

Влияние этиопатогенетической терапии COVID-19 на тяжесть течения заболевания: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования

В.В. Никифоров^{1,2}, В.А. Петров^{3,4}, А.А. Стремоухов⁴, М.Г. Авдеева⁵, Ю.Г. Шварц⁶, И.Э. Кравченко⁷, И.В. Николаева⁷, С.Е. Ушакова^{8,14}, О.Н. Белоусова⁹, Н.А. Еремина¹⁰, С.В. Теплых¹¹, Е.В. Мельникова¹², Н.Э. Костина¹³

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, Москва, Россия;

³Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет „МИФИ“», Обнинск, Россия;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

⁸ОБУЗ «Ивановская клиническая больница им. Кузнецова», Иваново, Россия;

⁹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России, Белгород, Россия;

¹⁰ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Нижний Новгород», Нижний Новгород, Россия;

¹¹ООО «Профессорская клиника», Пермь, Россия;

¹²ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики», Ярославль, Россия;

¹³БУЗ Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж, Россия

¹⁴ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иваново, Россия

Аннотация

Цель. Поиск средств этиопатогенетического действия для предотвращения развития тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 остается актуальным. С целью оценки эффективности и безопасности биологического препарата на основе антител (Рафамина) проведено плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование.

Материалы и методы. Включены 785 амбулаторных пациентов 18–75 лет с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 легкого течения в первые 24 ч от начала заболевания. Из них 771 пациент рандомизирован в группу препарата Рафамин ($n=382$) и группу Плацебо ($n=389$). Продолжительность лечения составила 5 сут. Оценивали частоту перехода течения COVID-19 в более тяжелую степень к 28-му дню, время до стойкого клинического выздоровления, частоту госпитализации, число и характер нежелательных явлений, показатели жизненно важных функций и лабораторные показатели.

Результаты. Число случаев перехода течения заболевания в более тяжелую степень у пациентов группы Рафамин составило 59 (15,5%) [52 (14,6%)], группы Плацебо – 89 (22,9%) [85 (23,7%)], по данным ИТТ- и [PP]-анализа соответственно. Отношение шансов между группами Рафамин и Плацебо 0,6157 [0,5494], 95% доверительный интервал 0,4276–0,8866 [0,3750–0,8048], что означало снижение шанса перехода в более тяжелую степень на 38,4 [45,1%], или в 1,48 [1,62] раза; $p=0,0088$ [$p=0,0019$]. Среднее время до стойкого выздоровления в группе Рафамин – $4,5 \pm 2,4$ [4,6 $\pm$ 2,4] сут, в группе Плацебо – $5,8 \pm 4,7$ [6,0 $\pm$ 4,8] сут; $p=0,0025$ [$p=0,0036$]. Не зарегистрировано ни одного нежелательного явления с определенной связью с препаратом Рафамин.

Заключение. Рафамин снижает риски ухудшения течения COVID-19 и значительно сокращает продолжительность клинических симптомов заболевания.

Ключевые слова: COVID-19, снижение риска тяжести COVID-19, Рафамин, этиопатогенетическая терапия COVID-19

Для цитирования: Никифоров В.В., Петров В.А., Стремоухов А.А., Авдеева М.Г., Шварц Ю.Г., Кравченко И.Э., Николаева И.В., Ушакова С.Е., Белоусова О.Н., Еремина Н.А., Теплых С.В., Мельникова Е.В., Костина Н.Э. Влияние этиопатогенетической терапии COVID-19 на тяжесть течения заболевания: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования. Терапевтический архив. 2023;95(11):958–964. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202479

© ООО «КОНСУЛЬТИРУЕМЫЙ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉Петров Владимир Александрович – д-р мед. наук, зав. каф. инфекционных болезней, общественного здоровья и здравоохранения ОИАЭ – филиала НИЯУ МИФИ. E-mail: vapetrov1959@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8580-933X

✉Vladimir A. Petrov. E-mail: vapetrov1959@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8580-933X

Никифоров Владимир Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКИ. ORCID: 0000-0002-2205-9674

Vladimir V. Nikiforov. ORCID: 0000-0002-2205-9674

Стремоухов Анатолий Анатольевич – д-р мед. наук, проф., дир. Института методологии профессионального развития, зав. каф. общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-4393-3543

Anatoly A. Stremoukhov. ORCID: 0000-0002-4393-3543

The effect of etiopathogenetic therapy of COVID-19 on the severity of the disease: results of a multicenter double-blind placebo-controlled randomized trial. Case report

Vladimir V. Nikiforov^{1,2}, Vladimir A. Petrov³, Anatoly A. Stremoukhov⁴, Marina G. Avdeeva⁵, Yury G. Shvarts⁶, Irina E. Kravchenko⁷, Irina V. Nikolaeva⁷, Svetlana E. Ushakova^{8,14}, Oksana N. Belousova⁹, Natal'ia A. Eremina¹⁰, Svetlana V. Teplykh¹¹, Ekaterina V. Mel'nikova¹², Natalia E. Kostina¹³

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russia;

³Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering – branch of National Research Nuclear University „MEPhI“, Obninsk, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁵Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

⁶Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia;

⁷Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

⁸Kuvaevs Ivanovo Clinical Hospital, Ivanovo, Russia;

⁹Belgorod State University, Belgorod, Russia;

¹⁰Clinical Hospital RZHD Medicina, Nizhnii Novgorod, Russia;

¹¹„Professor Clinic“ LLC, Perm, Russia;

¹²„Medical Center for diagnostics and Prevention“ LLC, Iaroslavl, Russia;

¹³Voronezh Regional Clinic Hospital №1, Voronezh, Russia;

¹⁴Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia

Abstract

Aim. The search for etiopathogenetic agents to prevent the development of severe and extremely severe COVID-19 remains relevant. A placebo-controlled randomized clinical trial was conducted to evaluate the efficacy and safety of the antibody-based biological drug (Raphamin).

