по 8-балльной шкале ВОЗ в дни 14 и 28 в пользу исследуемого препарата ($p = 0,024$ и $p = 0,042$ соответственно). Кроме того, была выявлена тенденция к более низкой летальности в группе исследуемого препарата, чем в группе рутинной практики: 1 и 5 случаев соответственно. Добавление энисамия йодида к стандартной терапии не сопровождалось ухудшением показателей безопасности лечения.

Для корреспонденции:

Пшеничная Наталья Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по клинико-аналитической работе Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора; профессор кафедры инфекционных болезней ФУВ Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф.Владимирского

Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а

Телефон: (495) 974-9646, доб. 1205

ORCID: 0000-0003-2570-711X

Статья поступила 14.02.2023, принята к печати 24.03.2023

For correspondence:

Natalya Yu. Pshenichnaya, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy director for clinical and analytical work of the Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; Professor of Infectious Diseases Department of M.F.Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute

Address: 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation

Phone: (495) 974-9646, ex. 1205

ORCID: 0000-0003-2570-711X

The article was received 14.02.2023, accepted for publication 24.03.2023

Заключение. Было доказано статистически значимое превосходство эффективности добавления препарата Нобазит®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг (ОАО «Авексима», Россия), к рутинной терапии над проведением только рутинной терапии пациентов со среднетяжелым течением COVID-19. Следовательно, целесообразно рекомендовать добавление препарата Нобазит® к стандартному лечению пациентов с COVID-19 среднетяжелого течения.
Ключевые слова: энисамия йодид, противовирусный препарат, этиопатогенетическая терапия, SARS-CoV-2, COVID-19, вирусное повреждение легких, пневмония, рандомизированное контролируемое исследование, адаптивное исследование, открытое исследование

Для цитирования: Пшеничная Н.Ю., Жданов К.В., Лиознов Д.А. Окончательные результаты адаптивного рандомизированного открытого контролируемого исследования эффективности и безопасности энисамия йодида в терапии госпитализированных больных с COVID-19. Инфекционные болезни. 2023; 21(1): 17–24. DOI: 10.20953/1729-9225-2023-1-17-24

Final results of an adaptive randomized open-label controlled study on the efficacy and safety of enisamium iodide for inpatient treatment of the COVID-19 infection

N.Yu.Pshenichnaya^{1,2}, K.V.Zhdanov³, D.A.Lioznov^{4,5}

¹Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation;

²M.F.Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation;

³S.M.Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russian Federation;

⁴Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russian Federation;

⁵Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Despite extensive vaccination as well as the introduction of new therapies for COVID-19, morbidity and mortality rates remain high worldwide, especially among the unvaccinated population and patients at risk. One possible strategy for improving the treatment of patients with COVID-19 could be to study the efficacy and safety of existing antiviral or immunomodulatory agents against SARS-CoV-2 and their impact on the course of the disease.

Objective. To assess the efficacy and safety of enisamium iodide – Nobazit®, film-coated tablets, 250 mg (Avexima LLC, Russian Federation), for inpatient treatment of moderate coronavirus disease caused by the SARS-CoV-2 (COVID-19).

Patients and methods. This was an open-label, multicentre, randomized study that enrolled 304 hospitalized patients with moderate COVID-19. Patients were divided into 2 groups: the enisamium iodide group ($n = 151$) included patients who received therapy according to the current version of the Interim Guidelines “Prevention, Diagnosis and Treatment of New Coronavirus Infection (COVID-19)” (IG) except for etiotropic drugs in combination with enisamium iodide (500 mg 3 times daily for 7 days); the routine therapy group ($n = 153$) included patients who received therapy according to IG, including etiotropic drugs. The primary efficacy endpoint (first component) was a composite of the median time (in days) from the initiation of treatment with study drug/routine therapy to sustained resolution of fever, reduction in respiratory rate to less than 22/min, and achievement of blood oxygen saturation (SpO₂) more than 96%. The second component of the primary endpoint was the proportion of patients who developed respiratory failure. Secondary endpoints included all-cause mortality, duration of hospitalization, change in World Health Organization (WHO) 8-point scale score, median time to reduction in the severity of major symptoms (fever, cough, headache, myalgia, weakness). Efficacy endpoints were analysed in the intention-to-treat (ITT) and per protocol (PP) populations.

Results. As follows from the analysis of the first component of the primary endpoint, the mean number of days from treatment initiation to sustained resolution of fever, normalization of the respiratory rate, and achievement of SpO₂ was 8.8 in the enisamium iodide group and 10.6 in the control group (hazard ratio [HR] 0.738, $p = 0.013$ [97.62% CI: 0.581–0.937]). The proportion of patients who developed respiratory failure in both groups was comparable, indicating that enisamium iodide therapy does not lead to an increased risk of respiratory failure in patients with COVID-19. As for the secondary efficacy endpoints, no statistically significant differences between the groups were shown, except for the WHO 8-point scale score on days 14 and 28 in favour of the study drug ($p = 0.024$ and $p = 0.042$, respectively). In addition, there was a trend towards lower mortality in the study drug group than in the control group: 1 and 5 cases, respectively. The addition of enisamium iodide to standard therapy was not associated with a worsening in the treatment safety profile.

Conclusion. The statistically significant superiority of the efficacy of adding Nobazit®, film-coated tablets, 250 mg (Avexima LLC, Russian Federation), to routine therapy over routine therapy alone in patients with moderate COVID-19 was proved. Consequently, it is reasonable to recommend the addition of Nobazit® to the standard treatment of patients with COVID-19 of moderate severity.

Key words: enisamium iodide, antivirals, etiopathogenetic therapy, SARS-CoV-2, COVID-19, viral-induced lung damage, pneumonia, randomized controlled study, adaptive study, open-label study

For citation: Pshenichnaya N.Yu., Zhdanov K.V., Lioznov D.A. Final results of an adaptive randomized open-label controlled study on the efficacy and safety of enisamium iodide for inpatient treatment of the COVID-19 infection. Infekc. bolezni (Infectious Diseases). 2023; 21(1): 17–24. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2023-1-17-24

Более 3 лет прошло с момента начала пандемии, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19). Несмотря на быстрое создание и широкое применение эффективных вакцин, а также внедрение новых методов лечения, в том числе этиотропной и патогенетической терапии, во всем мире по-прежнему сохраняется высокая забо-

леваемость и летальность, особенно среди невакцинированного населения и пациентов из групп риска [1]. Пандемия внесла значительный вклад в избыточную смертность, в том числе в высокоразвитых странах [2–4]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на 16 ноября 2022 г. в мире зарегистрировано 632 533 408 подтвержденных слу-

чаев инфекции COVID-19, из них 6 592 320 с летальным исходом. В Российской Федерации (РФ) на 16 сентября 2022 г. зарегистрирован 21 514 341 случай подтвержденной новой коронавирусной инфекции и 391 212 летальных исходов [5]. Однако реальная заболеваемость и смертность значительно превосходят эти показатели. По данным систематического анализа, несмотря на то, что в период с 1 января 2020 г. по 31 декабря 2021 г. в мире было зарегистрировано 5,94 млн смертей от COVID-19, реальные цифры за этот период могут достигать 18,2 млн (95% ДИ: 17,1–19,6), что в 3,07 раза выше официальной статистики. Общемировая избыточная смертность среди всех возрастных групп составила при этом 120,3 смерти (95% ДИ: 113,2–129,3) на 100 тыс. населения [2]. Причинами сохранения высокого уровня заболеваемости и летальности несмотря на широкий охват вакцинацией во всем мире являются появление новых штаммов SARS-CoV-2, отказ от вакцинации или ревакцинации, низкая эффективность вакцинации у иммунокомпрометированных пациентов (или имеющих противопоказание к вакцинации), а также большое количество больных с коморбидными состояниями, особенно среди пожилых лиц, что делает их более предрасположенными к риску инфицирования и тяжелого течения COVID-19 [1, 6–10]. Таким образом, очевидно, что полное избавление от возбудителя SARS-CoV-2 посредством вакцинации, как это случилось с вирусом натуральной оспы, невозможно. Случаи COVID-19 будут сохраняться и, вероятно, сформируется сезонность этой инфекции, к чему следует быть готовым системам здравоохранения во всем мире. Это обосновывает разработку новых вакцин и противовирусных препаратов и адаптацию уже существующих препаратов к вновь появляющимся штаммам [11].

Кроме того, одной из возможных стратегий совершенствования терапии может стать изучение эффективности и безопасности применения существующих противовирусных или иммуномодулирующих препаратов в лечении COVID-19. В частности, перспективным может быть энисамия йодид, способный оказывать непосредственное ингибирующее действие на процесс проникновения возбудителей острых респираторных вирусных инфекций в клетку [12–15]. Ранее в эксперименте *in vitro* была показана способность энисамия йодида подавлять транскрипцию РНК SARS-CoV-2 путем ингибирования вирусной РНК-полимеразы [16]. В аспекте лечения COVID-19 особенно актуальным видится наличие у препарата противовоспалительных свойств, поскольку известно, что именно избыточная воспалительная реакция организма в виде цитокинового шторма ухудшает течение и прогноз у больных COVID-19 [17]. В связи с этим даже для этиотропных препаратов в качестве основной конечной точки эффективности, как правило, рассматриваются динамика симптомов или исходы заболевания, а не скорость элиминации вируса из организма. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в соответствующем руководстве также указывает на то, что в клинических исследованиях эффективности III фазы препаратов для лечения COVID-19 оценка скорости элиминации вируса не является подходящей первичной конечной точкой, поскольку не выявлена зависимость между скоростью элиминации вируса и степенью

клинического улучшения, в связи с чем в качестве первичной конечной точки следует использовать параметры, отражающие скорость разрешения основных симптомов, летальность и другие значимые события [18]. С учетом упомянутого руководства FDA было спланировано и проведено клиническое исследование эффективности и безопасности энисамия йодида у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19. Ранее были опубликованы предварительные результаты данного исследования [19]. Текущая статья содержит окончательные результаты исследования.

Пациенты и методы

В 2020–2022 гг. в РФ было проведено адаптивное рандомизированное открытое контролируемое исследование III фазы для оценки эффективности и безопасности препарата Нобазит® (энисамия йодид), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг (ОАО «Авексима», Россия), в лечении госпитализированных больных с инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2. В исследование включали госпитализированных мужчин и женщин в возрасте от 18 до 70 лет. Диагноз подтверждали обнаружением РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции в мазках из носоглотки и/или ротоглотки давностью не более 72 ч на день скрининга. Пациентам на момент включения не требовалось проведение оксигенотерапии в любом виде. Среднетяжелое течение COVID-19 определялось в соответствии с актуальными на момент планирования исследования Временными методическими рекомендациями Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (BP) версии 8 (было необходимо соответствие пациента всем указанным параметрам):

- температура тела $>38^{\circ}\text{C}$ (в том числе не менее $37,5^{\circ}\text{C}$ после окончания действия жаропонижающих препаратов, если они принимались в день включения в исследование);
- частота дыхательных движений (ЧДД) >22 , но менее 30 в минуту;
- одышка при физических нагрузках;
- изменения при компьютерной томографии (КТ) (рентгенографии), типичные для вирусного поражения (объем поражения минимальный или средний; КТ 1–2 [поражение $<25\%$]) (обследование может быть выполнено на скрининге или в предшествующие скринингу 3 дня);
- сатурация крови кислородом (SpO_2) $<95\%$ (но не ниже 93%);
- уровень С-реактивного белка сыворотки >10 мг/л.

