

Неспецифическая профилактика COVID-19 в период вакцинации против новой коронавирусной инфекции: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования

М.Г. Авдеева¹, О.Н. Белоусова², Е.А. Орлова³, Р.Ф. Хамитов⁴, Ю.Г. Шварц⁵, И.Э. Кравченко⁴

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;

²ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия;

³Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Пенза, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

Аннотация

Обоснование. Проведено многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование III фазы эффективности и безопасности препарата Эргоферон® для неспецифической профилактики COVID-19 у лиц, вакцинирующихся против новой коронавирусной инфекции (разрешение Минздрава России №559 от 22.09.2021; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05069649).

Цель. Оценка эффективности и безопасности применения препарата Эргоферон® для неспецифической профилактики COVID-19 у вакцинирующихся против новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. С октября 2021 по апрель 2022 г. включено 1057 пациентов от 18 до 92 лет, которые получали компонент I вакцины «Гам-КОВИД-Вак». После скрининга 1050 пациентов рандомизированы в 2 группы: 526 человек получали Эргоферон® по профилактической схеме – 1 таблетка на прием 2 раза в день в течение 3 нед; 524 пациента – плацебо по схеме препарата Эргоферон®. Общая продолжительность участия в исследовании 5 нед + 3 дня. Первичная конечная точка – число лабораторно подтвержденных (полимеразной цепной реакцией с обратной транскрипцией) случаев SARS-CoV-2 инфекции за время участия в исследовании. Дополнительный критерий эффективности – доля госпитализированных с COVID-19. Оценка безопасности включала учет наличия и характера нежелательных явлений (НЯ), их степени тяжести, связи с приемом препарата, исход. Статистическая обработка данных проводилась с помощью SAS 9.4 с использованием точного критерия Фишера, χ^2 , критериев Кохрана–Мантеля–Хензеля (СМН), Вилкоксона и других параметров.

Результаты. В ITT (Intention-to-treat) и [PP] (Per Protocol) анализ эффективности вошли данные 1050 [970] пациентов: 526 [489] человек группы препарата Эргоферон® и 524 [481] человек группы Плацебо. Число лабораторно подтвержденных случаев SARS-CoV-2 инфекции на фоне профилактического приема препарата Эргоферон® было в 3 раза меньше по сравнению с плацебо – 7 (1,43%) vs 22 (4,57%), соответственно ($p=0,0046$; [$p=0,0041$]). Профилактический прием препарата Эргоферон® в течение 3 нед более чем в 3 раза снижает риск заболеть SARS-CoV-2 инфекцией у вакцинирующихся в течение 5 нед (вакцинальный и поствакцинальный период; $p=0,0046$ [$p=0,0041$]). Из числа заболевших COVID-19 в группе препарата Эргоферон® после введения компонентов I и II вакцины (1,33%) ни один пациент не был госпитализирован. По данным Post hoc анализа, профилактический прием препарата Эргоферон® снижает в 4 раза риск заболеть COVID-19 в течение 3 нед между введением компонентов I и II вакцины «Гам-КОВИД-Вак» ($p=0,0066$ [$p=0,006$]). Количество НЯ и число пациентов с НЯ сопоставимо с группой Плацебо. Не выявлено ни одного НЯ с достоверной связью с приемом препарата. Отмечены высокий уровень приверженности пациентов терапии и хорошая переносимость.

Заключение. Препарат Эргоферон® является эффективным и безопасным лекарственным средством профилактики COVID-19 у лиц, вакцинирующихся против новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: COVID-19, неспецифическая профилактика, Эргоферон, вакцинация, профилактика, эффективность, безопасность

Для цитирования: Авдеева М.Г., Белоусова О.Н., Орлова Е.А., Хамитов Р.Ф., Шварц Ю.Г., Кравченко И.Э. Неспецифическая профилактика COVID-19 в период вакцинации против новой коронавирусной инфекции: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. Терапевтический архив. 2022;94(11):1268–1277. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201980

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Авдеева Марина Геннадьевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО КубГМУ. Тел.: +7(918)441-26-06; e-mail: avdeevam@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4979-8768

Белоусова Оксана Николаевна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. госпитальной терапии ФГАОУ ВО «НИУ БелГУ». ORCID: 0000-0001-6862-0829

Орлова Екатерина Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. аллергологии и иммунологии ПИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-3902-2018

Хамитов Рустэм Фиадиевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». ORCID: 0000-0001-8821-0421

Шварц 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

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

✉ **Marina G. Avdeeva.** E-mail: avdeevam@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4979-8768

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

Ekaterina A. Orlova. ORCID: 0000-0002-3902-2018

Rustem F. Khamitov. ORCID: 0000-0001-8821-0421

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

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

Non-specific prevention of COVID-19 during vaccination against a new coronavirus infection: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial

Marina G. Avdeeva¹, Oksana N. Belousova², Ekaterina A. Orlova³, Rustem F. Khamitov⁴, Yury G. Shvarts⁵, Irina E. Kravchenko⁴

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

²Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia;

³Penza State Institute for Postgraduate Medical Education – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia;

⁴Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

⁵Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Abstract

Background. A multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial (RCT) of the phase III efficacy and safety of Ergoferon® for the non-specific prevention of COVID-19 during vaccination against a new coronavirus infection was conducted (permission of the Ministry of Health of the Russian Federation №559 dated 22.09.2021; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05069649).

Aim. To evaluate the efficacy and safety of the use of Ergoferon for the non-specific prevention of COVID-19 during vaccination against a new coronavirus infection.

Materials and methods. From October 2021 to April 2022, 1,057 patients aged 18 to 92 years who received component I of the “Gam-COVID-Vac” vaccine were included. After screening, 1,050 patients were randomized into 2 groups: 526 people received Ergoferon according to the prophylactic scheme – 1 tablet per administration 2 times a day for 3 weeks, the drug is not allowed during the meal and should be kept in the mouth without swallowing, until completely dissolved; 524 patients received a placebo according to the Ergoferon® scheme. The total duration of participation in the study was 5 weeks + 3 days. The primary endpoint is the number of RT-PCR – confirmed cases of SARS-CoV-2 infection, regardless of the presence of symptoms during participation in the study. An additional criterion of effectiveness is the proportion of those hospitalized with COVID-19. The safety assessment included consideration of the presence and nature of adverse events (AEs), their severity, relationship with the drug intake, and outcome. Statistical data processing was carried out using SAS 9.4 with the calculation of the exact Fisher test, χ^2 test, Cochran–Mantel–Hensel test, Wilcoxon test and other parameters.

Results. The ITT (Intention-to-treat) and PP [Per Protocol] efficacy analysis included data from 1,050 [970] patients: 526 [489] people – Ergoferon® group and 524 [481] people – Placebo group. The primary endpoint – the number of laboratory-confirmed cases of SARS-CoV-2 infections was 3 times less compared to placebo – 7 (1.43%) vs 22 (4.57%), respectively ($p=0.0046$; [$p=0.0041$]). Taking Ergoferon® reduces the risk of SARS-CoV-2 infection by more than 3 times in vaccinated patients during 5 weeks of the vaccination and post-vaccination periods ($p=0.0046$ [$p=0.0041$]). Of the COVID-19 patients in the Ergoferon® group (1.33%) nobody was hospitalized. According to the Post hoc analysis, Ergoferon® reduces the risk of COVID-19 disease by 4 times in the period between the components I and II of the “Gam-COVID-Vac” vaccine ($p=0.0066$ [$p=0.006$]). The frequency of AEs in both groups did not differ. There were no registered AEs associated with the drug with a reliable degree. There was a high level of patient compliance and good tolerability.

Conclusion. Ergoferon is an effective and safe drug for the prevention of COVID-19 in people vaccinated against a new coronavirus infection.

Keywords: COVID-19, non-specific prevention, Ergoferon, vaccination, prevention, efficacy, safety

For citation: Avdeeva MG, Belousova ON, Orlova EA, Khamitov RF, Shvarts YuG, Kravchenko IE. Non-specific prevention of COVID-19 during vaccination against a new coronavirus infection: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(11):1268–1277. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201980

Введение

В условиях текущей пандемии COVID-19 эффективные профилактические мероприятия чрезвычайно важны [1]. С позиций возможности управления эпидемическим процессом вакцинация является наиболее эффективным методом профилактики вирусных заболеваний, включая COVID-19 [1–3]. При этом ряд проблем вакцинации от новой коронавирусной инфекции остается нерешенным [4, 5]. Одной из причин этого является высокая контагиозность получившего в последнее время наибольшее распространение штамма SARS-CoV-2 «омикрон» [6]. За счет мутаций вирус имеет не только высокую контагиозность, но и пониженную «узнаваемость» постинфекционными и поствакцинальными антителами. Спектр вакцинных препаратов от SARS-CoV-2 достаточно широк и представлен препаратами на основе нуклеиновых кислот и белков, вирусов, вирусными векторными вакцинами [7]. Использование двухкомпонентной вакцины «Гам-КОВИД-Вак Комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2» (Спутник V; <https://grls.rosminzdrav.ru>) с необходимостью введения ее компонентов с 3-недельным интервалом в условиях активной циркуляции SARS-CoV-2 об-

условливает значимость поиска профилактических средств в отношении данного возбудителя именно в этот период для обеспечения успешного завершения вакцинации. Формирование противовирусного иммунитета и выработка специфических антител после введения компонента I вакцины против SARS-CoV-2 инфекции начинается с 3-й недели, а значимая выработка антител происходит после введения компонента II, имеющего бустерный эффект [3]. После введения компонента II большинство вакцинированных имеют протективный в отношении возбудителя COVID-19 титр антител. Таким образом, в период между первым и вторым введением вакцины человек нуждается в защите от SARS-CoV-2 инфекции. Такую защиту можно обеспечить применением препарата Эргоферон® (ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг», Россия, РУ ЛП-Н (000031) – (РГ-РУ)), созданного на основе технологически обработанных (ГО) антител к интерферону γ (ИФН- γ), CD4 и гистамину*. Технология, использованная для производства препарата Эргоферон®, а именно градуальная обработка исходного вещества в сочетании с внешним физическим воздействием, приводит к появлению новых количественных и качественных изменений в получаемом растворе по сравнению с исходной субстанцией [8]. Главным

*Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эргоферон®. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a10fa0b6-7e2e-4e23-b550-a2266d7ccdea. Дата обращения: 15.10.2022 [Instructions for the medical usage of drug Ergoferon. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7350ea71-ccb6-4e65-9c69-6613c62eb97c&t=. Accessed: 15.10.2022 (in Russian)].

качественным отличием является способность ТО антител к модифицирующему эффекту: изменению конформации молекулы-мишени за счет влияния на гидратные оболочки белков, в основе которого может лежать излучение в инфракрасном диапазоне [9–11]. Показано, что данная технология является сложным физическим процессом [12]. Компоненты, входящие в препарат, обладают единым механизмом действия, что позволяет препарату оказывать модулирующее влияние на биологически активные молекулы-мишени, участвующие в реакциях противoinфекционного иммунитета и воспаления [8, 14]. Так, по данным двумерной ядерно-магнитно-резонансной спектроскопии, ТО антитела к ИФН- γ вызывают конформационные перестройки в димере ИФН- γ , в том числе и в области взаимодействия ИФН- γ со своим рецептором [9]. В ходе радиолигандного анализа с применением [125 I]-ИФН- γ показано, что под действием препарата количество ИФН- γ , связывающегося со своим рецептором, повышается более чем на 50%. ТО антитела к ИФН- γ проявляют иммуномодулирующую активность, что выражается в увеличении продукции ИФН- γ лимфоцитами и сопряженных с ИФН- γ цитокинов (интерлейкина-2, интерлейкина-4, интерлейкина-10), регуляции активности Th1 и Th2, активации клеточного и гуморального иммунного ответа, увеличении соотношения CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ лимфоцитов, повышении функциональной активности естественных киллеров, нейтрофилов и макрофагов*. ТО антитела к CD4 регулируют активность ко-рецептора CD4 T-клеточного рецептора, усиливая передачу сигнала с T-клеточного рецептора, что показано *in vitro* по снижению уровня адаптерной молекулы CD4 лимфоцит-специфической киназы (Lck) в лимфоцитах периферической крови здоровых доноров, которое происходит после успешного взаимодействия CD4 с антигеном в комплексе с МНС II [15]. При этом классической антигенной стимуляции препарат не оказывает. ТО антитела к гистамину проявляют свойства антагониста по отношению к взаимодействию гистамина с рецептором гистамина H $_4$, тем самым способствуя снижению воспалительной реакции [16]. Совместное применение компонентов препарата Эргоферон® сопровождается усилением противовирусной активности входящих в него компонентов*.

Профилактический курс препарата Эргоферон® в период между введением компонентов I и II вакцины «Гам-КОВИД-Вак» направлен на активацию неспецифических механизмов иммунной защиты, что не сопряжено с угнетающим воздействием на выработку специфических вируснейтрализующих антител. Эргоферон® имеет высокий профиль безопасности, доказанный в ходе многочисленных клинических исследований, проведенных с разрешения Минздрава России, и мета-анализа, а также подтвержденный многолетним пострегистрационным опытом применения [17].

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности применения препарата Эргоферон® для неспецифической профилактики COVID-19 у вакцинирующихся против новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы

В период с 06.10.2021 по 02.04.2022 в 33 исследовательских центрах (ИЦ) Российской Федерации проведено многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование (РКИ) III фазы эффективности и безопасности препарата Эргоферон® для неспецифической профилактики COVID-19 у вакцинирующихся против новой коронавирусной инфекции – ММН-ER-010 (разрешение Минздрава России №559 от 22.09.2021). Данное исследование зарегистрировано

в базе Национальной медицинской библиотеки США – ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05069649 [18]. Клиническое исследование одобрено экспертным Советом по этике при Минздраве России (протокол №286 от 31.08.2021) и независимыми этическими комитетами для каждого ИЦ. В ходе РКИ все исследователи руководствовались Правилами надлежащей клинической практики по проведению клинических исследований лекарственного препарата для медицинского применения в РФ, международным руководством по GCP, Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. До включения в РКИ участник подписывал информационный листок (ИЛУ) и форму информированного согласия (ФИС) на участие в клиническом исследовании.

Всего в исследование включено 1057 лиц мужского и женского пола в возрасте старше 18 лет с отрицательным результатом экспресс-теста на SARS-CoV-2 (COVID-19 Ag), не болевших COVID-19 и не вакцинированных против него и других вирусных инфекций в течение предшествующих 6 мес. Критерием включения в РКИ также стало отсутствие клинических проявлений какого-либо инфекционного заболевания и его отсутствие в анамнезе не менее 14 дней до включения пациента в исследование. Обязательными являлись согласие использовать надежные методы контрацепции во время исследования для мужчин и женщин с репродуктивным потенциалом и наличие подписанного ИЛУ и ФИС на участие в клиническом исследовании.

В качестве критериев невключения выбраны наличие противопоказаний к вакцинации, гиперчувствительности к любому компоненту лекарственного препарата, используемого в лечении; тяжелые хронические заболевания; эпилепсия и другие заболевания центральной нервной системы; острый коронарный синдром; острое нарушение мозгового кровообращения; миокардит; эндокардит; перикардит; аутоиммунные заболевания; иммунодефицит; синдром мальабсорбции, включая врожденную или приобретенную лактазную или другую дисахаридазную недостаточность; галактоземия; психические заболевания, алкоголизм или злоупотребление наркотиками, которые, по мнению исследователя, помешают успешно следовать процедурам исследования. В РКИ не включались беременные, кормящие и женщины с родами в анамнезе менее чем за 3 мес до включения в исследование. Ограничивающими включение в исследование моментами стали невозможность наблюдения за участником в течение периода исследования; участие в других клинических исследованиях в течение 3 мес перед включением в данное исследование. В исследование не включались участники, которые, с точки зрения исследователя, не будут выполнять требования по наблюдению в ходе исследования или соблюдать порядок приема исследуемых препаратов; и лица, относящиеся к исследовательскому персоналу центра, напрямую принимающему участие в исследовании, являющиеся ближайшим родственником исследователя; а также сотрудники компании ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» или их ближайшие родственники. В ходе исследования участник мог получать терапию сопутствующих заболеваний и состояний за исключением лекарственных средств, запрещенных в данном РКИ. За 4 нед до включения в исследование, а также в ходе проведения исследования не разрешался прием противовирусных препаратов, иммуностимуляторов, иммунодепрессантов, противоопухолевых препаратов, иммунных сывороток и иммуноглобулинов, вакцин, глюкокортикостероидов для системного применения, незарегистрированных препаратов, а также препара-

тов, при применении которых у участника ранее отмечались аллергические реакции.

Пациент исключался из исследования при непрохождении процедуры скрининга, выявлении у него лабораторно подтвержденного случая SARS-CoV-2 инфекции (с симптомами или без симптомов), возникновении нежелательного явления (НЯ); невозможности или отказе следовать требованиям протокола. Помимо этого критерии исключения из клинической или аналитической части исследования предусматривали применение участником запрещенных в рамках данного исследования препаратов; ошибочное включение; желание досрочно завершить участие; беременность; участие в каком-либо другом клиническом исследовании; раскрытие кода исследуемой терапии и случаи, не оговоренные протоколом, когда исследователь считает, что дальнейшее участие в исследовании наносит участнику вред.

Первичной конечной точкой (критерием эффективности) выбрано количество лабораторно подтвержденных случаев SARS-CoV-2 инфекции с симптомами или без них у вакцинирующихся за время участия в исследовании от момента приема первой дозы препарата (максимальный период – 5 нед + 3 дня). Для верификации SARS-CoV-2 вне зависимости от наличия симптомов использовался метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). В качестве дополнительного критерия эффективности оценивалась доля участников, госпитализированных с COVID-19.

Оценка безопасности проводилась по следующим критериям: наличие и характер НЯ, их интенсивность (степень тяжести), связь с приемом препарата, исход. Сбор информации о НЯ начинался с момента приема первой дозы исследуемого препарата. На протяжении исследования регистрировали все НЯ, которые возникали после применения исследуемой терапии как по сообщениям пациентов, наблюдавший исследователь или медицинского персонала, так и в результате наводящих вопросов, заданных исследователем. На каждом Визите участникам задавались вопросы, касающиеся их самочувствия, любых НЯ, которые могли произойти с момента предшествующего Визита.

Дизайн исследования – многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ в параллельных группах. Рандомизация проводилась с помощью интерактивной голосовой системы с веб-доступом. Тип рандомизации: блоковая с размером блока не менее $K=2N$, где K – размер блока, N – количество групп в исследовании.

Общая продолжительность участия пациента в исследовании составила 5 нед + 3 дня и складывалась из 3-недельного периода профилактического приема препарата Эргоферон®/плацебо и 2 нед последующего наблюдения. За этот период осуществлялись 3 плановых Визита. При появлении в течение 5 нед наблюдения симптомов острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ): повышение температуры тела до фебрильных/субфебрильных значений, слабость, головная боль, озноб, кашель, боль в горле и т.п., врач проводил внеплановый визит с взятием мазков со слизистой оболочки носо- и ротоглотки для ОТ-ПЦР исследования в центральной лаборатории CMD – Центре молекулярной диагностики ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. При выявлении лабораторно подтвержденного случая SARS-CoV-2 инфекции с симптомами или без них участие в исследовании досрочно завершалось в связи с достижением первичной конечной точки. В соответствии с требованиями Роспотребнадзора информация передавалась в лечебно-профилактическое учреждение, к которому прикреплен участник РКИ, для оказания необходимой медицинской помощи согласно действующим на

тот момент рекомендациям и стандартам. Репортирование данных о случае COVID-19 осуществлялось в соответствии с рекомендациями Минздрава России и правилами лечебно-профилактического учреждения. Если у участника диагностировали COVID-19, то проводился отсроченный «телефонный» (follow-up) визит. Срок визита определял врач-исследователь в каждом конкретном случае.

В день введения компонента I вакцины после подписания ИЛУ и ФИС на Визите 1 (День 1) проводился скрининг для оценки врачом возможность включения пациента в РКИ с учетом результатов экспресс-теста на SARS-CoV-2 (BIOCREDIT COVID-19 Ag), регистрировалась сопутствующая терапия. Если участник соответствовал всем критериям включения при отсутствии всех критериев невключения, то он рандомизировался в одну из 2 групп: пациенты 1-й группы принимали Эргоферон® по новой профилактической схеме – по 1 таблетке на прием 2 раза в день в течение 3 нед (внутри, вне приема пищи – в промежутке между приемами пищи либо за 15–30 мин до еды, таблетку держать во рту, не проглатывая, до полного растворения); пациенты 2-й группы получали плацебо по схеме препарата Эргоферон®. Первая доза препарата/плацебо принималась в день вакцинации компонентом I.

Все участники обеспечивались классическими термометрами для измерения аксиллярной температуры. В исследовании использовался электронный дневник для возможности отмечать любое возможное ухудшение состояния участника с целью оценки эффективности, безопасности и регистрации НЯ. Врач-исследователь проводил инструктаж участника по заполнению дневника. Раз в неделю участнику приходило СМС-напоминание о необходимости заполнить дневник при наличии симптомов.

Процедуры Визита 2 (День 22 + 3 дня) включали проведение экспресс-теста на SARS-CoV-2, введение компонента II вакцины, учет и возврат исследуемого препарата. Проводились расчет комплаентности, регистрация сопутствующей терапии и контроль заполнения электронного дневника пациентом.

Если на Визитах 1 или 2 у участника без симптомов ОРВИ результат экспресс-теста на SARS-CoV-2 оказывался положительным, проводился забор оро- и назофарингеальных мазков для ОТ-ПЦР исследования в центральной лаборатории CMD – Центре молекулярной диагностики ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. В случае, если участник заболел в период между введением I и II компонентов вакцины, Визит 2 не проводился.

Визит 3 (День 35 + 3 дня), завершающий, осуществлялся в форме телефонного опроса участника о состоянии здоровья (отсутствии/наличии симптомов ОРВИ). Расписание визитов представлено на **рис. 1**.

Статистическая методология

Для расчета размера выборки использованы следующие предположения: мощность статистических критериев равна 80%, соответственно, вероятность не пропустить реально существующий эффект равна 0,8; вероятность ошибки первого рода менее 5%, т.е. вероятность принятия ошибочного решения о наличии эффекта менее 0,05; используемые статистические критерии являются двусторонними; статистические гипотезы: нулевая и альтернативная гипотезы о превосходстве исследуемого препарата над плацебо при используемой схеме дозирования. Размер выборки рассчитан исходя из предположений об ожидаемом эффекте по основному критерию эффективности. Предполагалось, что отношение шансов (ОШ)

наступления события составит не менее 0,162 в пользу Препарата, в то время как популяционная частота полагалась равной 3%. В ходе проведения запланированного промежуточного анализа на 85% исследуемой выборки (с функцией траты ошибки первого рода о'Брайена-Флеминга) полученные значения Z-статистики позволили досрочно завершить исследование без проведения процедуры адаптации размера выборки. Пороговое значение Z-статистики, определенное на этапе расчета размера выборки, для остановки исследования ввиду отвержения нулевой гипотезы равно 2,19696. Пороговое значение оптимистичного сценария адаптации размера выборки равно 2,168. Значение Z-статистики, полученное в результате проведения промежуточного анализа для выборок ITT (Intention-to-treat) и PP, составило соответственно 2,84 и 2,87, что превысило порог, установленный для отвержения нулевой гипотезы на данном этапе, и позволило досрочно завершить исследование ввиду достижения необходимого эффекта.

Для статистического анализа, включающего различные параметрические и непараметрические тесты, использовался статистический пакет SAS 9.4. Параметрические критерии использовались для получения эффективных оценок для параметров случайных величин, в случае если не нарушены соответствующие условия применимости методов/моделей; непараметрические – во всех остальных случаях. Применение параметрических критериев сопровождалось проверкой моделей на применимость (критерий Шапиро–Уилка и т.д.). Использованы следующие параметрические методы и подходы: для оценки различий непрерывных переменных, полученных в двух независимых группах – *t*-критерий Стьюдента, для множественных сравнений групп между собой – поправка на множественность (адаптивный критерий Хольма – Holm) и др. Для выполнения вышеописанных статистических анализов и приемов предполагалось использование следующих процедур SAS: UNIVARIATE – проверка на нормальность сравниваемых распределений; MEANS – вычисление описательных статистик; TTEST – *t*-критерий Стьюдента со всеми его модификациями.

В ходе статистической обработки данных использованы следующие виды сравнений с соответствующими им непараметрическими критериями: для оценки различий непрерывных переменных, полученных в двух независимых группах, – критерий Вилкоксона; для частотного анализа таблиц сопряженности 2x2 – критерий χ^2 (если сравниваемые частоты больше 5) или точный критерий Фишера (если одна из сравниваемых частот меньше 5); для частотного анализа таблиц сопряженности с независимыми стратами – критерий Кохрана–Мантеля–Хензеля (СМН) (модификация критерия критерия χ^2 для множественных сравнений); для оценки отношения шансов (ОШ), относительного риска (ОР) и 95% доверительных интервалов (ДИ) методом Вальда для них – частотный анализ. Для выполнения вышеописанных вариантов непараметрического статистического анализа использованы следующие процедуры SAS: FREQ – критерий χ^2 и/или точный критерий Фишера; критерий СМН, оценка ОШ, ОР и их 95% ДИ; NPAR1WAY – критерий Вилкоксона.

Эффективность по первичному критерию оценивалась на основании сравнения в двух группах (Эргоферон® и Плацебо) количества лабораторно подтвержденных случаев SARS-CoV-2 инфекции (с симптомами или без симптомов) у вакцинирующихся лиц за время участия в исследовании. Для оценки эффективности вычисляли показатель ОШ, т.е. подсчитывали риск заболеть COVID-19 в двух сравниваемых группах.

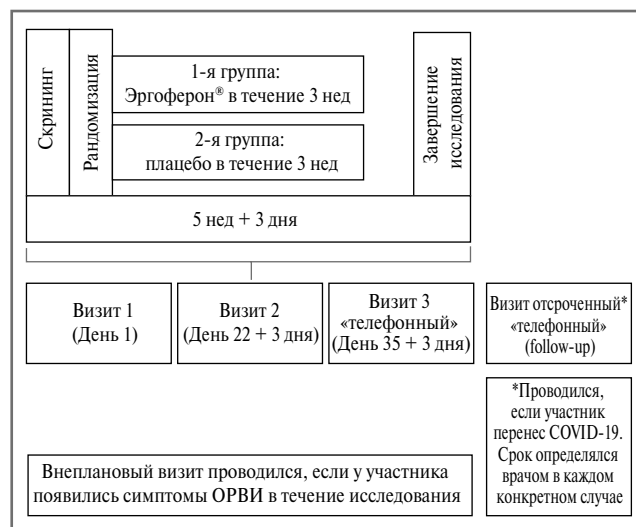


Рис. 1. Расписание визитов в исследовании.

Fig. 1. Study visit schedule.

Движение пациентов в ходе исследования

На этапе отбора в РКИ включены 1057 пациентов (Total set) мужского и женского пола в возрасте старше 18 лет, которые получили I компонент вакцины против новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и подписали ФИС на участие в исследовании. Семь пациентов в связи с несоответствием критериям включения и невключения не прошли этап скрининга. После прохождения процедур скрининга 1050 участников рандомизированы в 2 группы: 526 человек в 1-ю группу, получавшую Эргоферон® по новой профилактической схеме – 1 таблетка 2 раза в день в течение 3 нед, и 524 – во 2-ю группу, получавшую плацебо по схеме препарата Эргоферон®. Для обеспечения должной комплаентности исследуемой терапии на Визите 1 все участники информированы о правилах приема выданных препаратов. На последующих Визитах проводилась проверка соблюдения участниками правил приема препарата Эргоферон®/плацебо.

На основании результатов профилактического вмешательства в выборке всех рандомизированных пациентов (Full analysis set, $n=1050$) проводили ITT анализ эффективности и оценку безопасности (Safety population, число «включенных участников, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата»: $n=1050$). Схема движения пациентов в процессе клинического исследования представлена на рис. 2.

Выборку для PP анализа составили 970 участников, получивших полный курс лечения и завершивших участие в исследовании с соблюдением всех процедур протокола: 489 в группе препарата Эргоферон® и 481 в группе Плацебо. Данные 80 участников (37 участников из группы препарата Эргоферон® и 43 участников из группы Плацебо) не включили в PP анализ по причинам, указанным на рис. 2. Далее по тексту данные PP анализа приведены в квадратных скобках.

Результаты клинико-демографического анализа данных пациентов

Исследуемые группы сопоставимы по возрасту ($p=0,85$ [$p=0,78$]) и полу ($p=0,50$ [$p=0,30$]). Средний возраст участников в группе препарата Эргоферон® – 45,3±17,2 [45,3±16,9] года, в группе Плацебо – 45,0±17,0 [44,9±16,7] года. Несколько больше половины участников составляли женщины – 55,3 [55,6]% в группе препарата Эргоферон® и 53,0 [52,2]% в группе Плацебо. Стоит заметить, что среди участников исследования, максимальный возраст которых составлял



Рис. 2. Движение пациентов в ходе исследования.

Fig. 2. Movement of patients during the study.

92 года (группа препарата Эргоферон®), не отмечено ни одного случая летального исхода в течение 5 нед наблюдения в вакцинальном и поствакцинальном периодах.

Сопутствующие заболевания имели 36,7 [35,6]% участников группы препарата Эргоферон® и 39,9 [40,1]% группы Плацебо ($p=0,31$ [$p=0,15$]). У большинства из них зарегистрировано от 1 до 5 клинических диагнозов. Наиболее распространенными стали нарушения со стороны сосудов – у 5-й части пациентов (21,1 [20,7]% в группе препарата Эргоферон® и 25,0 [25,6]% в группе Плацебо; $p=0,14$ [$p=0,08$]) с преобладанием случаев артериальной гипертензии. Далее следовали болезни костно-мышечной и соединительной ткани в 7,6 [7,8]% и 6,7 [6,7]% случаев соответственно ($p=0,63$ [0,54]); нарушения метаболизма и питания (5,3 [4,5]% в группе препарата Эргоферон® и 6,7 [6,4]% в группе Плацебо; $p=0,37$ [0,20]), включая сахарный диабет 2 типа. Достаточно частыми были болезни желудочно-кишечного тракта – 5,1 [5,5]% в группе препарата Эргоферон® и 3,8 [3,7]% в группе

Плацебо ($p=0,37$ [$p=0,22$]) и нарушения со стороны сердца – 4,2 [4,1]% и 4,0 [4,0]% соответственно ($p=1,00$ [$p=1,00$]).

Статистический анализ результатов с использованием точного критерия Фишера не показал значимых различий между группами пациентов по частоте встречаемости у них сопутствующих заболеваний. Однако значимо большая доля пациентов в группе Плацебо получала препараты для сопутствующей терапии – 35,1 [33,7]% против 27,6 [26,2]% в группе препарата Эргоферон® ($p=0,009$ [$p=0,012$]).

Соответственно структуре сопутствующих заболеваний наиболее часто применяемыми были препараты для лечения болезней сердца и артериальной гипертензии, включая средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему – 16,2 [15,3]% в группе препарата Эргоферон® и 18,3 [18,7]% в группе Плацебо ($p=0,37$ [$p=0,17$]), β -адреноблокаторы в 4,4 [4,5]% и 5,9 [6,0]%, соответственно ($p=0,27$ [$p=0,32$]), блокаторы кальциевых каналов – 3,6 [3,5]% и 6,5 [6,4]%, соответственно ($p=0,04$ [$p=0,04$]), диуретики (2,3 [2,5]% и 2,1 [2,1]%, соответственно; $p=1,00$ [$p=0,83$]). Анти тромботические средства принимали 3,6 [3,3]% пациентов группы препарата Эргоферон® и 4,6 [4,2]% – группы Плацебо ($p=0,44$ [$p=0,50$]), гиполипидемические препараты – 4,4 [4,3]% и 4,0 [4,0]% участников, соответственно ($p=0,88$ [$p=0,87$]), препараты для лечения сахарного диабета – 2,7 [2,7]% и 3,6 [3,3]%, соответственно ($p=0,38$ [$p=0,58$]), половые гормоны и модуляторы половой системы – 2,1 [2,0]% и 1,7 [1,7]%, соответственно ($p=0,82$ [$p=0,81$]). Единичные пациенты обеих групп принимали лекарственные средства других классов, в том числе препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, урологической патологии, нервной системы, бронхообструктивных заболеваний, противокашлевые, противовоспалительные и противоревматические препараты, психотропные средства, психоаналептики и др.

Все участницы репродуктивного возраста женского и мужского пола применяли и соблюдали методы контрацепции во время исследования. Результаты проведенного теста на беременность среди способных к деторождению женщин оказались отрицательными в 100% случаев.

Результаты оценки эффективности

Оценка результатов эффективности профилактики по первичной конечной точке показала, что применение препарата Эргоферон® после введения компонента I вакцины «Гам-КОВИД-Вак» приводит к значимому сокращению числа случаев SARS-CoV-2 инфекции среди вакцинирующихся лиц. Так, по данным ИТТ анализа у 526 пациентов группы препарата Эргоферон® зарегистрировано всего 7 (1,33%) лабораторно подтвержденных случаев COVID-19. Тогда как в группе Плацебо таких пациентов в 3 раза больше – среди 524 пациентов выявлено 22 (4,2%) эпизода COVID-19 ($\chi^2=8,04$; $Z=2,84$; $p=0,0046$). В РР выборке из 489 и 481 участников двух групп показатели практически аналогичные – 7 (1,43%) и 22 (4,57%) соответственно ($\chi^2=8,25$; $Z=2,87$; $p=0,0041$).

Полученные в результате анализа по первичной конечной точке значения ОИШ дают следующие вероятности:

- для ИТТ выборки ОИШ 0,308 [0,13–0,73], т.е. шанс заболеть SARS-CoV-2 инфекцией на фоне профилактического приема препарата Эргоферон® составляет 30,8% от шанса заболеть при приеме плацебо. Другими словами, прием препарата Эргоферон® снижает шанс заболеть SARS-CoV-2 инфекцией на 69,2% по сравнению с приемом плацебо. Относительный риск (ОР) заболеть при профилактическом приеме препарата Эргоферон® в 3,16 раза меньше по сравнению с плацебо;

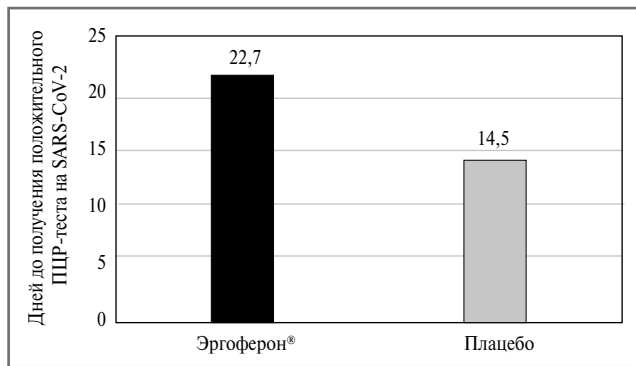


Рис. 3. Среднее время от введения компонента I вакцины до положительного ПЦР-теста на SARS-CoV-2.

Fig. 3. The average time from the introduction of component I of the vaccine to a positive SARS-CoV-2 PCR test.

- для PP выборки ОШ 0,303 [0,13–0,72], т.е. шанс заболеть SARS-CoV-2 инфекцией при приеме препарата Эргоферон® составляет 30,3% от шанса заболеть при приеме плацебо, или, говоря иначе, профилактический прием препарата Эргоферон® снижает шанс заболевания SARS-CoV-2 инфекцией на 69,7% по сравнению с плацебо. ОР заболеть на фоне профилактического приема препарата Эргоферон® в 3,2 раза меньше по сравнению с плацебо.

Результаты дополнительного анализа (общей статистики по всем ИЦ) подтверждают значимо меньшее количество эпизодов SARS-CoV-2 инфекции среди получавших для профилактики Эргоферон® (СМН и точный критерий Фишера: СМН 8,19; $p=0,0042$ [СМН 7,87; $p=0,005$]).

При оценке данных по дополнительному критерию эффективности установлено, что из 7 заболевших COVID-19 пациентов группы препарата Эргоферон® ни один не был госпитализирован. Тогда как из 22 заболевших участников группы Плацебо 2 [2] пациента госпитализированы ($p=0,2488$ [$p=0,2456$]).

В ходе Post hoc анализа установлено, что среднее время от введения компонента I вакцины «Гам-КОВИД-Вак» до положительного ПЦР теста на SARS-CoV-2 в группе препарата Эргоферон® составило $22,7 \pm 5,6$ дня (95% ДИ: 17,5–27,9), что значимо позже по сравнению с группой Плацебо – $14,5 \pm 8,3$ дня (95% ДИ: 10,8–18,2; критерий Вилкоксона $p=0,0363$). Таким образом, дельта между препаратом Эргоферон® и плацебо составляет $8,21 \pm 7,76$ дня (95% ДИ: 1,30–15,13); **рис. 3.**

Большинство заболевших COVID-19 в группе Плацебо – 16 пациентов – заболели после введения компонента I на 2–21-й дни, что в 4 раза больше, чем на фоне профилактического приема препарата Эргоферон® (**рис. 4**).

Полученные в результате анализа значения ОШ дают следующие вероятности (**табл. 1**):

Таблица 1. Данные о лабораторно подтвержденных случаях SARS-CoV-2 инфекции в течение 21 дня после введения первого компонента вакцины

Table 1. Laboratory confirmed cases of SARS-CoV-2 infection within 21 days after the introduction of the first component of the vaccine

| Группа | ИТТ анализ | | PP анализ | |
|-----------------------------------|---------------------------------------|-----------------|---------------------------------------|-----------------|
| | Эргоферон® (n=526) | Плацебо (n=524) | Эргоферон® (n=489) | Плацебо (n=481) |
| Число (доля участников), абс. (%) | 4 (0,76) | 16 (3,05) | 4 (0,82) | 16 (3,33) |
| ОШ | 0,243 | | 0,240 | |
| 95% ДИ | 0,08–0,73 | | 0,08–0,72 | |
| Статистика | $\chi^2=7,39$; $Z=2,72$; $p=0,0066$ | | $\chi^2=7,56$; $Z=2,74$; $p=0,0060$ | |

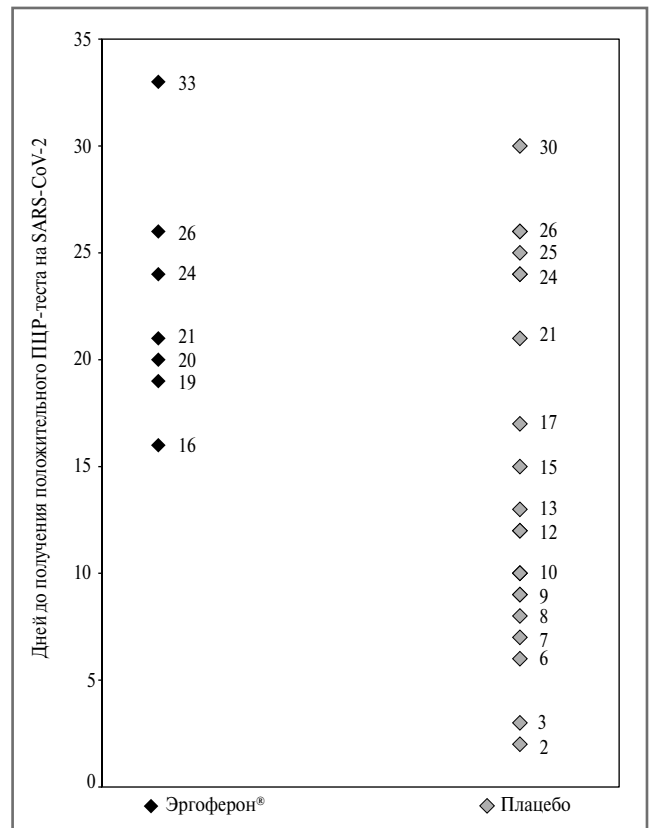


Рис. 4. Количество дней от введения компонента I вакцины до положительного ПЦР-теста на SARS-CoV-2.

Fig. 4. The number of days from the introduction of component I of the vaccine to a positive SARS-CoV-2 PCR test.

- для ИТТ выборки ОШ 0,243 [0,08–0,73], т.е. шанс заболеть SARS-CoV-2 инфекцией в первые 3 нед после введения первого компонента вакцины при профилактическом приеме препарата Эргоферон® составляет 24,3% от шанса заболеть в группе Плацебо, или, иначе говоря, прием препарата Эргоферон® снижает шанс заболевания SARS-CoV-2 инфекцией на 75,7% по сравнению с плацебо. ОР заболеть SARS-CoV-2 инфекцией на фоне приема препарата Эргоферон® в 4,02 раза меньше по сравнению с плацебо;
- для PP выборки ОШ 0,240 [0,08–0,72], т.е. шанс заболеть SARS-CoV-2 инфекцией в первые 3 нед после введения первого компонента вакцины при профилактическом приеме препарата Эргоферон® составляет 24% от шанса заболеть при приеме плацебо. Другими словами, прием препарата Эргоферон® снижает шанс заболеть SARS-

CoV-2 инфекцией на 76,0% по сравнению с плацебо. ОР заболеть SARS-CoV-2 инфекцией на фоне профилактического приема препарата Эргоферон® в 4,07 раза меньше по сравнению с плацебо.

Результаты оценки безопасности

В ходе исследования зарегистрированы сообщения о НЯ, полученные в результате наблюдения, опроса участников врачами-исследователями, а также на основании анализа данных электронного дневника участника. Всего в течение периода лечения и наблюдения зарегистрировано 19 НЯ у 15 (2,9%) участников группы препарата Эргоферон® и 20 НЯ у 15 (2,9%) участников группы Плацебо. Частотный анализ (точный критерий Фишера) не показал значимых различий между числом участников с НЯ в группах препарата Эргоферон® и Плацебо ($p=1,00$). Число пациентов с НЯ, имеющих отношение к тому или иному коду MedDRA, также значимо не различалось между двумя группами. Из 19 случаев НЯ в группе препарата Эргоферон® в 4 случаях отмечены нарушения со стороны дыхательной системы (аллергический ринит, $n=1$; кашель, $n=1$; першение в горле, $n=1$; ринорея, $n=1$), 2 случая НЯ – повышение АД, тошнота ($n=2$), 2 случая – инфекции дыхательных путей (вирусная инфекция, $n=1$; пневмония, $n=1$), 3 случая – мышечная боль, а также головная боль ($n=1$), мигрень ($n=2$), общая слабость ($n=1$), боль в месте инъекции ($n=1$). В группе препарата Эргоферон® 18 случаев НЯ завершились выздоровлением/разрешением, 1 случай серьезного НЯ (СНЯ) – неполным выздоровлением. В группе препарата Эргоферон® зарегистрировано одно не связанное с приемом препарата СНЯ – синдром слабости синусового узла у 72-летней пациентки, по поводу которого она госпитализирована. Ей произведена экстренная имплантация кардиостимулятора, исход СНЯ – разрешение. В группе Плацебо отмечены желудочно-кишечные нарушения ($n=3$), 2 случая инфекций дыхательных путей, 4 эпизода повышения АД, ринит ($n=1$), одышка при физической нагрузке ($n=1$), головная боль ($n=5$), слабость ($n=1$), недомогание ($n=1$), прекардиальная боль ($n=1$) и поствакцинальная реакция ($n=1$). Статистический анализ (точный критерий Фишера) показал, что группы не имеют различий по степени тяжести НЯ ($p=0,32$) и исходу НЯ ($p=0,49$).

Проведенная по результатам подсчета возвращенного на Визите 2 исследуемого препарата оценка комплаентности продемонстрировала высокий уровень приверженности пациентов назначенной терапии – $100,5 \pm 7,6$ [$99,4 \pm 3,2$] % в группе препарата Эргоферон® и $99,4 \pm 11,6$ [$98,7 \pm 8,6$] % в группе Плацебо (критерий Вилкоксона, ИТТ анализ: $Z=0,53$; $p=0,60$; РР анализ: $Z=0,21$; $p=0,84$; результат проверки на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка: ИТТ и РР: $p < 0,0001$ и для препарата Эргоферон®, и для плацебо).

Обсуждение

Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ в параллельных группах проводилось с целью оценки эффективности и безопасности препарата Эргоферон® в качестве средства неспецифической профилактики COVID-19 у лиц, вакцинирующихся против новой коронавирусной инфекции. В проведенном РКИ препарат Эргоферон® назначался по новой профилактической схеме – по 1 таблетке на прием 2 раза в день в течение 3 нед. Длительность профилактического курса приема препарата обусловлена его механизмом действия и закономерностями формирования специфического противовирусного гуморального ответа на SARS-CoV-2* [19, 20]. Образование

специфических вируснейтрализующих антител начинается с 3-й недели после введения компонента I вакцины «Гам-КОВИД-Вак» [3]. В период между первым и вторым введением вакцины (в течение 3 нед), когда отсутствуют специфические вируснейтрализующие антитела, у человека имеется риск инфицирования SARS-CoV-2 и развития COVID-19. В связи с этим существует необходимость активации факторов неспецифического иммунитета у вакцинированных компонентом I для предотвращения данного риска, что и обусловило выбор 3-недельной продолжительности профилактического приема препарата Эргоферон®.

Для оценки эффективности и безопасности профилактического приема препарата Эргоферон® в описанной выше дозировке у вакцинирующихся от новой коронавирусной инфекции проанализировано число лабораторно подтвержденных с помощью ОТ-ПЦР теста случаев SARS-CoV-2 инфекции у пациентов за время участия в исследовании, долей госпитализированных с COVID-19, наличие и характер НЯ и другие параметры безопасности в группах Препарата и Плацебо. Проведенный сравнительный анализ эффективности профилактического применения препарата Эргоферон® и плацебо по количеству лабораторно подтвержденных методом ОТ-ПЦР случаев симптоматической или бессимптомной SARS-CoV-2 инфекции у вакцинирующихся лиц позволил объективно оценить профилактическую эффективность препарата Эргоферон® в отношении SARS-CoV-2 инфекции.

Результаты анализа по первичному критерию эффективности продемонстрировали статистически значимое превосходство препарата Эргоферон® в профилактике развития COVID-19 при сопровождении вакцинации по сравнению с плацебо ($p=0,0046$ [$p=0,0041$]). Применение препарата Эргоферон® в течение 3 нед после введения первого компонента вакцины «Гам-КОВИД-Вак» обеспечивает эффективную защиту в течение 5 нед вакцинального и поствакцинального периодов.

Проведенный анализ ОШ и ОР продемонстрировал более чем трехкратное превосходство профилактической эффективности препарата Эргоферон® по сравнению с плацебо как в ИТТ, так и в РР выборке – ОШ 0,308 [0,303], а ОР в 3,16 [3,2] раза меньше ($p=0,0046$ [$p=0,0041$]). Дополнительный анализ результатов общей статистики по всем ИЦ подтвердил значимо меньшее количество случаев SARS-CoV-2 инфекции среди пациентов, получавших для профилактики препарат Эргоферон® ($p=0,0042$ [$p=0,0050$]).

Таким образом, результаты проведенного исследования доказывают, что применение препарата Эргоферон® по 1 таблетке 2 раза в день в течение 3 нед после введения компонента I вакцины «Гам-КОВИД-Вак» более чем в 3 раза снижает риск заболевания SARS-CoV-2 инфекцией у вакцинирующихся лиц. Препарат Эргоферон® является эффективным лекарственным средством для профилактики COVID-19, обеспечивая эффективную защиту от SARS-CoV-2 инфекции в течение 5 нед вакцинального и поствакцинального периодов.

Полученные по дополнительной конечной точке данные показали, что госпитализированных по поводу COVID-19 пациентов среди заболевших на фоне приема препарата Эргоферон® не было. Таким образом, можно предположить, что в случае контакта вакцинирующегося с носителем SARS-CoV-2 инфекции и развития COVID-19 Эргоферон® способствует более легкому течению заболевания, лечение которого возможно в амбулаторных условиях.

Результаты Post hoc анализа эффективности позволили сделать вывод о значимо большей продолжительности периода от введения компонента I вакцины «Гам-КОВИД-Вак» до положительного ПЦР теста на SARS-CoV-2 при профи-

лактическом приеме препарата Эргоферон® – 22,7±5,6 дня против 14,5±8,3 дня при приеме плацебо ($p=0,0363$). На фоне применения препарата Эргоферон® в течение 3 нед между введением компонентов I и II вакцины «Гам-КОВИД-Вак» риск заболеть SARS-CoV-2 инфекцией у вакцинирующихся снижается более чем в 4 раза ($p=0,0066$ [$p=0,006$]). Препарат максимально эффективен именно в критически значимый период, когда наиболее важна защита от COVID-19 в связи с отсутствием вируснейтрализующих антител. Стоит отметить актуальность и важность проблемы дополнения специфической профилактики использованием неспецифических иммунопрофилактических средств [21].

Анализ безопасности показал, что препарат Эргоферон® безопасен в качестве средства неспецифической профилактики COVID-19 у лиц, вакцинирующихся против новой коронавирусной инфекции. В ходе исследования не зарегистрировано ни одного НЯ, имевшего достоверную связь с препаратом Эргоферон®.

Совместное применение препарата Эргоферон® с лекарственными средствами различных классов для лечения сопутствующих заболеваний у участников исследования, в том числе препаратами, действующими на ренин-ангиотензиновую систему, β -адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов, диуретиками, антитромботическими средствами, гиполипидемическими средствами, препаратами для лечения сахарного диабета (инсулин гларгин, инсулин детемир, инсулин лизпро, дулаглутид, метформин), половыми гормонами и модуляторами половой системы, не приводило к развитию реакций негативного взаимодействия.

Профилактический прием препарата Эргоферон® в течение 3 нед между введением компонентов I и II вакцины «Гам-КОВИД-Вак» (Спутник-V) хорошо переносился участниками исследования и имел высокий процент комплаентности.

Профилактический курс препарата Эргоферон® в период между введением компонентов I и II вакцины «Гам-КОВИД-Вак» направлен на активацию неспецифических механизмов иммунной защиты, что не сопряжено с угнетающим воздействием на выработку специфических вируснейтрализующих антител. Профилактическая эффективность препарата объясняется механизмом действия как его отдельных компонентов, так и их суммарной синергетической активностью*.

Полученный положительный опыт применения препарата Эргоферон® для сопровождения вакцинации от новой коронавирусной инфекции с целью ее неспецифической профилактики у вакцинирующихся и механизм действия препарата позволяют предполагать его эффективность и в качестве средства постконтактной профилактики COVID-19, что требует дальнейшего изучения в рамках последующих клинических исследований.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ позволяют заключить, что препарат Эргоферон® является эффективным и безопасным лекарственным средством профилактики COVID-19, обеспечивая защиту от новой коронавирусной инфекции в период отсутствия и начальной стадии выработки антител против вируса SARS-CoV-2.

Раскрытие интересов. Эргоферон® – коммерческий препарат, производимый и реализуемый ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг». На территории РФ действует патент, защищающий Эргоферон® и принадлежащий в настоящее время ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг». М.Г. Авдеева, О.Н. Белоусова, Е.А. Орлова, Р.Ф. Хамитов, Ю.Г. Шварц, И.Э. Кравченко получали гранты исследователя от ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» на проведение данного клинического исследования. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иного возможного конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Disclosure of interest. Ergoferon® is commercial drug produced by ООО «NPF «Materia Medica Holding». In the Russian Federation, there is patent that protect Ergoferon® that is currently owned by ООО «NPF «Materia Medica Holding». M.G. Avdeeva, O.N. Belousova, E.A. Orlova, R.F. Khamitov, Yu.G. Shvarts, I.E. Kravchenko received a researchers grant from ООО «NPF «Materia Medica Holding» to conduct this clinical study. The authors of this article confirm that there is no other possible conflict of interest to declare.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

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

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.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным экспертным Советом по этике при Минздраве России (№286 от 31.08.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of the Ministry of Health of Russia (№286 of 31.08.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Источник финансирования. Исследование финансировалось за счет гранта ООО «НПФ «Материя Медика холдинг» (Москва, Россия). Регистрационный номер clinicaltrials.gov – NCT05069649. Статистический анализ и текущие расходы на обработку статьи предоставлены ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг».

Funding source. The study was funded by ООО «NPF «Materia Medica Holding» (Moscow, Russia). The study was registered in clinicaltrials.gov (NCT05069649). Statistical analysis and current expenses for the processing of article were provided by ООО «NPF «Materia Medica Holding».

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал
 ИЛУ – информационный листок
 ИФН-γ – интерферон γ
 ИЦ – исследовательский центр
 НЯ – нежелательное явление
 ОР – относительный риск
 ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОТ-ПЦР – полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией
 ОШ – отношение шансов
 РКИ – рандомизированное клиническое исследование
 СНЯ – серьезное нежелательное явление
 ТО – технологически обработанный
 ФИС – форма информированного согласия
 СМН – критерий Кохрана–Мантеля–Хензеля

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 16 (18.08.2022). Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_347896/ Ссылка активна на 15.10.2022 [Ministry of Health of the Russian Federation. Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)", version 16 (18.08.2022). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V12.pdf. Accessed: 15.10.2022 (in Russian)].
- Медуницын Н.В. Проблемы коррекции иммунитета при вакцинации. *Иммунология*. 2017;38(3):148-54 [Medunitsyn NV. The problem of correction of immunity in vaccination center of expertise of medical application. *Immunologiya*. 2017;38(3):148-54 (in Russian)]. DOI:10.18821/0206-4952-2017-38-3-148-154
- Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021;397(10275):671-81. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00234-8
- Külper-Schiek W, Piechotta V, Pilic A, et al. Facing the Omicron variant-how well do vaccines protect against mild and severe COVID-19? Third interim analysis of a living systematic review. *Front Immunol*. 2022;13:940562. DOI:10.3389/fimmu.2022.940562
- Brüssow H. COVID-19: vaccination problems. *Environ Microbiol*. 2021;23(6):2878-90. DOI:10.1111/1462-2920.15549
- Weekly epidemiological update on COVID-19 – 26 October 2022. Edition 115. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---26-october-2022>. Accessed: 03.11.2022.
- Han X, Xu P, Ye Q. Analysis of COVID-19 vaccines: Types, thoughts, and application. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(9):e23937. DOI:10.1002/jcla.23937
- Epstein O. The Spatial Homeostasis Hypothesis. *Symmetry*. 2018;10:103. DOI:10.3390/sym10040103
- Tarasov SA, Gorbunov EA, Don ES, et al. Insights into the Mechanism of Action of Highly Diluted Biologics. *J Immunol*. 2020;205(5):1345-54. DOI:10.4049/jimmunol.2000098
- Woods KN. New insights into the microscopic interactions associated with the physical mechanism of action of highly diluted biologics. *Sci Rep*. 2021;11(1):13774. DOI:10.1038/s41598-021-93326-1
- Penkov N, Penkova N. Analysis of Emission Infrared Spectra of Protein Solutions in Low Concentrations. *Front Phys*. 2020;8:624779. DOI:10.3389/fphy.2020.624779
- Lobyshev VI. Evolution of High-Frequency Conductivity of Pure Water Samples Subjected to Mechanical Action: Effect of a Hypomagnetic Field. *Physics of Wave Phenomena*. 2021;29:98-101. DOI:10.3103/S1541308X21020084
- