

# Оценка эффективности и безопасности противовирусной терапии COVID-19 препаратом имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты: многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование

А.В.Горелов<sup>1,2</sup>, А.Г.Малявин<sup>2</sup>, Е.А.Антонова<sup>3</sup>, Т.А.Побединская<sup>4</sup>, А.А.Глобенко<sup>5</sup>, А.В.Капашин<sup>5</sup>, М.И.Багаева<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова, Москва, Российская Федерация;

<sup>3</sup>Городская поликлиника №112, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>4</sup>Ивановская клиническая больница им. Куваевых, Иваново, Российская Федерация;

<sup>5</sup>АО «Валента Фарм», Москва, Российская Федерация

В течении COVID-19 выделяют два основных клинических периода: период активной вирусной репродукции и период дисрегуляции иммунологических механизмов – гипертрофический ответ. Поэтому раннее назначение противовирусной терапии, направленной на ограничение репликации вируса и предупреждение развития жизнеугрожающих состояний, является патогенетически обоснованным подходом. Одним из признанных противовирусных препаратов с доказанной эффективностью в отношении широкого спектра респираторных вирусов у взрослых и детей является Ингавирин®. Активность препарата Ингавирин® в отношении высокопатогенного коронавируса SARS-CoV подтверждена в ходе доклинических экспериментов еще до начала пандемии COVID-19, в связи с этим существовали надежные предпосылки для изучения клинической эффективности препарата у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Целью проведенного клинического исследования фазы III являлось изучение эффективности и безопасности препарата Ингавирин®, капсулы, 90 мг у амбулаторных пациентов с COVID-19.

**Пациенты и методы.** В исследовании были скринированы 234 пациента обоего пола в возрасте от 18 до 75 лет с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 легкого течения, 233 из которых в дальнейшем случайным образом были распределены в две группы: группу препарата Ингавирин® и в группу плацебо. Максимальная длительность лечения составила 7 дней. После завершения периода приема препарата осуществляли последующее наблюдение за пациентами в течение 21 ± 1 дня.

**Результаты.** Полученные результаты свидетельствуют о превосходстве терапии препаратом Ингавирин® над плацебо при терапии COVID-19 в отношении времени до клинического выздоровления с разницей в 47,8 ч, а также более быстрого регресса интоксикационных и отдельных катаральных симптомов. Оценка нежелательных явлений и динамики лабораторных показателей подтверждает благоприятный профиль безопасности и переносимости препарата Ингавирин®.

**Ключевые слова:** имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты, Ингавирин®, новая коронавирусная инфекция, противовирусная терапия, COVID-19, SARS-CoV-2

**Для цитирования:** Горелов А.В., Малявин А.Г., Антонова Е.А., Побединская Т.А., Глобенко А.А., Капашин А.В., Багаева М.И. Оценка эффективности и безопасности противовирусной терапии COVID-19 препаратом имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты: многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование. *Инфекционные болезни.* 2022; 20(2): 6–15. DOI: 10.20953/1729-9225-2022-2-6-15

## Efficacy and safety of imidazolyl ethanamide pentandioic acid for COVID-19: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial

A.V.Gorelov<sup>1,2</sup>, A.G.Malyavin<sup>2</sup>, E.A.Antonova<sup>3</sup>, T.A.Pobedinskaya<sup>4</sup>, A.A.Globenko<sup>5</sup>, A.V.Kapashin<sup>5</sup>, M.I.Bagaeva<sup>5</sup>

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

### Для корреспонденции:

Мадина Ибрагимовна Багаева, медицинский советник АО «Валента Фарм»

Адрес: 121471, Москва, ул. Рябиновая, 26, стр. 10

E-mail: madina.bagaeva@valentapharm.com

Статья поступила 23.05.2022 г., принята к печати 30.06.2022 г.

### For correspondence:

Madina I. Bagaeva, medical advisor, JSC Valenta Pharm pharmaceutical company

Address: 26/10 Ryabinovaya str., Moscow, 121471, Russian Federation

E-mail: madina.bagaeva@valentapharm.com

The article was received 23.05.2022, accepted for publication 30.06.2022

<sup>2</sup>A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation;

<sup>3</sup>City Polyclinic No 112, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>4</sup>Kuvaevs' Clinical Hospital of Ivanovo, Ivanovo, Russian Federation;

<sup>5</sup>Valenta Pharm, Moscow, Russian Federation

COVID-19 is known to have two main clinical periods: active viral replication followed by immune dysregulation or hyperinflammatory response. Therefore, early initiation of antiviral therapy that limits viral replication and prevents life-threatening complication appears to be rational. Ingavirin® is one of well-known antiviral drugs proved to be effective against a wide range of respiratory viruses in adults and children. The efficacy of Ingavirin® against the highly pathogenic SARS-CoV was demonstrated in preclinical studies even before the COVID-19 pandemic. Thus, preclinical studies developed the grounds for further assessment of its clinical efficacy in COVID-19 patients.

**Objective.** To conduct phase III clinical trial to evaluate the efficacy and safety of Ingavirin® (90-mg capsules) in COVID-19 patients during their outpatient treatment.

**Patients and methods.** A total of 234 candidates of both sexes aged 18 to 75 years with laboratory confirmed COVID-19 were screened. Of them, 233 patients were recruited and randomized in one of the two groups: Ingavirin® or placebo. Maximum treatment duration was 7 days. After its completion, the patients were followed up for 21±1 days.

**Results.** Ingavirin® demonstrated the superior efficacy over placebo for COVID-19 with respect to clinical recovery. Patients in the experimental group demonstrated faster clinical recovery (by 47.8 h) and alleviation of intoxication and individual catarrhal symptoms. Ingavirin® also demonstrated a good safety profile as shown by the analysis of its side effects, tolerability, and laboratory parameters of the patients.

**Key words:** *imidazolyl ethanamide pentandioic acid, Ingavirin, new coronavirus infection, antiviral therapy, COVID-19, SARS-CoV-2*

**For citation:** Gorelov A.V., Malyavin A.G., Antonova E.A., Pobedinskaya T.A., Globenko A.A., Kapashin A.V., Bagaeva M.I. Efficacy and safety of imidazolyl ethanamide pentandioic acid for COVID-19: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2022; 20(2): 6–15. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2022-2-6-15

Несмотря на все предпринимаемые меры, новая коронавирусная инфекция (COVID-19) не теряет своей медицинской и социальной значимости. Эпидемический процесс, вызванный интенсивным распространением SARS-CoV-2 по миру в 2019 г., быстро приобрел статус пандемии. Вирус был отнесен Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) к возбудителям II группы патогенности [1, 2].