Materials and methods. 785 outpatients 18–75 y.o. with laboratory confirmed mild COVID-19 were included within 24 hours from the disease onset. 771 patients were randomized to the group Raphamin ($n=382$) and the Placebo group ($n=389$). The study drug/placebo was prescribed for 5 days. The rate of progression to a more severe degree of COVID-19 by day 28 as well as the time to sustained clinical recovery and the frequency of hospitalization were evaluated. Safety was assessed taking into account adverse events, vital signs and laboratory parameters.

Results. The number of cases of progression to a more severe degree of COVID-19 in participants receiving Raphamin was 59 (15.5%) [52 (14.6%)] versus placebo – 89 (22.9%) [85 (23.7%)], ITT and [PP] analysis data are presented. The odds ratio between groups was OR 0.6157 [OR 0.5494], 95% confidence interval 0.4276–0.8866 [0.3750–0.8048], which meant a reduction in the chance of progression to a more severe degree by 38.4% [45.1%] or 1.48 [1.62] times; $p=0.0088$ [$p=0.0019$]. The time to sustained recovery in the Raphamin group was 4.5 ± 2.4 [4.6 ± 2.4] days, versus placebo – 5.8 ± 4.7 [6.0 ± 4.8] days; $p=0.0025$ [$p=0.0036$]. No adverse events with a certain relationship were registered.

Conclusion. Raphamin reduces the risk of progression to a more severe degree of the COVID-19 and significantly shortens the duration of clinical symptoms.

Keywords: COVID-19, reducing severe COVID-19, Raphamin, etiopathogenetic therapy COVID-19

For citation: Nikiforov VV, Petrov VA, Stremoukhov AA, Avdeeva MG, Shvarts YuG, Kravchenko IE, Nikolaeva IV, Ushakova SE, Belousova ON, Eremina NA, Teplykh SV, Mel'nikova EV, Kostina NE. The effect of etiopathogenetic therapy of COVID-19 on the severity of the disease: results of a multicenter double-blind placebo-controlled randomized trial. Case report. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2023;95(11):958–964. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202479

Введение

Пандемия новой короновиральной инфекции охватила практически все государства мира и, в первую очередь, страны с развитой экономикой и инфраструктурой. Россия, наряду с Индией и Бразилией имеет высокие показатели летальности, связанные с COVID-19 [1]. Начиная с 2021 г. отмечают ослабление патогенных свойств вируса SARS-CoV-2, вызванное мутационными процессами, что сопровождается сни-

жением удельного веса тяжелых случаев инфекции. Однако упреждающее лечение с целью предотвращения развития тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 сохраняет свою актуальность и остается ведущим принципом терапии [2].

Для этиопатогенетической терапии COVID-19 могут применять средства, действие которых направлено на элиминацию инфекционного агента за счет активации врожденного и адаптивного иммунного ответа хозяина.

Информация об авторах / Information about the authors

Авдеева Марина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО КубГМУ. ORCID: 0000-0002-4979-8768

Marina G. Avdeeva. ORCID: 0000-0002-4979-8768

Швари Юрий Григорьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского». ORCID: 0000-0002-5205-7311

Yury G. Shvarts. ORCID: 0000-0002-5205-7311

Кравченко Ирина Эдуардовна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». ORCID: 0000-0003-4408-7542

Irina E. Kravchenko. ORCID: 0000-0003-4408-7542

Николаева Ирина Венедиктовна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». ORCID: 0000-0003-0104-5895

Irina V. Nikolaeva. ORCID: 0000-0003-0104-5895

Ушакова Светлана Евгеньевна – д-р мед. наук, доц., врач-терапевт ОБУЗ «ИКБ им. Куваевых», зав. каф. поликлинической терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО ИвГМА. ORCID:0000-0002-8903-0948

Svetlana E. Ushakova. ORCID: 0000-0002-8903-0948

При этом белки главного комплекса гистосовместимости (МНС – major histocompatibility complex), задействованные в процессах экспрессии и презентации инфекционных антигенов, представляются уникальными и многообещающими мишенями терапии [3]. Одним из препаратов, обладающих противовирусной активностью за счет модулирующего влияния на биологически активные молекулы-мишени, участвующие в противоинфекционном иммунном ответе, является Рафамин¹ – биологический препарат, полученный на основе градуальной технологии с применением аффинно очищенных антител к β2-микроглобулину МНС класса I, β1-домену МНС класса II, интерферону γ и CD4 [4].

В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) препарата Рафамин у взрослых с острыми респираторными вирусными инфекциями лечение приводило к значимому сокращению длительности заболевания по сравнению с плацебо в среднем на 1 сут, более легкому течению заболевания и сокращению частоты развития вторичных бактериальных осложнений [5]. При экспериментальном заражении вирусом SARS-CoV-2 показано положительное влияние препарата Рафамин на восстановление основных гематологических показателей иммунного статуса животных и снижение концентрации С-реактивного белка, что, вероятно, обусловлено подавлением репликации вируса и нивелированием воспалительного процесса в организме инфицированных животных [6].

С целью оценки эффективности препарата для предотвращения перехода COVID-19 в более тяжелую степень течения было проведено многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ в параллельных группах, фаза III, которое проходило с апреля 2022 по май 2023 г. (разрешение Минздрава России №192 от 23 марта 2022 г.). РКИ получило одобрение экспертного совета по этике при Минздраве России и независимых этических комитетов для каждого исследовательского центра, проведено в соответствии с российскими и международными требованиями,

под контролем независимого комитета по мониторингу данных и безопасности пациентов.

Материалы и методы

Критерии соответствия

В исследование включили амбулаторных пациентов мужского и женского пола 18–75 лет с диагнозом новой коронавирусной инфекции COVID-19 легкого течения (аксиллярная температура не менее 37,5°C и не более 38,0°C, симптомы поражения верхних дыхательных путей, SpO₂ ≥ 95%, отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения), положительным экспресс-тестом на COVID-19, в первые 24 ч от начала заболевания, подписавших информационный листок и форму информированного согласия на участие в исследовании, согласившихся использовать надежный метод контрацепции в ходе исследования.

Выраженность симптомов, связанных с COVID-19, отмечалась в электронном дневнике пациента (ЭДП) 1 раз в день. Использовали шкалу «Оценка 14 симптомов, связанных с COVID-19» в баллах от 0 до 3, где оценивались заложенность носа/выделения из носа, боль в горле, одышка, кашель, слабость/утомляемость, мышечная боль, головная боль, озноб, ощущение жара/лихорадки, тошнота, рвота и диарея, обоняние, чувство вкуса [7].

Не включили пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19², получивших любую вакцинацию в течение 4 нед до включения в исследование, с подозрением на пневмонию, бактериальную инфекцию, с иммунодефицитом, онкологическими заболеваниями, обострением хронических заболеваний, синдромом мальабсорбции, лактазной, дисахаридазной недостаточностью, галактоземией, нуждавшихся в назначении препаратов, запрещенных к применению в рамках данного исследования, беременных и кормящих женщин.

В случаях непрохождения процедур скрининга, отрицательного результата полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2, отклонения от графика визитов более чем на

Информация об авторах / Information about the authors

Белоусова Оксана Николаевна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. госпитальной терапии, глав. врач поликлиники НИУ БелГУ. ORCID: 0000-0001-6862-0829

Еремина Наталья Александровна – канд. мед. наук, клин. фармаколог ЧУЗ «КБ „РЖД-Медицина“» г. Нижний Новгород. ORCID: 0000-0002-6395-1730

Теплых Светлана Валерьевна – канд. мед. наук, ген. дир. ООО «Профессорская клиника». ORCID: 0000-0003-1997-7279

Мельникова Екатерина Владимировна – канд. мед. наук, зам. ген. дир. по научной работе, врач-терапевт ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики». ORCID: 0000-0003-3352-5949

Костина Наталья Эдуардовна – канд. мед. наук, зав. пульмонологическим отд.-нием БУЗ ВО «ВОКБ №1». ORCID: 0000-0002-5128-5005

Oksana N. Belousova. ORCID: 0000-0001-6862-0829

Natal'ia A. Eremina. ORCID: 0000-0002-6395-1730

Svetlana V. Teplykh. ORCID: 0000-0003-1997-7279

Ekaterina V. Mel'nikova. ORCID: 0000-0003-3352-5949

Natalia E. Kostina. ORCID: 0000-0002-5128-5005

¹Препарат Рафамин — коммерческий препарат, который производит ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ». Патенты на технологию, которая использована для приготовления препарата Рафамин, принадлежат основателю ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ».

²Тяжесть течения COVID-19 оценивали в соответствии с критериями актуальной версии Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России. Среднетяжелое течение: температура тела выше 38,0°C, частота дыхательных движений больше 22 в минуту, одышка при физических нагрузках, изменения при компьютерной томографии (рентгенографии), типичные для вирусного поражения, SpO₂ < 95%, С-реактивный белок сыворотки крови выше 10 мг/л. Тяжелое течение: частота дыхательных движений больше 30 в минуту, SpO₂ ≤ 93%, PaO₂/FiO₂ ≤ 300 мм рт. ст., снижение уровня сознания, агитация, нестабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление ниже 90 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление ниже 60 мм рт. ст., диурез меньше 20 мл/ч), изменения в легких при компьютерной томографии (рентгенографии), типичные для вирусного поражения, лактат артериальной крови выше 2 ммоль/л, qSOFA больше 2 баллов.