Больные были рандомизированы в две группы: группу энисамия йодида ($n = 151$) и группу рутинной практики ($n = 153$). Пациенты из группы энисамия йодида получали исследуемый препарат Нобазит®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг (ОАО «Авексима»), по 2 таблетки (500 мг) 3 раза в сутки в течение 7 дней в дополнение к лечению, проводимому согласно актуальной версии BP, за исключением этиотропных препаратов. По этическим причинам пациента из группы энисамия йодида возможно было исключить из исследования, если по мнению лечащего врача ему требовалось назначение этиотропной терапии. Пациенты группы рутинной практики получали лечение

согласно актуальной версии ВР, включая этиотропные препараты. Исследование состояло из 4 визитов: Визит 1 проводился в день начала терапии, Визит 2 соответствовал периоду лечения в стационаре (дни 2–13), Визиты 3 и 4 выполнялись в дни 14 и 28 соответственно.

Первичная конечная точка эффективности (первый компонент) была комбинированной и включала в себя среднее количество дней от начала лечения исследуемым препаратом/рутинной терапии до стойкого достижения совокупности всех следующих критериев:

- купирование лихорадки (что определялось как снижение аксиллярной температуры $<37^{\circ}\text{C}$ без применения жаропонижающих средств);

- ЧДД <22 /мин при дыхании атмосферным воздухом;

- $\text{SpO}_2 >96\%$ при дыхании атмосферным воздухом.

Под стойким достижением подразумевалось сохранение каждого из критериев в течение не менее 48 ч.

Вторым компонентом первичной конечной точки была доля пациентов с развитием дыхательной недостаточности (включая требующих проведения любого вида оксигенации).

В исследовании также был оценен ряд вторичных конечных точек эффективности: летальность от всех причин в течение 14 и 28 дней; время (в сутках) достижения элиминации SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки (двукратно с интервалом не менее 24 ч после исчезновения клинических симптомов болезни); частота перевода пациентов в отделение интенсивной терапии; доля пациентов, нуждающихся в вазопрессорной поддержке или заместительной почечной терапии; доля пациентов с каждым баллом (от 0 до 8), определенным по 8-балльной шкале клинического состояния больного COVID-19 ВОЗ на дни 8, 14, 28; продолжительность госпитализации (в сутках); медиана времени (в сутках) от начала терапии исследуемым препаратом / рутинной терапии до стойкого исчезновения лихорадки (температура тела $<37^{\circ}\text{C}$ в течение не менее 48 ч без применения жаропонижающих препаратов); медиана времени (в сутках) от начала терапии исследуемым препаратом / рутинной терапии после включения в исследование до стойкого (на протяжении не менее 48 ч) уменьшения выраженности основных симптомов (кашля, головной боли, миалгии, слабости) до 0–1 балла по 4-балльной шкале (0 баллов – симптом отсутствует, 3 балла – крайняя степень выраженности симптома).

Согласно протоколу, результаты могли быть оценены в том случае, если значение условной мощности достигнет или превысит 80%, что в данном случае было выполнено – фактическая условная мощность исследования составила 90,84%.

Помимо многостороннего изучения эффективности, в исследовании оценивалась безопасность проводимой терапии, критериями которой служили: частота нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ), изменение параметров жизнедеятельности, результаты физического, лабораторного (клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма) и инструментального (электрокардиография, пульсоксиметрия) обследования.

Помимо инициальной оценки данных по безопасности, выполняемой врачами-исследователями и специалистами

по клиническим исследованиям на протяжении всего исследования, дополнительный мониторинг безопасности в исследовании обеспечивался внедрением службы независимого медицинского мониторинга и медицинского рецензирования индивидуальных регистрационных карт всех участников исследования на постоянной основе, что обеспечивало дополнительную независимую экспертизу и подтверждение сбора, проверки и анализа данных в максимальном соответствии с протоколом. В дополнение к службе медицинского мониторинга и согласно протоколу был создан и задействован независимый комитет мониторинга данных (НКМД) для рассмотрения хода клинического исследования, включая рассмотрение данных по безопасности и данных промежуточного анализа. Члены НКМД представляли несколько дисциплин и имели значительный опыт в проведении клинических исследований и их экспертизы.

Статистический анализ проведен при помощи специализированного программного обеспечения с использованием языка статистического программирования R.

Результаты исследования и их обсуждение

В популяцию ИТТ (все рандомизированные пациенты), в которой также оценивалась безопасность, вошли 151 участник из группы препарата Нобазит® и 153 участника из группы рутинной терапии, в популяцию РР (пациенты, завершившие участие в исследовании согласно протоколу) – 142 и 145 пациентов соответственно. Пациенты обеих групп были сопоставимы по демографическим характеристикам. Средний возраст пациентов в группе препарата Нобазит® и в группе рутинной терапии – 51,49 (13,07) и 50,38 (14,09) года соответственно ($p = 0,608$). В группе исследуемого препарата незначительно преобладали мужчины (54,3%), в группе рутинной практики – женщины (55,46%). Межгрупповые различия не были статистически значимы ($p = 0,109$).

В соответствии с протоколом исследования для итогового анализа первого компонента первичной конечной точки использовался уровень значимости (p) 0,0238 и соответственно были рассчитаны двусторонние 97,62%-е доверительные интервалы (ДИ) для отношения рисков (hazard ratio/HR). Как следует из рис. 1, первый компонент первичной конечной точки, выраженный в виде отношения рисков, составил в популяции ИТТ 0,738, $p = 0,013$ (97,62% ДИ 0,581–0,937). Поскольку значение p было менее 0,0238, можно заключить, что в популяции ИТТ была доказана эффективность препарата Нобазит® в отношении исходной первичной конечной точки (первого компонента). Среднее количество дней от начала лечения до стойкого достижения совокупности критериев первого компонента первичной конечной точки составило 8,8 в группе энисамия йодида и 10,6 в группе рутинной практики.

В популяции РР отношение рисков составило 0,749, $p = 0,022$ (97,62% ДИ 0,589–0,954). Поскольку значение p было менее 0,0238, можно заключить, что в популяции РР также была доказана эффективность энисамия йодида в отношении исходной первичной конечной точки (первого компонента).

В популяции ИТТ доля пациентов с развитием дыхательной недостаточности (второй компонент первичной конечной точки) составила 7 (4,64%) и 8 (5,23%) в группах препарата Нобазит® и рутинной практики соответственно ($p = 1,000$). В популяции РР были получены схожие результаты: 3 (2,11%) и 4 (2,76%) соответственно ($p = 1,000$). Необходимо отметить, что показатели дыхательной недостаточности в группе энисамия йодида в общем оказались ниже,

чем в группе рутинной практики, в обеих популяциях для анализа.

В отношении вторичных конечных точек эффективности не было показано статистически значимых межгрупповых различий за исключением оценки по 8-балльной шкале ВОЗ. В ИТТ-популяции отсутствие клинического и вирусологического подтверждения болезни (балл = 0) на Визите 3 было у 29 (21,97%) и 25 (17,99%) пациентов из группы энисамия йодида и группы рутинной практики соответственно, в 1 балл (амбулаторный пациент без ограничений повседневной активности) оценили состояние 37 (28,03%) и 47 (33,81%) пациентов соответственно, в 2 балла (амбулаторный пациент с ограничениями повседневной активности) – 31 (23,48%) и 43 (30,94%), в 3 балла (госпитализированный пациент, оксигенотерапия не требуется) – 35 (26,52%) и 19 (13,67%), в 4 балла (госпитализированный пациент, требуется оксигенотерапия) – 0 (0,00%) и 1 (0,72%), в 5 баллов (госпитализированный пациент, требуется неинвазивная вентиляция) – 0 (0,00%) и 1 (0,72%). Пациенты, состояние которых оценивалось в 6 баллов (госпитализированный пациент, требуется интубация, искусственная вентиляция легких) и 7 баллов (госпитализированный пациент, лечение органной недостаточности), отсутствовали. Оценка в 8 баллов (смерть) отсутствовала в группе лечения энисамия йодида (0%) и присутствовала в 3 (2,16%) случаях в группе рутинной практики.

Статистически значимое межгрупповое различие в статусе пациентов наблюдали на Визитах 3 (день 14) и 4 (день 28): $p = 0,024$ и $p = 0,042$ соответственно (рис. 2).

Кроме того, была выявлена тенденция к более низкой летальности в группе исследуемого препарата. К Визиту 3

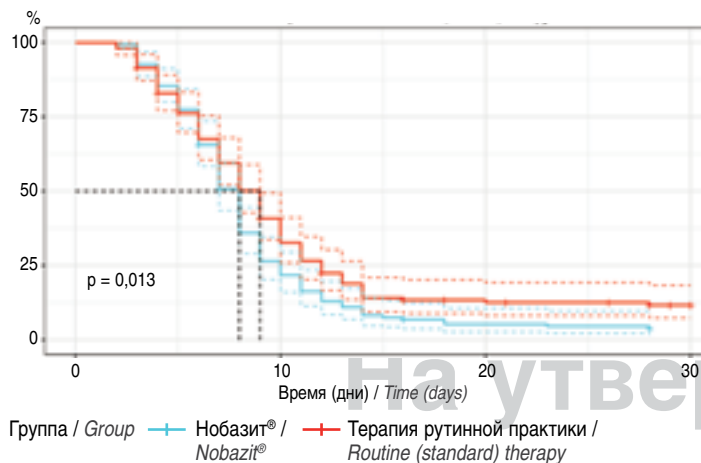


Рис. 1. Время в днях от начала лечения до стойкого достижения совокупности критериев первого компонента первичной конечной точки: кривые выживаемости, метод Каплана–Мейера (популяция ИТТ).

Fig. 1. Time (in days) from the initiation of treatment with study drug/routine therapy to sustained achievement of the set of criteria of the first component of the primary endpoint: survival curves, Kaplan-Meier method (ITT population).

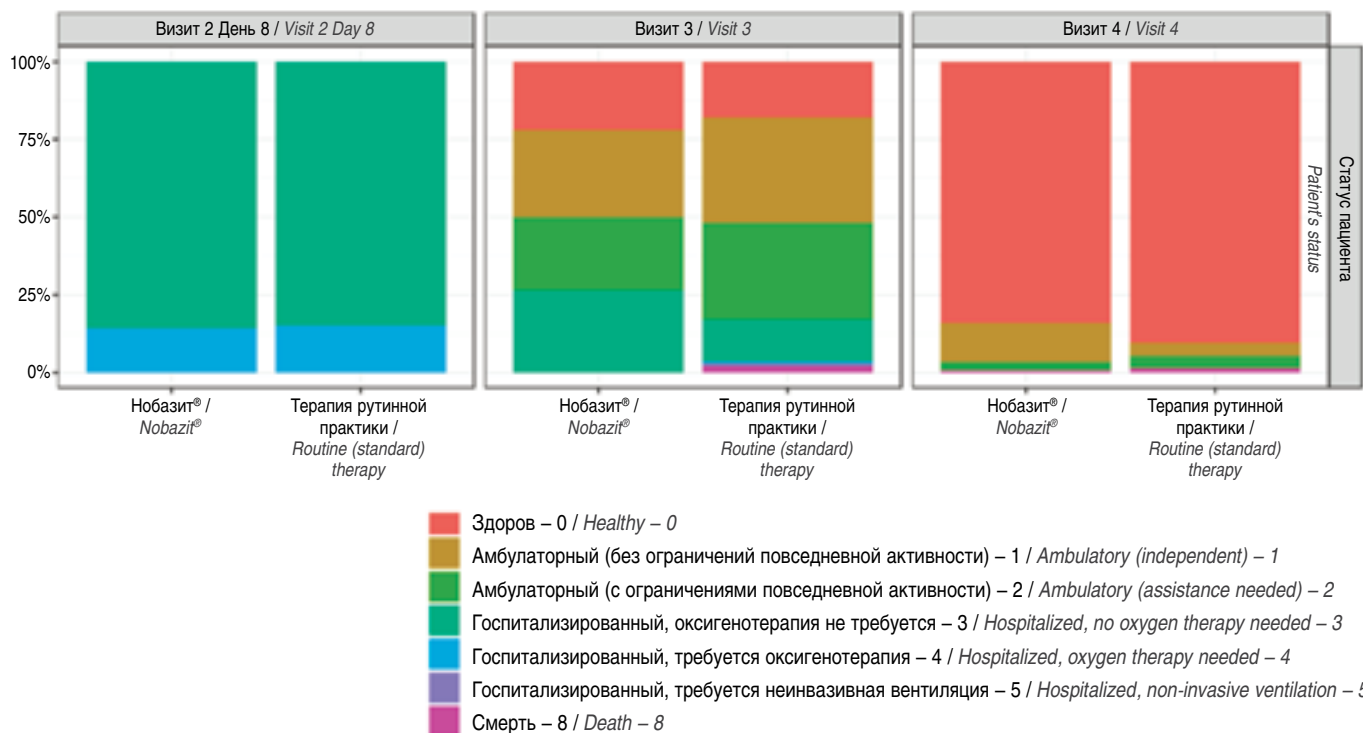


Рис. 2. Изменение доли пациентов в соответствии с динамикой баллов по шкале ВОЗ на 8, 14, 28-й дни (популяция ИТТ).

Fig. 2. Change in the proportion of patients with different scores on the 8-point World Health Organization (WHO) Ordinal Scale for Clinical Improvement (ITT population).

в группе энисамия йодида летальных исходов не зарегистрировали, в группе рутинной практики умерли 3 (1,96%) пациента; к Визиту 4 количество умерших пациентов в группах составило 1 (0,66%) и 5 (3,27%) соответственно ($p = 0,248$ и $p = 0,214$ для Визитов 3 и 4 соответственно).

Примечательно, что добавление энисамия йодида к рутинной практике не сопровождалось ухудшением показателей безопасности лечения. Всего в исследовании зарегистрировали 40 НЯ в группе исследуемого препарата и 37 в группе рутинной практики, из них 9 и 13 СНЯ соответственно. НЯ и СНЯ выявили у 31 (20,53%) и 7 (4,64%) пациентов соответственно в группе энисамия йодида и у 32 (20,92%) и 10 (6,54%) пациентов соответственно в группе рутинной практики. В соответствии с критериями ВОЗ статус «не связано» с терапией установили для 17 (42,50%) НЯ в группе энисамия йодида и 32 (86,49%) в группе рутинной практики, сомнительную связь установили для 16 (40,00%) и 4 (10,81%) НЯ соответственно, возможную – для 6 (15,00%) и 1 (2,70%), вероятную – для 1 (2,5%) и 0 (0%), определенную – для 0 (0%) и 0 (0%) НЯ соответственно (межгрупповое различие $p < 0,001$). Большинство НЯ было легкой (17 (42,50%) в группе энисамия йодида и 13 (35,14%) в группе рутинной терапии) или средней степени тяжести (18 (45%) и 18 (48,65%) НЯ соответственно), тяжелыми были 5 (12,50%) и 6 (16,22%) НЯ соответственно, межгрупповое различие не имело статистической достоверности ($p = 0,776$).

Следующие НЯ, зарегистрированные в группе энисамия йодида, были сочтены связанными с исследуемым препаратом: тошнота ($n = 2$, из них один случай – средней степени тяжести), сухость во рту ($n = 1$), диарея ($n = 1$), крапивница ($n = 1$), повышение числа тромбоцитов ($n = 1$) и сердечная недостаточность ($n = 1$, тяжелая степень). Тошнота, сухость во рту, диарея и крапивница являются известными рисками фармакотерапии энисамия йодидом и отражены в его актуальной инструкции по медицинскому применению. Связь сердечной недостаточности с получаемым лечением расценили как сомнительную. Повышение числа тромбоцитов – типичная реакция организма в ответ на наличие очага воспаления, таким образом, затруднительно интерпретировать связь этого НЯ с приемом энисамия йодида. Кроме того, следует учитывать, что все пациенты получали различную полифармакотерапию в рамках стандартной практики лечения среднетяжелого COVID-19. Таким образом, некоторые из указанных НЯ могли быть следствием приема других препаратов или лекарственных взаимодействий. Связанным с лечением в группе сравнения сочли только один случай запора.

Для всех СНЯ в исследовании, в том числе в случае летальных исходов, четкая связь (вероятная или определенная в соответствии с критериями ВОЗ, представленными в протоколе) с проводимым лечением отсутствовала. Учитывая среднетяжелое течение COVID-19, средний возраст больных (старше 50 лет в обеих группах) и распространенность сопутствующих заболеваний, было ожидаемым, что у части пациентов могут развиваться тяжелые осложнения, в том числе с летальным исходом.

По результатам итогового анализа первичной конечной точки было показано, что добавление энисамия йодида к рутинной терапии COVID-19 статистически значимо улуч-

шало результаты лечения, что выражалось в достоверно более быстром купировании лихорадки, нормализации ЧДД и SpO₂. При этом доля пациентов с развитием дыхательной недостаточности в обеих группах была сопоставима, что указывает на то, что терапия энисамия йодидом не приводит к повышению риска развития дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19.

Таким образом, полученные в настоящем исследовании результаты позволяют заключить, что добавление энисамия йодида к стандартной терапии пациентов с COVID-19 среднетяжелого течения способствовало более быстрому наступлению выздоровления.

Особый интерес результаты данного исследования представляют в свете анализа состава стандартной терапии COVID-19, которая была назначена в рамках рутинной практики в обеих группах. Наиболее широко применяемым препаратами сравнения в группе рутинной терапии был фавипиравир ($n = 66$; 43,14%), реже назначали умифеновир ($n = 27$; 17,65%) и ремдесивир ($n = 15$; 9,80%). По данным клинических исследований, прием фавипиравира приводит к более быстрому разрешению клинических симптомов и элиминации вируса, снижению потребности в оксигенотерапии и уменьшению общей смертности [20, 21]. Указанные препараты в популяции ИТТ в группе энисамия йодида получали 1 (0,66%), 0 (0,00%) и 2 (1,32%) пациента соответственно. Гормональную терапию дексаметазоном и преднизолоном получали 10 (6,54%) и 6 (3,92%) пациентов в группе рутинной терапии, в то время как в группе энисамия йодида – 2 (1,32%) и 1 (0,66%) пациент соответственно. Другими распространенными препаратами сравнения в популяции ИТТ в группе рутинной терапии были гидроксихлорохин ($n = 22$; 14,38%), ингибиторы интерлейкина ($n = 13$; 8,50%) и гепарин натрия ($n = 9$; 5,88%). Указанные препараты в популяции ИТТ в группе исследуемого препарата получали 1 (0,66%), 1 (0,66%) и 2 (1,32%) пациента соответственно. В группе сравнения активно использовались противовирусные препараты (их получали почти три четверти пациентов) и несколько реже (но чаще, чем в группе энисамия йодида) – препараты патогенетической терапии, в то время как в группе лечения исследуемым препаратом этиотропная терапия была запрещена, а фавипиравир за все исследование в этой группе был назначен только одному пациенту. Таким образом, добавление энисамия йодида к стандартной терапии вместо этиотропных противовирусных препаратов не только не ухудшало прогноз для пациентов, но, наоборот, способствовало более быстрому их выздоровлению.

Также обращают на себя внимание статистически значимые межгрупповые различия в пользу исследуемого препарата в дни 14 и 28 ($p = 0,024$ и $p = 0,042$ соответственно) по 8-балльной шкале ВОЗ. На обоих визитах большее число пациентов в группе исследуемого препарата имели минимальные баллы (0 или 1), что согласуется с утверждением о том, что на фоне приема энисамия йодида клиническое выздоровление наступало быстрее.

За все время в исследовании было зарегистрировано 6 летальных исходов, при этом 5 из них в группе рутинной терапии и только 1 – в группе исследуемого препарата. Несмотря на явную тенденцию в пользу снижения леталь-

ности от COVID-19 в группе энисамия йодида, различие по данному показателю не было статистически значимым, что, возможно, связано с недостаточно большой выборкой для доказательства превосходства исследуемого препарата по данной конечной точке.

Добавление энисамия йодида не изменяло общий профиль безопасности стандартной терапии COVID-19. Всего в исследовании зарегистрировали 40 НЯ в группе исследуемого препарата и 37 в группе рутинной практики, из них 9 и 13 СНЯ соответственно. Связанными с терапией были 7 (17,50%) НЯ в группе энисамия йодида и 1 (2,2%) НЯ в группе рутинной практики. Несколько большее количество НЯ (как общее количество, так и доля связанных с терапией) в группе исследуемого препарата могло быть обусловлено открытым характером исследования и, соответственно, несколько большей субъективностью исследователей в интерпретации этих данных. Тем не менее профиль безопасности энисамия йодида соответствовал известным данным, которые уже приведены в актуальной инструкции по применению. Новых потенциальных проблем с безопасностью выявлено не было.

Ранее опубликованный препринт с промежуточными результатами двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования эффективности терапии COVID-19 с применением энисамия йодида (NCT04682873) также продемонстрировал его преимущества при лечении госпитализированных пациентов. В подгруппе пациентов, нуждающихся в кислородотерапии ($n = 77$), на фоне терапии энисамия йодида период выздоровления был значимо короче, чем у пациентов, получавших только патогенетическую и симптоматическую терапию (11,1 и 13,9 дня соответственно, $p = 0,0259$) [22]. В этом же исследовании было показано, что у пациентов, которые не нуждались в кислородотерапии, на фоне терапии энисамия йодидом в среднем на 5 дней раньше наступало клиническое улучшение (через 8 и через 13 дней от начала терапии соответственно, $p = 0,0051$) при условии, что лечение начато не позже 4-го дня болезни [22].

Таким образом, использование противовирусного лекарственного средства энисамия йодида в составе комплексной терапии больных COVID-19 является целесообразным с позиций как эффективности, так и безопасности.

Заключение

Результаты проведенного исследования убедительно продемонстрировали статистически значимое превосходство эффективности добавления энисамия йодида над проведением только рутинной терапии пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 в отношении сокращения сроков заболевания, купирования основных симптомов, уменьшения потребности в этиотропной терапии и тенденции к снижению летальности. При этом добавление энисамия йодида к рутинной практике не сопровождалось ухудшением показателей безопасности лечения. Таким образом, можно рекомендовать включение энисамия йодида (Нобазит®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг, ОАО «Авексима», Россия) в стандартную схему лечения пациентов со среднетяжелым течением COVID-19.

Информация о финансировании

Исследование выполнено при поддержке ОАО «Авексима».

Financial support

The study was supported by JSC "Avexima".

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов или их родителей либо законных представителей.

Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients or their parents or legal representatives.

Литература / References

1. Del Rio C, Omer SB, Malani PN. Winter of Omicron-The Evolving COVID-19 Pandemic. JAMA. 2022 Jan 25;327(4):319-320. DOI: 10.1001/jama.2021.24315
2. COVID-19 Excess Mortality Collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020–21. Lancet. 2022 Apr 16;399(10334):1513-1536. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02796-3
3. Ioannidis JPA. The end of the COVID-19 pandemic. Eur J Clin Invest. 2022 Jun;52(6):e13782. DOI: 10.1111/eci.13782
4. Konstantinou G, Cameletti M, Gómez-Rubio V, Gómez IL, Pirani M, Baio G, et al. Regional excess mortality during the 2020 COVID-19 pandemic in five European countries. Nat Commun. 2022 Jan 25;13(1):482. DOI: 10.1038/s41467-022-28157-3
5. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Electronic resource]. Available at: <https://covid19.who.int>
6. Mungmunpuntantip R, Wiwanitkit V. Estimated change of COVID-19 vaccine efficacy due to omicron variant SARS-CoV-2. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol. 2022 Apr 15;14(2):134-137.
7. Nune A, Iyengar KP, Botchu R, Barman B, Manzo C. "Living with COVID"-implications for immunosuppressed and immunocompromised. Clin Rheumatol. 2022 Jun;41(6):1935-1936. DOI: 10.1007/s10067-022-06160-9
8. Kong G, Lim NA, Chin YH, Ng YPM, Amin Z. Effect of COVID-19 Pandemic on Influenza Vaccination Intention: A Meta-Analysis and Systematic Review. Vaccines (Basel). 2022 Apr 13;10(4):606. DOI: 10.3390/vaccines10040606
9. Пшеничная НЮ, Лизинфельд ИА, Журавлёв ГЮ, Плоскирева АА, Акимкин ВГ. Эпидемический процесс COVID-19 в Российской Федерации: промежуточные итоги. Сообщение 1. Инфекционные болезни. 2020;18(3):7-14. / Pshenichnaya NYu, Lizinfeld IA, Zhuravlev GYu, Ploskireva AA, Akimkin VG. Epidemic process of COVID-19 in the Russian Federation: interim results. 1th report. Infekc. bolezni (Infectious diseases). 2020;18(3):7-14. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-7-14 (In Russian).
10. Пшеничная НЮ, Лизинфельд ИА, Журавлёв ГЮ, Плоскирева АА, Еровиченков АА, Акимкин ВГ. Эпидемический процесс COVID-19 в Российской Федерации: промежуточные итоги. Сообщение 2. Инфекционные болезни. 2021; 19(1):10-15. / Pshenichnaya NYu, Lizinfeld IA, Zhuravlev GYu, Ploskireva AA, Erovichenkov AA, Akimkin VG. Epidemic process of COVID-19 in the Russian Federation: interim results. 2nd report. Infekc. bolezni (Infectious diseases). 2021; 19(1):10-15. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-1-10-15 (In Russian).
11. Murray CJL. COVID-19 will continue but the end of the pandemic is near. Lancet. 2022 Jan 29;399(10323):417-419. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00100-3

12. Зырянков СК, Бутранова ОИ, Гайдай ДС, Крышень КЛ. Фармакотерапия острых респираторных инфекций, вызванных вирусами гриппа. Терапевтический архив. 2021;93(1):114–124. D/ Zyryanov SK, Butranova OI, Gaidai DS, Kryshen KL. Pharmacotherapy for acute respiratory infections caused by influenza viruses: current possibilities. Ter Arkh. 2021 Jan 10;93(1):114-124. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200551 (In Russian).
13. Лиюнов ДА, Карнаухова Е.Ю, Зубкова ТГ, Шахланская ЕВ. Оценка эффективности схемы лечения ОРВИ, включающей этиотропную (энисамия йодид) и симптоматическую терапию. Терапевтический архив. 2020;92(3):50–55. / Lioznov DA, Karnaukhova EJ, Zubkova TG, Shakhlan'skaya EV. Evaluation of the effectiveness of ARVI treatment regimen including etiotropic (enisamium iodide) and symptomatic treatment. Ter Arkh. 2020 Apr 27;92(3):50-55. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000572 (In Russian).
14. Cocking D, Cinatl J, Boltz DA, Peng X, Johnson W, Muzzio M, et al. Antiviral effect of a derivative of isonicotinic acid enisamium iodide (FAV00A) against influenza virus. Acta Virol. 2018;62(2):191-195. DOI: 10.4149/av_2018_211
15. Verbitskiy EV, Baskakova SA, Belyaev DV, Rusinov GL, Charushin VN, Vakhru-sheva DV, et al. Renaissance of 4-(5-nitrofuranyl)-5-arylamino substituted pyrimidines: microwave-assisted synthesis and antitubercular activity. Mendeleev Communications. 2021;31(2):210-212. DOI: 10.1016/j.mencom. 2021.03.021
16. Elli S, Bojkova D, Bechtel M, Vial T, Boltz D, Muzzio M, et al. Enisamium Inhibits SARS-CoV-2 RNA Synthesis. Biomedicine. 2021 Sep 17;9(9):1254. DOI: 10.3390/biomedicine9091254
17. Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz M, Farrokhi S, Nabipour I. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. Cytokine. 2020 Sep;133:155151. DOI: 10.1016/j.cyto.2020.155151
18. FDA. Guidance document. COVID-19: Developing Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention, Guidance for Industry. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/covid-19-developing-drugs-and-biological-products-treatment-or-prevention>
19. Пшеничная НЮ, Жданов КВ. Предварительные результаты адаптивного рандомизированного открытого контролируемого исследования эффективности и безопасности препарата энисамия йодид для лечения госпитализированных больных с COVID-19. ПМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(11): 705-11. / Pshenichnaya NYu, Zhdanov KV. Preliminary results of an adaptive randomized open-label controlled study on the efficacy and safety of enisamium iodide for outpatient treatment of the COVID-19 infection. RMZh. Meditsinskoe obozrenie. 2021;5(11):705-11. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-11-705-711 (In Russian).
20. Azim Majumder MA, Razzaque MS. Repeated vaccination and 'vaccine exhaustion': relevance to the COVID-19 crisis. Expert Rev Vaccines. 2022 Aug;21(8):1011-1014. DOI: 10.1080/14760584.2022.2071705
21. Hassanipour S, Arab-Zozani M, Amani B, Heidarza F, Fathalipour M, Martinez-de-Hoyo R. The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Sci Rep. 2021 May 26;11(1):11022. DOI: 10.1038/s41598-021-90551-6
22. Holubovska O, Bojkova D, Elli S, Bechtel M, Boltz D, Muzzio M, et al. Enisamium is an inhibitor of the SARS-CoV-2 RNA polymerase and shows improvement of recovery in COVID-19 patients in an interim analysis of a clinical trial. medRxiv [Preprint]. 2021 Jan 21:2021.01.05.21249237. DOI: 10.1101/2021.01.05.21249237

Информация о соавторах:

Жданов Константин Валерьевич, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова
E-mail: zhdanovkv@rambler.ru
ORCID: 0000-0002-3697-1874

Лиюнов Дмитрий Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-исследовательского института гриппа им. А.А.Сморodinцева, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова
ORCID: 0000-0003-3643-7354

Information about co-authors:

Konstantin V. Zhdanov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, PhD, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases (with a course in Medical Parasitology and Tropical Diseases), S.M.Kirov Military Medical Academy
E-mail: zhdanovkv@rambler.ru
ORCID: 0000-0002-3697-1874

Dmitry A. Lioznov, MD, PhD, DSc, Professor, Director of the Smorodin'tsev Research Institute of Influenza; Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University
ORCID: 0000-0003-3643-7354

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

Герпесвирусные инфекции у детей

Целью проведенного исследования явился анализ заболеваемости, распространенности и структуры различных форм герпесвирусных инфекций (ГВИ) среди детей, госпитализированных в Инфекционную клиническую больницу (ИКБ) №1 г. Москвы за период 2010–2021 гг.

В исследование были включены 6808 детей обоего пола от 3 мес. (младенцы) до 17 лет включительно, госпитализированных в ИКБ №1 с лабораторно и клинически подтвержденной ГВИ среднетяжелого и тяжелого течения. Методы, использованные в работе, – клинический, эпидемиологический, статистические методы обработки данных (программы – Excel, Statistica 10). Проанализированы и выявлены наиболее часто встречающиеся нозологические формы ГВИ, варианты моно-, микст- и сочетанных инфекций. Преобладающим диагнозом был инфекционный мононуклеоз, который выявлялся у 83,40% (5678:6808) пациентов детского возраста по отношению к общему числу детей, госпитализированных с ГВИ, и у 82,20% (5757:7003) среди выявленных нозологических форм диагнозов ГВИ. На втором месте по частоте встречаемости был диагноз простого герпеса, который выявлялся с частотой 7,31% среди всех госпитализированных детей и 7,11% (498:7003) среди всех диагнозов ГВИ, т.е. протекал как моноинфекция. На третьем месте с сопоставимой частотой был диагноз цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции (3,92%, 275:7003) и внезапной экзантемы (3,51%, 246:7003).

ЦМВ-инфекция выявлена в 2,44% случаев (число пациентов – 166:6808), выявлялись случаи и моно-, и микст-инфекции. Герпес-зостер среди госпитализированных детей встречался редко, в 0,42% случаев. В одном случае наблюдалось сочетание ГВИ с ВИЧ-инфекцией.

Викулов Г.Х., Орадовская И.В., Колобухина Л.В.

Герпесвирусные инфекции у детей: распространенность, заболеваемость, клинические формы и алгоритм ведения.

Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(6): 126–140. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-6-126-140

Источник: www.phdynasty.ru