

Новые возможности упреждающей противовоспалительной терапии пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19

А.В. Горелов¹, О.В. Калюжин², М.И. Багаева³

¹ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³АО «Валента Фарм», Москва, Россия

Аннотация

Особенностью новой коронавирусной инфекции (COVID-19) является высокий риск развития гипервоспалительного ответа, или цитокинового шторма, который лежит в основе патогенеза ряда жизнеугрожающих состояний и определяет тяжесть течения и исход заболевания. Особенности патофизиологии COVID-19 обосновывают поиск эффективных препаратов, способных управлять реакцией гипервоспаления.

Цель. Изучение эффективности и безопасности препарата Атериксен® (1-[2-(1-Метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион) в отношении достижения клинического улучшения симптомов у взрослых госпитализированных пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19.

Материалы и методы. Многоцентровое адаптивное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы по оценке эффективности и безопасности препарата Атериксен®, таблетки, 100 мг, у пациентов с COVID-19. В анализ исследования вошли 116 пациентов, которых путем рандомизации распределили в 2 группы: 57 пациентов вошли в группу препарата Атериксен® и 59 – в группу плацебо.

Результаты и заключение. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности и статистически значимом превосходстве препарата Атериксен® над плацебо и позволяют рассматривать его как перспективное средство патогенетической терапии COVID-19.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, упреждающая противовоспалительная терапия, Атериксен (XC221GI)

Для цитирования: Горелов А.В., Калюжин О.В., Багаева М.И. Новые возможности упреждающей противовоспалительной терапии пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19. Терапевтический архив. 2022;94(7):872–875. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201729

ORIGINAL ARTICLE

New opportunities for preventive anti-inflammatory therapy in the management of patients with moderate and severe COVID-19

Aleksandr V. Gorelov¹, Oleg V. Kalyuzhin², Madina I. Bagaeva³

¹Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia;

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

³JSC Valenta Pharm Pharmaceutical Company, Moscow, Russia

Abstract

The specific feature of new coronavirus infection (COVID-19) is high risk of hyperinflammatory response or cytokine storm development, which underly the pathogenesis of several life-threatening conditions and determine the disease outcomes. Pathophysiological features of COVID-19 justify the search of effective drugs capable to control the hyperinflammatory response.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of Aterixen® (1-[2-(1-Methylimidazol-4-yl)-ethyl]perhydroazin-2,6-dion) for achieving clinical improvement in adult patients hospitalized with moderate and severe COVID-19.

Materials and methods. Multicenter, adaptive, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study to evaluate the efficacy and safety of Aterixen®, tablets, 100 mg, in patients with COVID-19. The study analysis included 116 patients who, by randomization, were divided into 2 groups: 57 patients were included in the Aterixen® drug group and 59 patients were in the placebo group.

Results and conclusion. Obtained results have shown high efficacy and statistically significant superiority of Aterixen® over placebo. Thus, it allows us to consider it as viable medication for COVID-19 pathogenetic therapy.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, preventive anti-inflammatory therapy, Aterixen (XC221GI)

For citation: Gorelov AV, Kalyuzhin OV, Bagaeva MI. New opportunities for preventive anti-inflammatory therapy in the management of patients with moderate and severe COVID-19. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(7):872–875. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201729

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Багаева Мадина Ибрагимовна** – медицинский советник АО «Валента Фарм». Тел.: +7(925)081-02-07; e-mail: madina.bagaeva@valentapharm.com; ORCID: 0000-0002-4577-1832

Горелов Александр Васильевич – академик РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии». ORCID: 0000-0001-9257-0171

Калюжин Олег Витальевич – д-р мед. наук, проф. каф. клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». ORCID: 0000-0003-3628-2436

✉ **Madina I. Bagaeva.** E-mail: madina.bagaeva@valentapharm.com; ORCID: 0000-0002-4577-1832

Aleksandr V. Gorelov. ORCID: 0000-0001-9257-0171

Oleg V. Kalyuzhin. ORCID: 0000-0003-3628-2436

Введение

Основной особенностью новой коронавирусной инфекции (COVID-19) является неконтролируемая активация иммунной системы с характерной дисрегуляцией синтеза про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов [1]. В результате чрезмерного высвобождения цитокинов и хемокинов развивается гиперовоспалительный ответ, или цитокиновый шторм, который лежит в основе патогенеза ряда системных жизнеугрожающих состояний: острый респираторный дистресс-синдром, диссеминированная внутрисосудистая коагуляция, полиорганная недостаточность и др. [2–5]. Таким образом, выраженность гиперовоспалительного ответа определяет тяжесть течения, скорость разрешения, исход и долгосрочные последствия перенесенного COVID-19.

Учитывая особенности патофизиологии COVID-19, совершенно очевидной является необходимость поиска новых эффективных препаратов, способных управлять реакцией гиперовоспаления.

Разрешенный для медицинского применения в 2022 г. лекарственный препарат Атериксен® обладает выраженным противовоспалительным действием, обусловленным возможностью контролировать уровень ключевых медиаторов воспаления. В ряде исследований подтверждена способность препарата снижать выработку ключевых факторов гиперовоспалительного ответа при COVID-19: цитокинов IL6, IL8, а также хемокинов CXCL10, CXCL9 и CXCL11 [6].

Цель исследования – изучение эффективности и безопасности препарата Атериксен®, таблетки, 100 мг (суточная доза 200 мг), в отношении достижения клинического улучшения симптомов у взрослых пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой новой коронавирусной инфекции, находящихся на стационарном лечении.

Материалы и методы

Многоцентровое адаптивное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы по оценке эффективности и безопасности препарата Атериксен® (1-[2-(1-Метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион), таблетки, 100 мг, у пациентов с COVID-19 (идентификатор CT.gov NCT04487574) проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, трехстороннего соглашения по Надлежащей клинической практике и регламентируется действующим законодательством Евразийского экономического союза и Российской Федерации.

Основными критериями включения/невключения являлись: письменное информированное согласие пациента; возраст от 18 до 75 лет включительно; диагноз COVID-19, поставленный на основании лабораторного подтверждения наличия вируса SARS-CoV-2, проведенного не ранее чем за 14 дней до госпитализации, и/или двусторонних изменений в легких, характерных для COVID-19, по данным компьютерной томографии (КТ); среднетяжелая или тяжелая форма заболевания при отсутствии показаний к искусственной вентиляции легких и/или высокопоточной оксигенации и/или экстракорпоральной мембранной оксигенации на момент скрининга и рандомизации; наличие показаний к кислородотерапии (оксигенация через носовую канюлю, простую маску для лица или другое подобное устройство доставки кислорода) с категорией 4 по шкале Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ); время от момента госпитализации до первого приема исследуемого препарата не более 48 ч; длительность заболевания не

более 7 сут от момента появления одного или нескольких симптомов до приема 1-й дозы препарата исследования; только для женщин: отрицательный результат теста на беременность; согласие на использование адекватных методов контрацепции на протяжении всего исследования; способность понять и соблюдать лечение и процедуры в рамках исследования. Действовали ограничения на применение пациентами следующих препаратов или методов лечения на протяжении всего исследования: прием средств для иммуносупрессивной терапии, любых противовирусных и/или иммуномодулирующих препаратов, за исключением указанных во Временных методических рекомендациях, заместительной почечной терапии (гемодиализ), системных глюкокортикостероидов, тоцилизумаба/сарилумаба, антиковидной плазмы крови, гомеопатических препаратов, вакцин против вирусных инфекций, экспериментальных препаратов и препаратов, не разрешенных для медицинского применения на территории РФ.

В качестве исследуемой терапии использовали препарат Атериксен®, таблетки 100 мг, по 1 таблетке 2 раза в день (утром и вечером) в течение 14 сут, или плацебо, соответствующее препарату Атериксен®, по той же схеме. И плацебо, и препарат исследования пациенты получали на фоне стандартной терапии, проводимой согласно Временным методическим рекомендациям [7]. Максимальная продолжительность лечения составила 14 дней, продолжительность периода последующего наблюдения – 14 ± 1 день.

Также на протяжении всего исследования разрешалось применять лекарственные средства, которые пациент принимал до включения в исследование, в стабильной дозе.

Первичной конечной точкой эффективности являлась доля пациентов с наличием клинического улучшения к 10-му дню от начала терапии. Клиническим улучшением считали наличие всех нижеперечисленных факторов в течение 48 ч: температура тела $\leq 37,5^\circ\text{C}$ без приема нестероидных противовоспалительных препаратов и/или парацетамола, частота дыхательных движений (ЧДД) $\leq 22/\text{мин}$ без кислородотерапии, $\text{SpO}_2 \geq 95\%$ без кислородотерапии. Кроме того, оценивали статус пациента, необходимость в респираторной поддержке, клинические, лабораторные и инструментальные показатели улучшения состояния, проводили оценку по Национальной шкале ранней оценки состояния пациента (National Early Warning System – NEWS) [8], согласно которой более высокие баллы указывают на необходимость более тщательного наблюдения и возможную необходимость терапевтического вмешательства, а также с использованием шкалы ВОЗ. Другие лабораторные показатели, в частности результаты клинического анализа крови (с лейкоцитарной формулой) и биохимического анализа крови, определялись в рамках оценки безопасности.

Для оценки безопасности оценивали количество, частоту встречаемости и характеристики нежелательных явлений, зарегистрированных в течение исследования, и их связь с исследуемым препаратом.

Результаты

В исследование включили 118 пациентов, из них в анализ вошли 116 пациентов, так как 2 пациента отозвали свое согласие.

Пациентов путем рандомизации, которая проводилась по предварительно сгенерированной таблице при помощи системы конвертов, распределили в 2 группы: 57 пациентов вошли в группу препарата Атериксен® и 59 – в группу плацебо.

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов на скрининге (среднее ± стандартное отклонение)**Table 1. Demographic characteristics of patients at screening (mean ± standard deviation)**

Показатель	Атериксен® (n=57)	Плацебо (n=59)	p-value (ANOVA)
Возраст, лет	54,1±11,61	53,1±12,70	0,636
Масса тела, кг	80,2±16,45	81,3±15,74	0,701
Рост, м	1,7±0,10	1,7±0,09	0,777
Индекс массы тела, кг/м ²	27,3±5,37	27,4±4,35	0,900

Группы не отличались между собой по демографическим характеристикам (табл. 1).

В популяции для анализа эффективности вошли все пациенты, которые получили хотя бы одну дозу препарата исследования и у них были достоверные данные хотя бы по одной точке эффективности (intention-to-treat population – ITT-популяция). Полученные результаты свидетельствовали о наличии эффективности и статистически значимом превосходстве препарата Атериксен® над плацебо ($p=0,0191$): у 43 (75,4%) пациентов в группе исследуемого препарата выявлено клиническое улучшение к 10-му дню, в то время как в группе плацебо их количество составило 34 (57,6%). При дополнительном анализе в популяции пациентов, завершивших исследование согласно протоколу (per-protocol population – PP-популяция), подтвердились результаты, полученные в ITT-популяции: клиническое улучшение к 10-му дню наблюдалось у 77,8% из группы исследуемого препарата и у 59,6% пациентов группы плацебо, и отмеченные различия были статистически значимыми ($p=0,0177$).

К 10-му дню выявили статистически значимые различия между группами во времени достижения $SpO_2 \geq 95\%$, а также превосходство препарата Атериксен® над плацебо ($p=0,0188$). Разница между группами составила почти сутки: $SpO_2 \geq 95\%$ в среднем достигалось за 2,3±2,17 дня у пациентов из группы Атериксен® и за 3,3±2,92 дня у пациентов из группы плацебо.

При оценке изменения температуры тела по сравнению с исходным значением примерно через 48–60 ч после начала приема исследуемого препарата наблюдали статистически значимые различия между группами по скорости снижения температуры тела. По сравнению с исходной температура тела снижалась на $-0,7 \pm 0,66^\circ\text{C}$ у пациентов из группы Атериксен® и на $-0,4 \pm 0,67^\circ\text{C}$ у пациентов из группы плацебо к вечеру 2-го дня терапии ($p=0,0163$) и на $-1,4 \pm 0,67^\circ\text{C}$ у пациентов из группы Атериксен® и на $-1,1 \pm 0,7^\circ\text{C}$ у пациентов из группы плацебо утром на 3-й день терапии ($p=0,0235$). При оценке на 10-й день среднее время достижения температуры $\leq 37,5^\circ\text{C}$ составило 2,1±1,92 дня в группе Атериксен® и 2,8±2,41 дня в группе плацебо. Выявлено превосходство препарата Атериксен® над плацебо по данному параметру на 10-й день терапии ($p=0,0358$).

При оценке ЧДД и достижения картины КТ-1 не было зарегистрировано существенных различий между группами.

При оценке по шкале NEWS установили, что уже к вечеру 2-го дня терапии у пациентов из группы Атериксен® отмечали статистически значимо более выраженное сни-

жение суммы баллов по сравнению с пациентами из группы плацебо ($-2,4 \pm 2,15$ балла против $-1,1 \pm 2,12$ балла соответственно, $p=0,0039$). Ко 2–6-му дню терапии снижения оценки по шкале NEWS до 2 баллов и менее отметили у 51 (89,5%) пациента в группе Атериксен® и у 47 (79,7%) пациентов в группе плацебо ($p=0,0164$).

Время достижения категории 3 по шкале ВОЗ в группе Атериксен® было ниже (5,0 дня), чем в группе плацебо (5,4 дня), но статистически значимых различий между группами не выявлено.

В ходе исследования нежелательные явления были зафиксированы у 46 пациентов: у 28 пациентов в группе Атериксен® и у 18 пациентов в группе плацебо. Статистически значимых различий между группами не выявлено.

Заключение

Анализ эффективности по первичной конечной точке к 10-му дню в ITT-популяции продемонстрировал клиническое улучшение у 43 (75,4%) пациентов в группе исследуемого препарата и у 34 (57,6%) пациентов в группе плацебо. Анализ в PP-популяции продемонстрировал аналогичные результаты: клиническое улучшение к 10-му дню наблюдалось у 77,8 и 59,6% пациентов из группы исследуемого препарата и плацебо соответственно, и отмеченные различия были статистически значимыми. Таким образом, и основной, и дополнительный анализы по первичной конечной точке свидетельствовали о наличии эффективности и статистически значимом превосходстве препарата Атериксен® над плацебо ($p=0,0191$): доля пациентов, достигших клинического улучшения в группе Атериксен®, была в 1,3 раза больше по сравнению с группой плацебо.

При этом значение $SpO_2 \geq 95\%$ у пациентов из группы Атериксен® достигалось почти на сутки быстрее, чем у пациентов из группы плацебо. Аналогичным образом снижение температуры тела быстрее достигалось у пациентов из группы Атериксен® уже к вечеру 2-х суток по сравнению с пациентами группы плацебо. Оценка по шкале NEWS продемонстрировала уменьшение до 2 и менее баллов у 89,5% пациентов из группы Атериксен® и у 74,6% пациентов из группы плацебо к 6-му дню терапии.

Статистически значимых различий между группами в профиле безопасности не выявлено.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности препарата Атериксен®, а также о его статистически значимом превосходстве над плацебо, что позволяет рассматривать препарат как перспективное средство патогенетической терапии COVID-19 у пациентов стационарного звена.

Благодарности. Авторы выражают благодарность медицинским центрам, принявшим участие в исследовании: СПб ГБУЗ «Городская больница № 40», Санкт-Петербург, Россия; СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница», Санкт-Петербург, Россия; МБУЗ «Центральная городская больница», Новошахтинск, Россия; ОГБУЗ «Медико-санитарная часть №2», Томск, Россия.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публи-

кации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of

data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Работа финансировалась ООО «Валента-Интеллект» и ООО «РСВ Терапевтикс».

Funding source. The work was funded by LLC "Valenta-Intellect" and LLC "RSV Therapeutics".

Список сокращений

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

КТ – компьютерная томография

ЧДД – частота дыхательных движений

ИТТ-популяция – intention-to-treat population

NEWS (National Early Warning System) – Национальная шкала ранней оценки состояния пациента

PP-популяция – per-protocol population

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, et al. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol.* 2020;11:1446. DOI:10.3389/fimmu.2020.01446
2. Tang L, Yin Z, Hu Y, Mei H. Controlling Cytokine Storm Is Vital in COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:570993. DOI:10.3389/fimmu.2020.570993
3. Павликова Е.П., Агапов М.А., Малахов П.С., и др. Эмфизема средостения – специфическое осложнение COVID-19 (клиническое наблюдение). *Общая реаниматология.* 2021;17(2):4-15 [Pavlikova EP, Agarov MA, Malakhov PS, et al. Mediastinal Emphysema as a Specific Complication of COVID-19 (Case Report)]. *General Reanimatology.* 2021;17(2):4-15 (in Russian). DOI:10.15360/1813-9779-2021-2-4-15
4. Pasrija R, Naime M. The deregulated immune reaction and cytokines release storm (CRS) in COVID-19 disease. *Int Immunopharmacol.* 2021;90:107225. DOI:10.1016/j.intimp.2020.107225
5. Потапнев М.П. Цитокиновый шторм: причины и последствия. *Иммунология.* 2021;42(2):175-88. DOI:10.33029/0206-4952-2021-42-2-175-188
6. Стукова М.А., Рыдловская А.В., Проскурина О.В., и др. Фармакодинамическая активность нового соединения XC221GI в in vitro и in vivo моделях вирусного воспаления респираторного тракта. *Microbiology Independent Research Journal.* 2022;9(1):56-70 [Stukova MA, Rydlovskaya AV, Proskurina OV, et al. In vitro and in vivo pharmacodynamic activity of the new compound XC221GI in models of the viral inflammation of the respiratory tract. *Microbiology Independent Research Journal (MIR Journal).* 2022;9(1):56-70 (in Russian)]. DOI:10.18527/2500-2236-2022-9-1-56-70
7. Временные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, версия 9 от 26.10.2020 [Vremennye rekomendatsii po profilaktike, diagnostike i lecheniiu koronavirusnoi infektsii, vyzvannoi SARS-CoV-2, versiiia 9 ot 26.10.2020 (in Russian)].
8. National Early Warning Score (NEWS) 2. Available at: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>. Accessed: 20.01.2022.

Статья поступила в редакцию/The article received: 16.06.2022



OMNIDOCTOR.RU