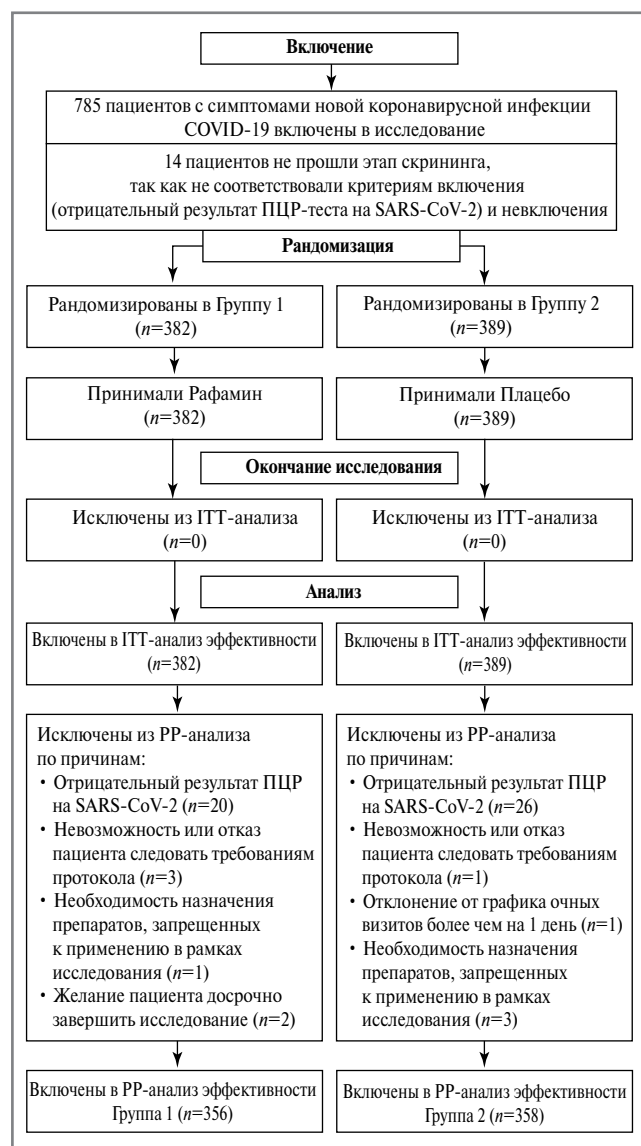


Рис. 1. Движение пациентов в ходе исследования.

Fig. 1. Movement of patients during the study.

1 день, возникновения нежелательного явления (НЯ), требующего отмены препарата, желания пациента досрочно завершить исследование по любой причине участник исключался из клинической или аналитической части исследования.

После скрининга провели рандомизацию с помощью интерактивной голосовой системы в группу Рафамин (Группа 1) или группу Плацебо (Группа 2). Участник получал возможность заполнять ЭДП и начинал прием исследуемой терапии. В ЭДП ежедневно отмечали симптомы заболевания, аксиллярную температуру (утром и вечером), прием жаропонижающего препарата, любое ухудшение состояния. Рафамин и плацебо не отличались по внешнему виду и органолептическим свойствам. В 1-й день лечения принимали 8 таблеток, на 2–5-й день лечения – по 1 таблетке 3 раза в день [4]. Продолжительность лечения составила 5 дней, наблюдения – 28 ± 1 дней. В исследовании применяли слепой метод в отношении участников, медицинского персонала и исследователей, назначивших лечение и оценивавших клинические исходы.

Пациенты получали симптоматическую терапию COVID-19 и терапию сопутствующих заболеваний и состоя-

ний за исключением препаратов, отнесенных к запрещенным в рамках исследования: противовирусные, противомикробные препараты системного действия, иммуностимуляторы, препараты упреждающей противовоспалительной терапии COVID-19, гомеопатические препараты для лечения острых респираторных заболеваний, глюкокортикостероиды для системного применения, иммунодепрессанты, противоопухолевые препараты, в том числе гормональные, иммунные сыворотки и иммуноглобулины, вакцины.

В ходе исследования сделано 6 визитов на 1, 3, 6, 10, 21 и 28-й день (визиты 1, 2, 3, 4, 5 и 6). На очных визитах (1, 3 и 4-м) провели объективный осмотр, регистрацию симптомов заболевания и сопутствующей терапии, контроль заполнения ЭДП, забор назофарингеальных мазков для ПЦР-исследования на антиген вируса SARS-CoV-2, а также лабораторные исследования (общий и клинический анализы крови и мочи на 1 и 3-м визитах). Во время телефонных визитов (2, 5 и 6-м) опросили пациентов об их состоянии и возможных осложнениях. Внеплановый визит проводили в случае ухудшения состояния пациента с целью оценки безопасности и коррекции терапии.

Конечные точки исследования

Первичная конечная точка: частота перехода течения COVID-19 в более тяжелую степень² к 28-му дню наблюдения.

Вторичные конечные точки: время до стойкого клинического выздоровления от новой коронавирусной инфекции COVID-19, а также доля госпитализированных пациентов в течение 28 дней наблюдения.

Дополнительные конечные точки: время до перехода течения COVID-19 в более тяжелую степень в течение 28 дней наблюдения, а также доля пациентов с отрицательным результатом ПЦР-теста на SARS-CoV-2 на 6 и 10-й день наблюдения.

Клиническое выздоровление определялось как достижение стойкого улучшения клинических симптомов при отсутствии одышки / затрудненного дыхания и рвоты, выраженности проявлений насморка / заложенности носа, боли в горле, слабости/устояемости, мышечной боли / боли в теле, головной боли, озноба, ощущения жара/лихорадки, тошноты, диареи не более 1 балла, а кашля – не более 2 баллов.

Оценку безопасности исследуемой терапии давали с учетом наличия и характера НЯ, их интенсивности, связи с приемом препарата, исхода, динамики показателей жизненно важных функций и отклонений лабораторных показателей.

Для статистического анализа использовали пакет SAS 9.4.4. Применяли параметрические методы (t -критерий Стьюдента с проверкой моделей на применимость и поправкой на множественность), непараметрические методы (критерий Вилкоксона, точный критерий Фишера, критерий Кокрана–Мантеля–Хензеля), а также процедуру PROC FREQ (SAS 9.4.4) для оценки отношения шансов, относительного риска и 95% доверительных интервалов. Размер выборки определялся с учетом мощности двусторонних статистических критериев 80%, вероятности ошибки первого рода менее 5%. Пропущенные данные игнорировали с указанием количества полных наблюдений.

В исследование включили 785 пациентов, из которых 771 участник рандомизирован (14 пациентов не прошли скрининг) в Группу 1 (Рафамин, $n=382$) и Группу 2 (Плацебо, $n=389$); рис. 1. Данные всех рандомизированных пациентов вошли в ИТТ анализ эффективности. Данные 714 пациентов, получивших полный курс лечения и завершивших участие в исследовании с соблюдением всех процедур протокола, вошли в РР-анализ эффективности [данные РР-анализа представлены в квадратных скобках].

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов
Table 1. Patient demographics

ITT-анализ	Группа 1 n=382	Группа 2 n=389	Всего n=771	Статистика
<i>Возраст, лет</i>				
Mean±SD	43,3±15,3	43,4±14,3	43,4±14,8	Z=0,22
Медиана	41	42	42	p=0,82
Минимум	18	18	18	
Максимум	75	74	75	
Q1–Q3	31–57	32–54	32–55	
<i>Пол, абс. (%)</i>				
Мужчины	149 (39,0)	140 (36,0)	289 (37,8)	p=0,41
Женщины	233 (61,0)	249 (64,0)	482 (62,5)	
PP-анализ	n=356	n=358	n=714	Статистика
<i>Возраст, лет</i>				
Mean±SD	43,5±15,4	43,3±14,3	43,4±14,9	Z=0,03
Медиана	41	42	42	p=0,98
Минимум	18	18	18	
Максимум	75	74	75	
Q1–Q3	31–57	33–54	32–55	
<i>Пол, абс. (%)</i>				
Мужчины	138 (38,8)	129 (36,0)	267 (37,4)	p=0,49
Женщины	218 (61,2)	229 (64,0)	447 (62,6)	

Примечание. Mean±SD – среднее значение и его стандартное отклонение, Q1–Q3 – 1–3-й квартили.

Пациенты обеих групп не различались по полу и возрасту (демографические данные участников представлены в табл. 1).

Большинство участников имели 1–5 сопутствующих заболеваний, не выявлено статистически значимых различий между группами по числу заболеваний и долям пациентов, получавших сопутствующую терапию. Чаще всего встречались нарушения со стороны сосудов, включая артериальную гипертензию (22,8 [23,3%] и 22,6 [23,5%] в Группе 1 и Группе 2 соответственно), болезни желудочно-кишечного тракта (13,4 [13,5%] и 11,1 [10,9%]), нарушения метаболизма и питания (10,5 [10,7%] и 8,7 [8,7%]), болезни мышечной, скелетной и соединительной ткани (9,7 [9,3%] и 12,6 [13,4%]), нарушения со стороны дыхательной системы (8,4 [8,1%] и 7,2 [6,1%]). Препараты сопутствующей терапии получали 56,5 [57,6%] пациентов Группы 1 и 55,8 [57,0%] пациентов Группы 2, в том числе средства для лечения артериальной гипертензии, антитромботические, гиполипидемические, противовоспалительные, противокашлевые, антигистаминные средства, препараты для лечения сахарного диабета, анальгетики и антипиретики, препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей и др.

Оценка эффективности терапии по первичному критерию

Число случаев перехода течения заболевания в более тяжелую степень для Группы 1 составило 59 (15,5%) [52 (14,6%)] из 382 [356] пациентов, для Группы 2 – 89 (22,9%) [85 (23,7%)] из 389 [358] пациентов (рис. 2). Отношение шансов между Группами 1 и 2 составило 0,6157 [0,5494], 95%

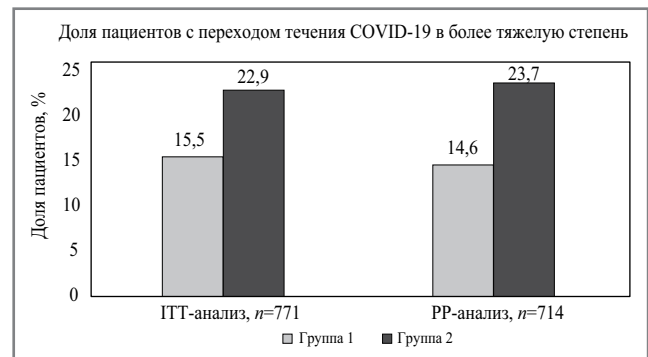


Рис. 2. Результаты по первичному критерию эффективности.