В течении COVID-19 можно выделить 2 основных клинических периода. Первый период – активной вирусной репродукции – связан с интенсивным проникновением SARS-CoV-2 в ткани органов-мишеней и активной репликацией вируса в организме. Второй период обусловлен дисрегуляцией иммунологических механизмов – гипертрофический ответ, выраженность которого и определяет тяжесть течения болезни [3].

Таким образом, учитывая этиологию, особенности течения и возможные исходы новой коронавирусной инфекции, целесообразно и патогенетически обосновано назначение в первом клиническом периоде противовирусной терапии, направленной на ограничение репликации вируса и предупреждение развития жизнеугрожающих состояний [2, 3].

Высокоэффективным в отношении широкого спектра возбудителей острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) (гриппа А и В, аденовирусной инфекции, парагриппа, респираторно-синцитиальной инфекции, риновирусной инфекции) является препарат Ингавирин® (имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты, АО «Валента Фарм», Россия). Терапевтическая эффективность препарата при ОРВИ гетерогенной этиологии доказана в ряде рандомизированных контролируемых клинических исследований и проявляется в укорочении периода лихорадки, уменьшении выраженности симптомов интоксикации (головная боль, слабость, головокружение), катаральных явлений, снижении числа осложнений и сокращении продолжительности заболевания в целом у взрослых и детей [4, 5].

В ходе доклинических исследований в 2004 г. было доказано, что Ингавирин® обладает противовирусной эффективностью в отношении высокопатогенного коронавируса SARS-CoV. В различных экспериментальных условиях на трех вариантах клеточных линий (Vero E6, GMK-AH-1(Д), культура клеток почки эмбриона свиньи) при внесении в них имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты в разные сроки до и после инфицирования была установлена способность препарата подавлять репродукцию вируса от 77,5 до 98,5%. При этом Ингавирин® не проявлял цитотоксических эффектов в отношении указанных линий клеток в широком диапазоне концентраций.

Также в ряде исследований продемонстрировано противовоспалительное действие имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты, обусловленное подавлением продукции ключевых цитокинов воспалительного ответа.

Таким образом, наличие доказанного противовирусного и противовоспалительного эффектов препарата Ингавирин® позволило изучить его в лечении пациентов с COVID-19 и послужило поводом для проведения неинтервенционного наблюдательного исследования по оценке эффективности и безопасности включения препарата Ингавирин® в схему рекомендованной стандартной терапии в рутинной клинической практике у госпитальных пациентов с COVID-19 среднетяжелого течения. Исследование было проведено в период с января по март 2021 г. на базе Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И.Евдокимова под руководством профессора Малявина А.Г.

Полученные результаты продемонстрировали превосходство группы Ингавирин® в сочетании со стандартной терапией в сравнении с группой, получавшей только стандартную терапию, по показателям: время до достижения клинического улучшения, уровень сатурации и интеграль-

ная клиническая динамика по клинической шкале ВОЗ оценки состояния пациента с COVID-19 (характеризует тяжесть течения, необходимость кислородной поддержки и госпитализации пациента), NEWS (шкала оценки тяжести и необходимости проведения интенсивной терапии) и шкале дневного и ночного кашля. Таким образом, неинтервенционное наблюдательное исследование с участием стационарных пациентов подтвердило соответствие препарата Ингавирин® основным целям терапии инфекции, вызванной SARS-CoV-2, регламентированной Временными методическими рекомендациями (ВМР) Министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», и позволило рекомендовать его применение в лечении данного заболевания [6].

**Целью** настоящего клинического исследования фазы III являлось изучение эффективности и безопасности препарата Ингавирин®, капсулы, 90 мг у амбулаторных пациентов с COVID-19 легкого течения.

### Пациенты и методы

Проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование III фазы (идентификатор CT.gov NCT 05216497).

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, трехсторонним соглашением по Надлежащей клинической практике (Good clinical practice/GCP), принятым Международным советом по гармонизации технических требований к лекарственным препаратам для медицинского применения у людей (International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use/ICH) E6(R2) и регламентируется действующим законодательством Евразийского экономического союза и Российской Федерации (РФ).

Дизайн исследования спланирован в соответствии с ВМР, рекомендациями управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration/FDA) по разработке лекарственных средств для лечения и профилактики COVID-19 [7], рекомендациями FDA по выбору симптомов для амбулаторных пациентов, являющихся участниками клинических исследований лекарственных препаратов для профилактики и лечения COVID-19 [8], и проведено в период с октября 2021 г. по январь 2022 г. Данный период совпадает с циркуляцией на территории РФ нового омикрон-штамма SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 Omicron, SARS-CoV-2 B.1.1.529).

В исследование были включены пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 75 лет с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 легкого течения ( $SpO_2 \geq 95\%$  – обязательный критерий), находящиеся на амбулаторном лечении или в обсервационном центре, с наличием как минимум двух симптомов по шкале оценки основных симптомов COVID-19 с оценкой  $\geq 2$  балла и длительностью заболевания не более 3 полных суток от момента появления одного или нескольких симптомов до приема первой дозы препарата исследования. От всех пациентов было получено добровольное письмен-

ное информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Основными критериями не включения являлись: гиперчувствительность к активному веществу или какому-либо из вспомогательных веществ препарата исследования или препаратам стандартной терапии, указанным в ВМР; наличие критериев среднетяжелого и тяжелого течения заболевания; потребность в госпитализации на момент скрининга или рандомизации; беременность и период грудного вскармливания; наличие серьезных заболеваний легких; сахарный диабет 1-го типа и/или декомпенсированный сахарный диабет 2-го типа; сердечная недостаточность; хроническая печеночная недостаточность; острое нарушение мозгового кровообращения, инсульт или транзиторная ишемическая атака в течение 90 дней до скрининга; другие серьезные, нестабильные либо клинически значимые медицинские или психологические состояния, которые, по мнению исследователя, могут помешать участию пациента в исследовании; применение антиковидной плазмы в течение 14 дней до скрининга; прием любых противовирусных и/или иммуномодулирующих препаратов после манифестации COVID-19 (в том числе фавипиравира, гидроксихлорохина, интерферона- $\alpha$ , умифеновира), применение любой иммуносупрессивной терапии (в том числе барицитиниба, тофацитиниба, олокизумаба, левилимаба, канакинумаба, тоцилизумаба/сарилумаба), применение системных глюкокортикостероидов, применение вакцин против вирусных инфекций в течение 90 дней до момента рандомизации; вакцинация против COVID-19 в анамнезе.

В качестве исследуемой терапии применяли капсулы Ингавирин® 90 мг или плацебо, соответствующее препарату Ингавирин® 90 мг, в следующих суточных дозах: в 1–3-й дни 180 мг (по 2 капсулы 1 раз в день); в 4–7-й дни 90 мг (по 1 капсуле 1 раз в день). Допускалось применение патогенетической и симптоматической терапии в соответствии с ВМР в дни 1–7.

Максимальная длительность лечения составила 7 дней. После завершения периода приема препарата осуществляли последующее наблюдение в течение  $21 \pm 1$  дня. Общая длительность наблюдения за пациентом составила 28 дней, что считается достаточным согласно Рекомендациям FDA по разработке лекарственных средств для лечения и профилактики COVID-19. Графическая схема исследования представлена на рис. 1.

В ходе исследования осуществлялся постоянный мониторинг состояния пациентов.

#### *Оценка эффективности и безопасности*

В качестве первичной конечной точки (ПКТ) эффективности было принято время в часах от первого приема препарата до клинического выздоровления, оцененное с помощью анализа отношения рисков (Hazard Ratio/HR).

Гипотеза превосходства терапии препаратом Ингавирин® считалась доказанной в случае, если значение HR составит  $>1$  при уровне значимости  $\alpha < 0,05$ , при этом 95%-й доверительный интервал (ДИ) для отношения рисков будет целиком лежать выше 1.

Под клиническим выздоровлением подразумевалось значение балла  $\leq 1$  по 4-балльной шкале оценки основных симптомов COVID-19 для каждого из 16 симптомов.

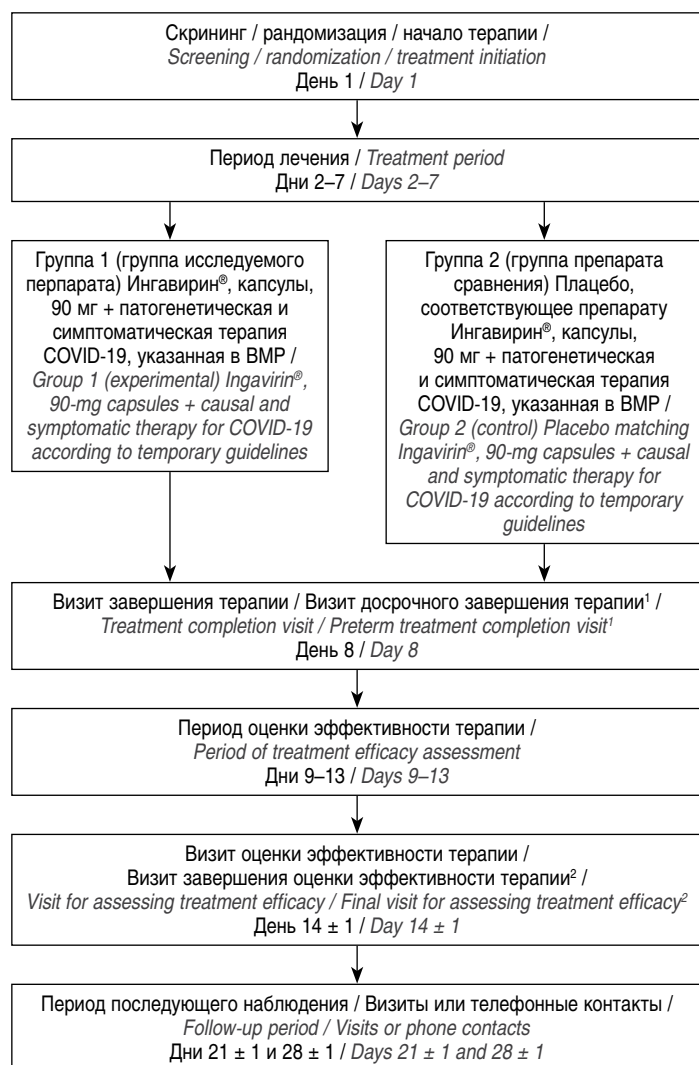


Рис. 1. **Графическая схема исследования.** 1 – в случае госпитализации в Дни 2–7 проводили процедуры, предусмотренные для дня 8 (процедуры после завершения терапии); 2 – в случае госпитализации в Дни 9–13 проводили процедуры, предусмотренные для дня 14 (процедуры оценки эффективности терапии).

Fig. 1. **Diagram of the study design.** 1 – in case of hospitalization on Days 2–7, the patient underwent procedures planned for day 8 (after completion of therapy); 2 – in case of hospitalization on Days 9–13, the patient underwent procedures planned for day 14 (for assessing treatment efficacy).

За вторичные конечные точки (ВКТ) эффективности были приняты: оценка тяжести состояния пациента по шкале ВОЗ; оценка клинических показателей ( $SpO_2$ , температура тела, частота дыхательных движений (ЧДД)); оценка симптомов (оценка дневного и ночного кашля по 6-балльной шкале, оценка по шкале симптомов COVID-19); оценка лабораторных и инструментальных показателей.

Также оценивались дополнительные конечные точки: оценка статуса (доля переведенных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), доля пациентов с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), наличие летальных исходов); оценка респираторной поддержки (необходимость оксигенотерапии, искусственной вентиляции легких (ИВЛ), экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО)).

Безопасность оценивали по количеству, частоте встречаемости и характеристикам (степень тяжести, серьезность, связь с исследуемой терапией) нежелательных явлений (НЯ), зарегистрированных в течение исследования после применения препарата исследования. Регистрировали жизненно важные показатели (ЖВП) (артериальное давление, частота сердечных сокращений, ЧДД,  $SpO_2$ , температура тела), результаты лабораторных и инструментальных показателей – общий анализ мочи, общий анализ крови, биохимический анализ крови, электрокардиография, компьютерная томография при необходимости.

#### Определение размера выборки

Определение размера выборки пациентов основывалось на предположении (исходя из опубликованных результатов противовирусного лечения COVID-19) достижения показателем HR значения, приблизительно равного 1,5. Проведенные расчеты показали необходимость включения в исследование около 236 пациентов (с учетом 10%-го прогнозируемого выбывания).

#### Статистический анализ

Анализ проводился в следующих совокупностях пациентов (популяции анализа): совокупность назначенного лечения (Intention-To-Treat/ITT), совокупность «по протоколу» (Per Protocol/PP), совокупность для анализа безопасности (Safety). Было использовано программное обеспечение SAS версии 9.4. Основной анализ для ПКТ и ВКТ проведен в совокупности назначенного лечения (ITT). Дополнительный анализ был проведен в совокупности по протоколу (PP).

Построение 95% ДИ для отношения рисков (HR) выполнено при помощи SAS-процедуры PHREG с включением инструкции HAZARDRATIO. HR с 95% ДИ рассчитаны с помощью модели пропорциональных интенсивностей Кокса.

Дополнительно в качестве описательных методов исследования для оценки параметров, представляющих собой время до интересующего события (time-to-event), использовался метод Каплана–Мейера, а для оценки межгрупповых различий – логранговый тест. Этот анализ проведен в обеих совокупностях: ITT и PP.

В случае ненаступления целевого события значение времени для него считались цензурированным временем последней доступной оценки. Применяемый критический уровень значимости  $\alpha < 0,05$ .

Для сравнения количественных показателей использовался критерий Манна–Уитни, категориальные показатели анализировались с помощью точного критерия Фишера.

Для оценки динамики количественных результатов лабораторных исследований к моменту завершения исследования по сравнению с началом исследования применялся дисперсионный анализ ANOVA с повторными измерениями либо тест Фридмана (в зависимости от характера распределения количественных показателей).

#### Результаты исследования и их обсуждение

Всего в исследовании были включены 233 пациента, которые случайным образом были распределены в две группы: 119 пациентов в группу препарата Ингавирин® и 114 пациентов в группу плацебо. Завершили исследование полностью

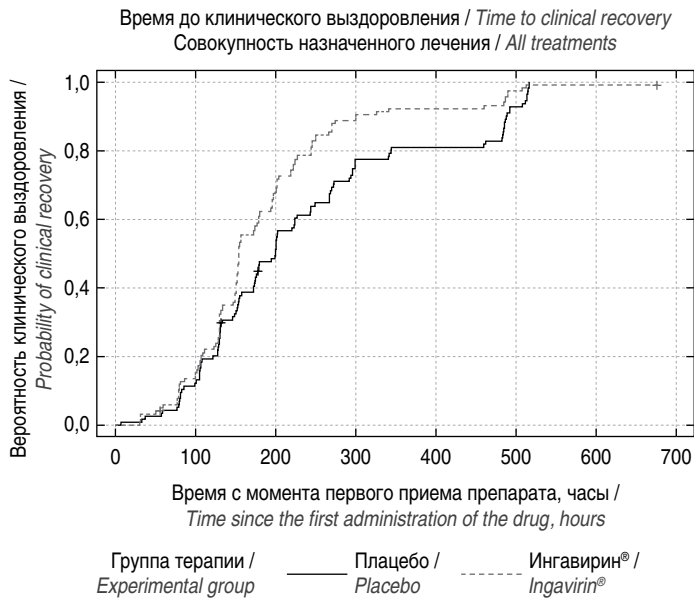


Рис. 2А. Первичная конечная точка. Время до клинического выздоровления. Метод Каплана–Мейера. Популяция ИТТ.  
 Fig. 2A. Primary endpoint. Time to clinical recovery. Kaplan–Meier curve. ITT population.

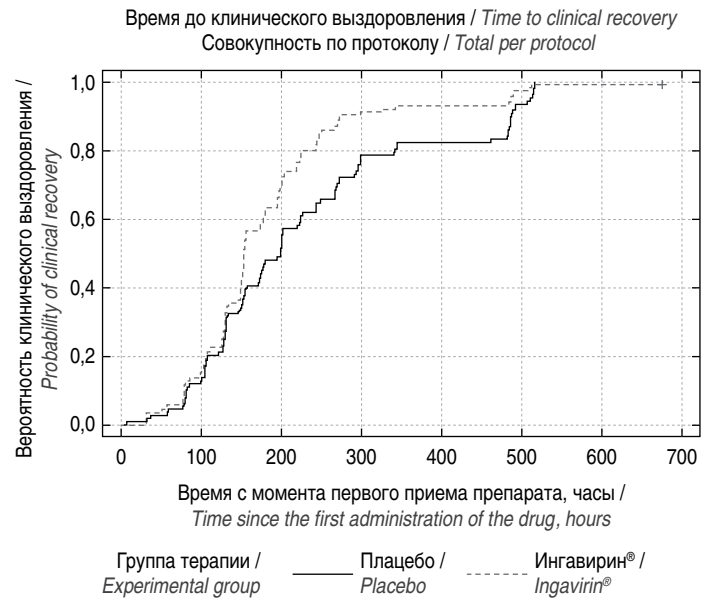


Рис. 2В. Первичная конечная точка. Время до клинического выздоровления. Метод Каплана–Мейера. Популяция РР.  
 Fig. 2B. Primary endpoint. Time to clinical recovery. Kaplan–Meier curve. PP population.

227 (97,4%) пациентов. Преждевременно выбыли 6 (2,6%) пациентов. В популяции ИТТ были проанализированы 232 (99,6%) пациента, в РР – 223 (95,7%), в Safety – 232 (99,6%). Средний возраст пациентов составил 42,5 года в группе препарата Ингавирин® и 41,9 года в группе плацебо. Анализ демографических данных, антропометрических параметров, клинических данных и данных анамнеза показал отсутствие статистически значимых различий между группами ( $p > 0,05$ ).

Основной анализ оценки эффективности по ПКТ в популяции ИТТ продемонстрировал, что среднее время от первого приема препарата до клинического выздоровления в группе препарата Ингавирин® составило 186,7 ч, в группе плацебо – 234,5 ч. HR для препарата Ингавирин® в сравнении с плацебо, рассчитанное с помощью модели пропорциональных рисков Кокса с учетом цензурирования, составило 1,462. 95% ДИ для HR составил 1,123–1,904. 95% ДИ целиком лежит выше 1, что свидетельствует о статистически значимом превосходстве препарата Ингавирин® над плацебо.

В результате дополнительного анализа в популяции РР среднее время от первого приема препарата до клинического выздоровления в группе препарата Ингавирин® составило 184,5 ч, в группе плацебо – 232,4 ч. HR для препарата Ингавирин® по сравнению с Плацебо составило 1,451. 95% ДИ также целиком лежит выше 1 и составил 1,110–1,896.

Полученные кривые Каплана–Мейера представлены на рис. 2 А, В: кривые времени до клинического выздоровления отражают наличие статистически значимых различий между группами сравнения.

Таким образом, в ходе статистической обработки полученных в исследовании данных по ПКТ эффективности был проведен основной анализ HR в популяции ИТТ, дополнительный анализ HR в популяции РР и дополнительный анализ времени до события в обеих популяциях. В каждом

из четырех вариантов анализа доказана статистически значимая разница между группами сравнения в отношении времени до клинического выздоровления от момента первого приема препарата в пользу препарата Ингавирин®.

Анализ эффективности по ВКТ продемонстрировал статистически значимое более выраженное снижение средней температуры тела по сравнению с исходным значением в группе терапии препаратом Ингавирин®. Также установлено превосходство исследуемого препарата, проявляющееся в более выраженном или более быстром ослаблении таких проявлений новой коронавирусной инфекции, как общая утомляемость, чувство жара и диарея. В частности, по симптому «общая утомляемость» статистически значимо более низкая доля пациентов с баллом  $\leq 1$ , а также более выраженное снижение балла в группе терапии препаратом Ингавирин® наблюдались уже в дни 2–4. По симптому «чувство жара» – в день 4. Приведенные результаты позволяют сделать заключение о способности препарата Ингавирин® в короткие сроки благоприятно влиять на проявления интоксикационных симптомов при COVID-19.

Также было выявлено положительное влияние препарата Ингавирин® и на катаральные симптомы: кашель, ощущение заложенности в грудной клетке, боль в горле, заложенность носа, снижение обоняния. Уже к 7-му дню исследования общая доля пациентов с клиническим улучшением ( $\leq 1$  балл) по каждому из 16 симптомов шкалы COVID-19 по сравнению с исходным значением в группе препарата Ингавирин® была статистически значимо большей, чем в группе плацебо.

Анализ ВКТ по параметру «Оценка статуса пациента» (оценка тяжести состояния пациента по шкале ВОЗ, отражающей необходимость респираторной поддержки и госпитализации пациента) продемонстрировал отсутствие статистически значимой разницы между группами сравнения.

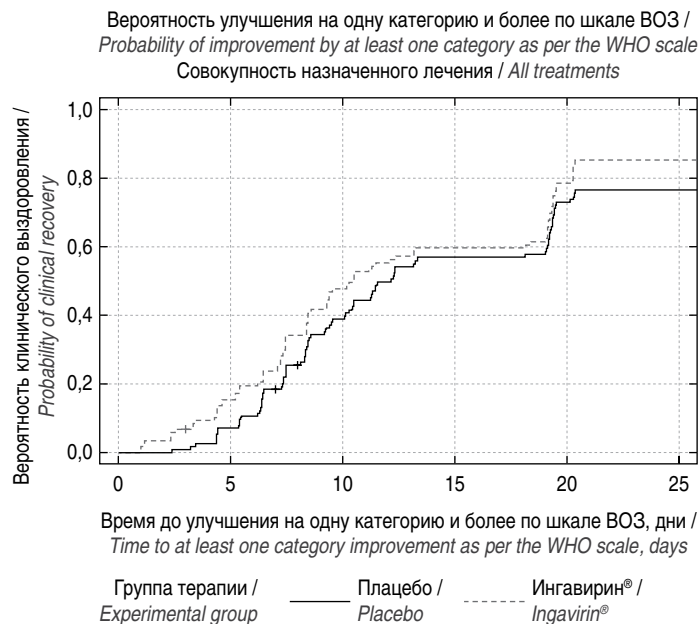


Рис. 3. Вторичные конечные точки. Время до улучшения на одну категорию и более по шкале ВОЗ. Метод Каплана–Мейера. Популяция ИТТ.

Fig. 3. Secondary endpoints. Time to at least one category improvement as per the WHO scale. Kaplan–Meier curve. ITT population.

При этом на кривых Каплана–Мейера (рис. 3) значения вероятности улучшения на одну категорию и более по шкале ВОЗ в группе препарата Ингавирин® во всех временных точках стабильно выше, чем в группе плацебо. Полученные данные позволяют говорить о тенденции к более короткому времени до улучшения на одну категорию и более по шкале ВОЗ у пациентов группы препарата Ингавирин® в сравнении с группой плацебо.

Кроме того, в группе применения препарата Ингавирин® не зарегистрированы случаи необходимости респираторной поддержки (оксигенотерапии, ИВЛ, ЭКМО), развития ОРДС, перевода в ОРИТ, а также летальные исходы.

За время проведения исследования были зарегистрированы НЯ у 37 (15,9%) пациентов: 19 (16,1%) в группе препарата Ингавирин® и 18 (15,8%) в группе плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями в обеих группах стали нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения, а также нервной системы и желудочно-кишечного тракта.

При этом не было зарегистрировано ни одного случая НЯ с летальным исходом и ни одного случая НЯ, расцененного как связанное с процедурами исследования или с исследуемым препаратом. При оценке ЖВП не выявлено клинически значимых отклонений от нормы, не являющихся проявлениями основного заболевания. Также не было зарегистрировано ни одного значимого отклонения параметров клинического и биохимического анализа крови и общего анализа мочи.

## Заключение

Динамика заболеваемости и смертности от COVID-19, которую мы наблюдаем по сегодняшний день, диктует свои правила и оказывает серьезное давление не только на

систему здравоохранения, но и на государство и общество в целом [9, 10].

Основной задачей практического здравоохранения является внедрение эффективной и безопасной противовирусной терапии, позволяющей предупредить развитие тяжелого течения заболевания и жизнеугрожающих состояний, что позволит сократить количество госпитализированных пациентов и нагрузку на стационарное звено. При этом, несмотря на последние успехи, арсенал пероральных противовирусных препаратов, способных справиться с поставленной целью, все еще ограничен.

В связи с этим большой интерес представляют результаты проведенного рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования по оценке эффективности и безопасности препарата Ингавирин® в терапии амбулаторных пациентов с COVID-19 легкого течения. Выводы, полученные в ходе данного исследования, однозначно доказывают превосходство препарата Ингавирин® по сравнению с плацебо в отношении более раннего выздоровления пациентов. А именно, в ходе терапии шанс выздороветь при приеме препарата Ингавирин® больше в 1,46 раза, чем в группе плацебо. Также была установлена статистически значимая разница между группами сравнения в отношении времени от первого приема препарата до клинического выздоровления, в группе препарата Ингавирин® данный показатель был меньше на 47,8 ч.

Результаты анализа ВКТ указывают на превосходство препарата Ингавирин®, проявляющееся в более выраженном снижении средней температуры тела по сравнению с исходным значением, а также в более выраженном и быстром регрессе интоксикационных (общая утомляемость, чувство жара, диарея) и катаральных (кашель, ощущение заложенности в грудной клетке, боль в горле, заложенность носа, снижение обоняния) симптомов COVID-19 по сравнению с исходным значением в группе препарата Ингавирин® была статистически значимо больше.

При этом за время проведения исследования ни одному пациенту в группе препарата Ингавирин® не потребовалась респираторная поддержка (необходимость оксигенотерапии, ИВЛ, ЭКМО), не были зафиксированы случаи развития ОРДС, перевода пациента в ОРИТ.

Важно отметить, что Ингавирин® в настоящее время является единственным противовирусным препаратом с изученным влиянием не только на скорость выздоровления, но и на динамику отдельных симптомов COVID-19. Такая инновационная концепция дизайна клинического исследования соответствует подходу выявления добавленной клинической пользы новых средств в рамках пациент-ориентированной парадигмы [11]. Результаты детального изучения влияния препарата Ингавирин® на проявления 16 симптомов COVID-19 позволяют выделить преимущества по сравнению другими доступными пероральными препаратами. Некоторые препараты, рекомендуемые в терапии новой коронавирусной инфекции, способны усилить выраженность субъективных проявлений заболевания –

например, для фиксированной комбинации нирматрелвир + ритонавир наблюдалось усиление выраженности диареи и дисгевзии [12].

Отличительной особенностью препарата Ингавирин® является уникальный механизм действия, препятствующий развитию резистентности на уровне репродуктивного цикла вируса. Противовирусное действие препарата Ингавирин® реализуется за счет увеличения экспрессии рецептора интерферона I типа IFNAR на поверхности эпителиальных и иммунокомпетентных клеток, что, в свою очередь, приводит к повышению чувствительности клеток к сигналам эндогенного интерферона.

Этот факт является особенно актуальным в виду неуклонного роста резистентности возбудителей инфекционных заболеваний, и коронавирусов в том числе, к противовирусным препаратам прямого действия [13, 14]. В отдельных экспериментальных и клинических работах представлены данные о потенциальном развитии резистентности SARS-CoV-2 к препаратам фавипиравир и молнупиравир [15].

Важным моментом в подборе противовирусной терапии также является профиль безопасности препарата и соотношение польза/риск. В частности, внимательного изучения требует вопрос широкого назначения молнупиравира в связи с появлением данных о возможном мутагенном потенциале [16, 17], фавипиравира ввиду способности препарата повышать уровень мочевой кислоты [18] и фиксированной комбинации нирматрелвир + ритонавир за счет влияния ритонавира на метаболизм ряда лекарственных веществ и увеличения риска межлекарственных взаимодействий [19, 20].

Результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования препарата Ингавирин® в терапии пациентов с COVID-19 продемонстрировали благоприятный профиль безопасности и переносимости препарата. За время исследования не было зарегистрировано ни одного случая НЯ с летальным исходом и ни одного случая НЯ, классифицированного как связанное с процедурами исследования или с исследуемым препаратом. При оценке ЖВП не выявлено клинически значимых отклонений от нормы, не являющихся проявлениями основного заболевания. Также не было зарегистрировано ни одного клинически значимого отклонения параметров клинического и биохимического анализа крови и общего анализа мочи.

Важно отметить, что клинические исследования по оценке противовирусной активности имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты, проведенные в периоды циркуляции различных штаммов SARS-CoV-2 (в частности альфа, дельта, омикрон), подтвердили эффективность препарата при различной степени тяжести новой коронавирусной инфекции как в стационарном, так и в амбулаторном звене.

Таким образом, на основании полученных результатов исследований при участии госпитальных [6] и амбулаторных пациентов можно сделать статистически обоснованные выводы о превосходстве препарата Ингавирин® над плацебо в терапии COVID-19, а также целесообразности включения препарата в схемы эмпирической противовирусной терапии новой коронавирусной инфекции.

## Выводы

1. В ходе терапии шанс выздороветь при приеме препарата Ингавирин® больше в 1,46 раза, чем в группе плацебо.
2. В группе Ингавирин® по сравнению с группой Плацебо время от первого приема препарата до клинического выздоровления было меньше на 47,8 ч.
3. Установлено статистически значимое более выраженное снижение средней температуры тела по сравнению с исходным значением в группе терапии препаратом Ингавирин®.
4. Установлено превосходство препарата Ингавирин®, проявляющееся в более выраженном или более быстром регрессе интоксикационных и катаральных симптомов COVID-19.
5. Препарат Ингавирин® характеризуется благоприятным профилем безопасности и переносимости.

## Благодарности

Выражаем благодарность медицинским центрам, принявшим участие в клиническом исследовании «Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности препарата Ингавирин®, капсулы, 90 мг у пациентов с COVID-19»: ООО «Научно-исследовательский центр Экобезопасность», Санкт-Петербург; ЗАО «ЮНИМЕД-С», Москва; Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Ивановская клиническая больница им. Куваевых», Иваново; ГБУ Рязанской области «Областная клиническая больница» Рязань; ФГБОУ «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П.Павлова» МЗ РФ, Рязань; ООО «Клиника УЗИ 4Д», Пятигорск; ООО «Астарт», Санкт-Петербург; Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская поликлиника №117», Санкт-Петербург; Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская Покровская больница», Санкт-Петербург; Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Центральная городская больница», Новошахтинск; ООО «Медицинский центр Капитал-Полис», Санкт-Петербург; ООО «Семейная клиника», Екатеринбург; Санкт-Петербургское ГБУЗ «Николаевская больница», Санкт-Петербург; Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская поликлиника №112», Санкт-Петербург.

## Acknowledgements

We thank medical centers that participated in the clinical trial 'Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of Ingavirin® (90-mg capsules) in patients with COVID-19': Research Center 'Eco-safety' Saint Petersburg; 'UNIMED-S,' Moscow, Kuvaevs' Clinical Hospital of Ivanovo; Regional Clinical Hospital of Ryazan; I.P. Pavlov Ryazan State Medical University; 'Ultrasound 4D Clinic,' Pyatigorsk; 'Astarta' LLC, Saint Petersburg; City Polyclinic No 117, Saint Petersburg; City Pokrov Hospital, Saint Petersburg; Central City Hospital of Novoshakhtinsk; Medical center 'Capital-Polis,' Saint Petersburg; 'Family clinic,' Yekaterinburg; 'Nikolaevskaya Hospital,' Saint Petersburg; City Polyclinic No 112, Saint Petersburg.

## Информация о финансировании

Работа финансировалась АО «Валента Фарм» (Россия).

## Financial support

The work was funded by JSC Valenta Pharm (Russia).

### 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.

### Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients.

### Литература

1. Рюленс М, Ваутерс Я. COVID-19: испытания и потрясения для глобального управления в сфере здравоохранения. Вестник международных организаций. 2021;16(2):70-98. DOI: 10.17323/1996-7845-2021-02-05
2. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 15. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022.
3. Cantini F, Goletti D, Petrone L, Najafi Fard S, Niccoli L, Foti R. Immune Therapy, or Antiviral Therapy, or Both for COVID-19: A Systematic Review. Drugs. 2020 Dec;80(18):1929-1946. DOI: 10.1007/s40265-020-01421-w
4. Колобухина ЛВ, Меркулова ЛН, Щелканов МЮ, Бурцева ЕИ, Исаева ЕИ, Малышев НА, и др. Эффективность Ингавирина в лечении гриппа у взрослых. Терапевтический архив. 2009;3:54-57.
5. Колобухина ЛВ, Щелканов МЮ, Прошина ЕС, Кириллов ИМ, Кружкова ИС, Богданова ВС, и др. Клинико-патогенетические особенности и оптимизация противовирусной терапии пандемического гриппа A(H1N1)pdm09. Вопросы вирусологии. 2012;S1:189-198.
6. Малявин АГ, Крихели НИ, Рогова ИВ, Асадулин ПО, Кучер СА, Харьковский ВА. Терапия пациентов с COVID-19: результаты оценки эффективности и безопасности включения препарата Ингавирин® в схему рекомендованной стандартной терапии в реальной клинической практике. Терапия. 2021;5:22-32. DOI: 10.18565/therapy.2021.5.22-32
7. 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>
8. FDA. Guidance document. 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. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/assessing-covid-19-related-symptoms-outpatient-adult-and-adolescent-subjects-clinical-trials-drugs>
9. Hamed MA. An overview on COVID-19: reality and expectation. Bull Natl Res Cent. 2020;44(1):86. DOI: 10.1186/s42269-020-00341-9
10. Колбин АС, Белоусов ДЮ, Гомон ЮМ, Балькина ЮЕ, Иванов ИГ. Социально-экономическое бремя COVID-19 в Российской Федерации. Качественная клиническая практика. 2020;1:35-44. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-1-35-44
11. Журавлева МВ, Мудунов АМ, Улумбекова ГЭ. Вектор на персонализированную медицину: от внедрения в практику до ожидаемых результатов.

# БОЛЕЗНЬ МОЖНО ПРОПУСТИТЬ

Согласно исследованию  
эффективности препарата  
у амбулаторных пациентов  
с COVID-19 лёгкого течения,  
Ингавирин®:



Снижает время  
до клинического  
выздоровления<sup>1</sup>



Уменьшает выраженность  
симптомов COVID-19<sup>1</sup>



Обладает благоприятным  
профилем безопасности<sup>1</sup>

ИУ АСР-006330/08

Г. Горелов А.В., Малявин А.Г., Антонова Е.А., Побединская Т.А., Глобенко А.А., Калашин А.В., Багаева М.И. Оценка эффективности и безопасности противовирусной терапии COVID-19 препаратом имидазолэтанамида пентандиовой кислоты: многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование. Инфекционные болезни. 2022.

ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



- ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ. 2021;7(4):51-63. DOI: 10.33029/2411-8621-2021-7-4-51-63
12. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al; EPIC-HR Investigators. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with COVID-19. *N Engl J Med.* 2022 Apr 14;386(15):1397-1408. DOI: 10.1056/NEJMoa2118542
13. Романовская АА, Дурыманов АМ, Шаршов КА, Зайковская АВ, Суслопаров ИМ, Шестопалов АМ, и др. Изучение чувствительности вирусов гриппа а(H1N1), вызвавших заболевания в апреле–мае 2009 года, к противовирусным препаратам в культуре клеток МДСК. Антибиотики и химиотерапия. 2009; 54(5-6):41-47.
14. Кичатова ВС, Кюрегян КК. Современный взгляд на резистентность к препаратам прямого противовирусного действия при лечении вирусного гепатита С. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2019;8(2):64-71. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-12009
15. Negru PA, Radu AF, Vesa CM, Behl T, Abdel-Daim MM, Nechifor AC, Endres L, et al. Therapeutic dilemmas in addressing SARS-CoV-2 infection: Favipiravir versus Remdesivir. *Biomed Pharmacother.* 2022 Mar;147:112700. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.112700
16. Wen W, Chen C, Tang J, Wang C, Zhou M, Cheng Y, et al. Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19a meta-analysis. *Ann Med.* 2022 Dec;54(1):516-523. DOI: 10.1080/07853890.2022.2034936
17. Zhou S, Hill CS, Sarkar S, Tse LV, Woodburn BMD, Schinazi RF, et al.  $\beta$ -d-N4-hydroxycytidine Inhibits SARS-CoV-2 Through Lethal Mutagenesis But Is Also Mutagenic To Mammalian Cells. *J Infect Dis.* 2021 Aug 2;224(3):415-419. DOI: 10.1093/infdis/jiab247
18. Pilkington V, Pepperrell T, Hill A. A review of the safety of favipiravir – a potential treatment in the COVID-19 pandemic? *J Virus Erad.* 2020 Apr 30;6(2):45-51. DOI: 10.1016/S2055-6640(20)30016-9
19. Лиманова ОА, Громова ОА, Федотова ЛЭ. Комбинированная оральная контрацепция и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): вопросы взаимодействия лекарственных средств. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2020;3:30-39. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-3-30-39
20. Saravolatz LD, Depcinski S, Sharma M. Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir: Oral COVID Antiviral Drugs. *Clin Infect Dis.* 2022 Mar 4;ciac180. DOI: 10.1093/cid/ciac180
- standard recommended treatment in real clinical practice. *Therapy.* 2021;5:22-32. DOI: 10.18565/therapy.2021.5.22-32 (In Russian).
7. 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>
8. FDA. Guidance document. 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. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/assessing-covid-19-related-symptoms-outpatient-adult-and-adolescent-subjects-clinical-trials-drugs>
9. Hamed MA. An overview on COVID-19: reality and expectation. *Bull Natl Res Cent.* 2020;44(1):86. DOI: 10.1186/s42269-020-00341-9
10. Kolbin AS, Belousov DYU, Gomom YuM, Balykina YuE, Ivanov IG. Socio-economic burden of COVID-19 in the Russian Federation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika (Good Clinical Practice).* 2020;1:35-44. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-1-35-44 (In Russian).
11. Zhuravleva MV, Mudunov AM, Ulumbekova GE. Vector for personalized medicine: from practice implementation to expected results. *ORGZDRAV: новости, мнения, обучение. Вестник VSHOUZ (HEALTHCARE MANAGEMENT: News, Views, Education. Bulletin of VSHOUZ).* 2021;7(4):51-63. DOI: 10.33029/2411-8621-2021-7-4-51-63 (In Russian)
12. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al; EPIC-HR Investigators. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2022 Apr 14;386(15):1397-1408. DOI: 10.1056/NEJMoa2118542
13. Romanovskaya AA, Durymanov AM, Sharsov KA, Zaikovskaya AV, Susloparov IM, Shestopalov AM, et al. Investigation of Susceptibility of Influenza Viruses A(H1N1), the Cause of Infection in Humans in April–May 2009, to Antivirals in MDCK Cell Culture. *Antibiotics and chemotherapy.* 2009;54(5-6):41-47. (In Russian).
14. Kichatova VS, Kuregян КК. Modern view on resistance to direct antiviral drugs in the treatment of viral hepatitis C: analytical review. *Infektsionnye bolezni: новости, мнения, обучение (Infectious Diseases: News, Opinions, Training).* 2019;8(2): 64-71. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-12009 (In Russian).
15. Negru PA, Radu AF, Vesa CM, Behl T, Abdel-Daim MM, Nechifor AC, Endres L, et al. Therapeutic dilemmas in addressing SARS-CoV-2 infection: Favipiravir versus Remdesivir. *Biomed Pharmacother.* 2022 Mar;147:112700. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.112700
16. Wen W, Chen C, Tang J, Wang C, Zhou M, Cheng Y, et al. Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19: a meta-analysis. *Ann Med.* 2022 Dec;54(1):516-523. DOI: 10.1080/07853890.2022.2034936
17. Zhou S, Hill CS, Sarkar S, Tse LV, Woodburn BMD, Schinazi RF, et al.  $\beta$ -d-N4-hydroxycytidine Inhibits SARS-CoV-2 Through Lethal Mutagenesis But Is Also Mutagenic To Mammalian Cells. *J Infect Dis.* 2021 Aug 2;224(3):415-419. DOI: 10.1093/infdis/jiab247
18. Pilkington V, Pepperrell T, Hill A. A review of the safety of favipiravir – a potential treatment in the COVID-19 pandemic? *J Virus Erad.* 2020 Apr 30;6(2):45-51. DOI: 10.1016/S2055-6640(20)30016-9
19. Лиманова ОА, Громова ОА, Федотова ЛЭ. Combined oral contraception and treatment of new coronavirus infection (COVID-19): drug interaction issues. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2020;3:30-39. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-3-30-39 (In Russian).
20. Saravolatz LD, Depcinski S, Sharma M. Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir: Oral COVID Antiviral Drugs. *Clin Infect Dis.* 2022 Mar 4;ciac180. DOI: 10.1093/cid/ciac180

## References

**Информация о соавторах:**

Горелов Александр Васильевич, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И.Евдокимова  
E-mail: agorelov\_05@mail.ru

Малиavin Андрей Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель начальника управления науки Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И.Евдокимова  
E-mail: maliavin@mail.ru

Антонова Елизавета Андреевна, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника №112»  
E-mail: Elizaveta.antonova.md@gmail.com

Побединская Татьяна Александровна, кандидат медицинских наук, доцент, Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Ивановская клиническая больница им. Куваевых»  
E-mail: tpobedinskaya@mail.ru

Глобенко Александр Александрович, медицинский директор АО «Валента Фарм»  
E-mail: Aleksandr.Globenko@valentapharm.com

Капашин Алексей Валерьевич, руководитель группы разработки и анализа документов клинических исследований АО «Валента Фарм»  
E-mail: aleksey.kapashin@valentapharm.com

**Information about co-authors:**

Aleksandr V. Gorelov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, Professor, deputy director for research at the Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry  
E-mail: agorelov\_05@mail.ru

Andrey G. Malyavin, MD, PhD, DSc, Professor, deputy head of the Department of Science, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry  
E-mail: maliavin@mail.ru

Elizaveta A. Antonova, City Polyclinic No 112, Saint Petersburg  
E-mail: Elizaveta.antonova.md@gmail.com

Tatyana A. Pobedinskaya, PhD, MD, associate Professor, Kuvaevs' Clinical Hospital of Ivanovo  
E-mail: tpobedinskaya@mail.ru

Aleksandr A. Globenko, medical director in 'Valenta Pharm'  
E-mail: Aleksandr.Globenko@valentapharm.com

Aleksey V. Kapashin, head of the group for the development and analysis of clinical trial documents in 'Valenta Pharm'  
E-mail: aleksey.kapashin@valentapharm.com