Fig. 2. Results for the primary efficiency criterion.

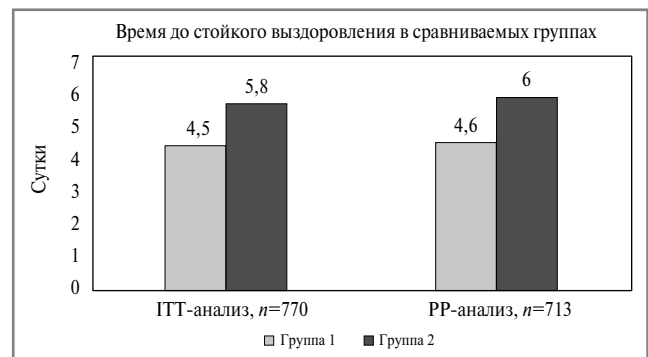


Рис. 3. Результаты по вторичному критерию эффективности.

Fig. 3. Results for the secondary performance criterion.

доверительный интервал 0,4276–0,8866 [0,3750–0,8048], что означает снижение риска перехода течения COVID-19 в более тяжелую степень при лечении препаратом Рафамин на 38,4 (45,1%), или в 1,48 (1,62) раза, по сравнению с плацебо-терапией; $p=0,0088$ [$p=0,0019$].

Оценка вторичных критериев эффективности

В Группе 1 среднее значение времени до стойкого клинического выздоровления составило $4,5 \pm 2,4$ [$4,6 \pm 2,4$] сут, что достоверно меньше по сравнению с Группой 2 – $5,8 \pm 4,7$ [$6,0 \pm 4,8$] сут; $p=0,0025$ [$p=0,0036$]. Разница в сроках выздоровления пациентов между группами $1,36 \pm 3,74$ [$1,43 \pm 3,81$] сут в пользу исследуемого препарата (ИП) ($p=0,0025$ [$p=0,0036$] с учетом ошибки первого рода в размере 0,005); рис. 3.

Время до перехода течения COVID-19 в более тяжелую степень между сравниваемыми группами не различалось. Практически у всех обследованных пациентов к 10-му дню исследования результат ПЦР-теста на SARS-CoV-2 был отрицательным (93,0 и 94,7% пациентов в Группе 1 и Группе 2 соответственно без статистически значимых различий между группами).

Оценка безопасности терапии

В ходе исследования не зарегистрировано ни одного НЯ, имевшего определенную связь с ИП. Совместное применение ИП с лекарственными средствами различных классов не приводило к развитию реакций негативного взаимодействия и хорошо переносилось пациентами.

Всего зарегистрировали 41 НЯ у 29 (7,6%) пациентов Группы 1 и 61 НЯ у 46 (11,8%) пациентов Группы 2 ($p=0,052$),

а именно изменения лабораторных и инструментальных данных ($n=9$ против $n=15$; $p=0,30$ в Группе 1 и 2 соответственно), нарушения со стороны крови в виде анемии, лейкопении, лейкоцитоза, нейтропении, что можно отнести к изменениям лабораторных данных на фоне течения основного заболевания ($n=4$ против $n=1$; $p=0,21$), желудочно-кишечные нарушения ($n=7$ против $n=8$; $p=1,00$). Другие НЯ были единичными. В Группе 1 зарегистрировали два серьезных НЯ у одного пациента, не связанных с приемом ИП, в виде ухудшения течения персистирующей формы фибрилляции предсердий и закрытого перелома малоберцовой кости с последующей госпитализацией и исходом в виде неполного разрешения. В Группе 1 большинство НЯ были легкой степени, без определенной связи с ИП. Отмечено отсутствие отрицательного влияния на показатели жизненно важных функций пациентов на протяжении лечения и наблюдения.

Обсуждение

Результаты плацебо-контролируемого РКИ свидетельствуют о значимой клинической эффективности ИП при лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с легким течением заболевания. У участников, получавших препарат Рафамин, удалось добиться снижения риска перехода течения COVID-19 в более тяжелую степень на 38,4%, или в 1,5 раза, для выборки ИТТ и на 45,1%, или в 1,6 раза, для выборки РР по сравнению с плацебо-терапией; $p=0,0088$ [$p=0,0019$]. Следует отметить, что в данном случае значения РР-анализа более приемлемы для интерпретации результата, поскольку в эту выборку не попали ПЦР-негативные пациенты.

Преимущество ИП над плацебо по доли пациентов, достигших конечной точки (переход течения COVID-19 в более тяжелую степень), составило 7,4 [9,1%] (при значениях 22,9 [23,7%] в Группе 2 и 15,5 [14,6%] в Группе 1; $p=0,0088$ [$p=0,0019$]), что соотносится с результатами ранее проведенных исследований, в которых оценивалась эффективность препаратов прямого противовирусного действия и препаратов на основе моноклональных антител при COVID-19. Показано, что применение молнупиравира достоверно снижало долю госпитализированных пациентов с 9,7 до 6,8%, а также риск госпитализаций и смерти на 30–50% по сравнению с плацебо [8, 9]. Препарат нирматрелвир + ритонавир значительно снижал частоту госпитализаций с 6,3 до 0,8% случаев, а риск смерти – с 1,1 до 0% по сравнению с плацебо [8]. Сотровимаб позволил сократить прогрессирование COVID-19 и потребность в кислородотерапии с 7 до менее 1%; $p=0,002$ [10], а регданвимаб – с 11,1 до 3,1%; $p<0,001$ по сравнению с плацебо в обоих случаях [11].

Рафамин оказывал существенное влияние на сроки выздоровления, сокращая показатель «время до стойкого выздоровления» на 1,4 сут (с $5,8\pm 4,7$ [$6,0\pm 4,8$] сут в Группе 2 до $4,5\pm 2,4$ [$4,6\pm 2,4$] сут в Группе 1; $p=0,0025$ [$p=0,0036$]), что соответствует эффектам, полученным при изучении других противовирусных и иммуномодулирующих средств в лечении COVID-19. Например, применение препарата имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты у пациентов с COVID-19 легкого течения сокращало время до клинического выздоровления на 47,8 ч по сравнению с плацебо [12]. На фоне применения фавипиравира медиана времени до клинического излечения составила 3 дня против 5 дней; $p=0,030$ (по сравнению с контрольной группой стандартной терапии) [13]. Имеются данные, что применение интерферон-содержащих препаратов сокращает длительность основных клинических симптомов COVID-19 на 1,5–4 сут [14].

В ходе исследования ни один из участников не был госпитализирован в связи с ухудшением течения COVID-19, что, возможно, обусловлено особенностями патогенных свойств вируса SARS-CoV-2, циркулировавшего в России во время проведения исследования, а также ограничением дизайна исследования, предусматривавшего включение пациентов только с легкой формой заболевания.

Отсутствие разницы между группами по доли пациентов с отрицательным результатом ПЦР-диагностики можно объяснить поздними сроками повторного забора материала (на 6 и 10-й день исследования) при средней продолжительности клинических симптомов заболевания в пределах 6 сут и должно учитываться при планировании дальнейших клинических исследований. Не проводили изучение вирусной нагрузки, что можно отнести к ограничениям исследования.

Заключение

Двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ продемонстрировало клиническую эффективность и безопасность ИП в лечении амбулаторных пациентов с легкой формой COVID-19. Лечение Рафамином снижало риск ухудшения течения COVID-19 в 1,6 раза и сокращало продолжительность клинических симптомов заболевания на 1,4 сут. Благоприятный профиль безопасности и переносимости ИП обуславливает возможность его широкого применения, включая пациентов с коморбидной патологией.

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. В.В. Никифоров, В.А. Петров, А.А. Стрелмоухов – концепция и дизайн исследования, анализ данных, написание текста; М.Г. Авдеева, Ю.Г. Шварц, И.Э. Кравченко, И.В. Николаева, С.Е. Ушакова, О.Н. Белоусова, Н.А. Еремина, С.В. Теплых, Е.В. Мельникова, Н.Э. Костина – проведение клинической части, редакция текста.

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. Vladimir V. Nikiforov, Vladimir A. Petrov, Anatoly A. Stremoukhov – concept and design of research, data analysis, text writing; Marina G. Avdeeva, Yuri G. Shvarts, Irina E. Kravchenko, Irina V. Nikolaeva, Svetlana E. Ushakova, Oksana N. Belousova, Natal'ia A. Eremina, Svetlana V. Teplykh, Ekaterina V. Mel'nikova, Natalia E. Kostina – conducting clinical research, editing the text.

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. Исследование получило одобрение экспертного совета по этике при Минздраве России и независимых этических комитетов для каждого исследовательского центра, проведено в соответствии с российскими и международными требованиями под контролем независимого комитета по мониторингу данных и безопасности пациентов (разрешение Минздрава России №192 от 23 марта 2022 г.).

Ethics approval. The study was approved by the Ethics Expert Council of the Russian Ministry of Health and the Independent Ethical Committees for each research center, conducted in accordance with Russian and international requirements under the supervision of an independent committee on data monitoring and patient safety (Permission from the Russian Ministry of Health, 192 of 23 March 2022). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

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.

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.

Список сокращений

ИП – исследуемый препарат

НЯ – нежелательное явление

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

ЭДП – электронный дневник пациента

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. COVID-19 Coronavirus Pandemic. Weekly Trends. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus>. Accessed: 29.09.2023.
2. Акимкин В.Г., Попова А.Ю., Плоскирева А.А., и др. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение I: проявления эпидемического процесса COVID-19. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022;99(3):269-86 [Akimkin VG, Popova AY, Ploskireva AA, et al. COVID-19: the evolution of the pandemic in Russia. Report I: manifestations of the COVID-19 epidemic process. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2022;99(3):269-86 (in Russian)]. DOI:10.36233/0372-9311-276
3. Петрова Н.В., Емельянова А.Г., Ковальчук А.Л., Тарасов С.А. Роль молекул МНС I и II в антибактериальном иммунитете и лечении бактериальных инфекций. *Антибиотики и химиотерапия*. 2022;67(7-8):71-81 [Petrova NV, Emelyanova AG, Kovalchuk AL, Tarasov SA. The role of MHC class I and class II molecules in antibacterial immunity and treatment of bacterial diseases. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2022;67(7-8):71-81 (in Russian)]. DOI:10.37489/0235-2990-2022-67-7-8-71-81
4. Рафамин. Общая характеристика лекарственного препарата. Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза. Режим доступа: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/DrugRegistrationDetails.aspx>. Ссылка активна на 29.09.2023 [Raphamin. Obschchaia kharakteristika lekarstvennogo preparata. Edinyi reestr zaregistrirovannykh lekarstvennykh sredstv Evraziiskogo ekonomicheskogo soiuza. Available at: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/DrugRegistrationDetails.aspx> Accessed: 29.09.2023 (in Russian)].
5. Хамитов Р.Ф., Никифоров В.В., Зайцев А.А., Трагира И.Н. Оценка эффективности и безопасности комплексного противовирусного препарата на основе антител в терапии острой респираторной вирусной инфекции у взрослых. *Терапевтический архив*. 2022;94(1):83-93 [Khamitov RF, Nikiforov VV, Zaytsev AA, Tragira IN. Evaluation of the efficacy and safety of a complex antiviral drug based on antibodies in the treatment of adult patients with acute respiratory viral infection. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(1):83-93 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.01.201345
6. Development of the COVID-19 infection model: a preclinical study of a new drug Rafamin. Available at: <https://www.vibiosphen.com/development-covid-19-infection-model-preclinical-study-new-drug-rafamin>. Accessed: 29.09.2023.
7. Assessing COVID-19-Related Symptoms in Outpatient Adult and Adolescent Subjects in Clinical Trials of Drugs and Biological Products for COVID-19 Prevention or Treatment: Guidance for Industry. Food and Drug Administration. September 2020. Available at: Assessing COVID-19-Related Symptoms in Outpatient Adult and Adolescent Subjects in Clinical Trials of Drugs and Biological Products for COVID-19 Prevention or Treatment (fda.gov). Accessed: 07.11.2023.
8. Saravolatz LD, Depcinski S, Sharma M. Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir: Oral Coronavirus Disease 2019 Antiviral Drugs. *Clin Infect Dis*. 2023;76(1):165-71. DOI:10.1093/cid/ciac180
9. Еникеева Д.А., Бондарчук Н.Г. Фармакологические вещества, проявляющие противовирусную активность в отношении коронавируса SARS-CoV-2. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2022;85(7):13-22 [Enikeeva DA, Bondarchuk NG. Pharmacological agents with antiviral activity against coronavirus SARS-CoV-2. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2022;85(7):13-22 (in Russian)]. DOI:10.30906/0869-2092-2022-85-7-13-22
10. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Early treatment for COVID-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. *N Engl J Med*. 2021;385(21):1941-50. DOI:10.1056/NEJMoa2107934
11. Kim JY, Săndulescu O, Preotescu LL, et al. A Randomized Clinical Trial of Regdanvimab in High-Risk Patients With Mild-to-Moderate Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(8):ofac406. DOI:10.1093/ofid/ofac406
12. Горелов А.В., Малявин А.Г., Антонова Е.А., и др. Оценка эффективности и безопасности противовирусной терапии COVID-19 препаратом имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты: многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование. *Инфекционные болезни*. 2022;20(2):6-15 [Gorelov AV, Malyavin AG, Antonova EA, et al. Efficacy and safety of imidazolyl ethanamide pentandioic acid for COVID-19: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Infectious Diseases*. 2022;20(2):6-15 (in Russian)]. DOI:10.20953/1729-9225-2022-2-6-15
13. Udadia ZF, Singh P, Barkate H, et al. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. *Int J Infect Dis*. 2021;103:62-71. DOI:10.1016/j.ijid.2020.11.142
14. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Проблема применения интерферонов при новой коронавирусной инфекции COVID-19 (Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus: Sarbecovirus). *Вопросы вирусологии*. 2022;67(2):115-25 [Ershov FI, Narovlyansky AN. The problem of the use of interferons in the novel coronavirus disease COVID-19 (Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus: Sarbecovirus). *Vopr Virusol*. 2022;67(2):115-25 (in Russian)]. DOI:10.36233/0507-4088-103

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.10.2023



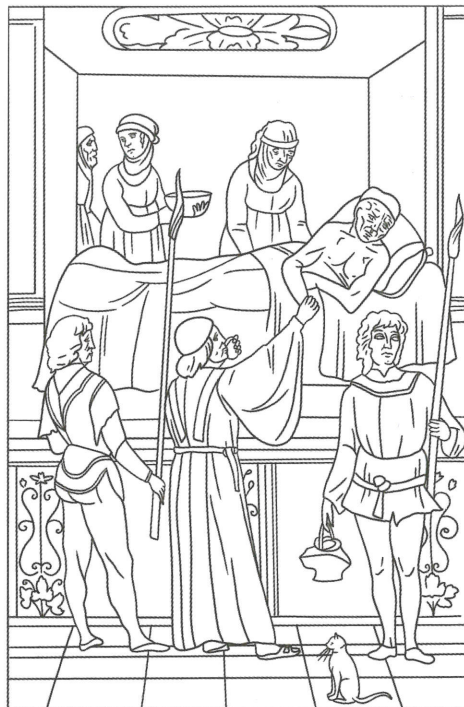
OMNIDOCTOR.RU

TER-ARKHIV.RU

ISSN 0040-3660 (PRINT)

ISSN 2309-5342 (ONLINE)

100
1923-2023



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 95

—
11.2023

CONSILIUM
MEDICUM | OmniDoctor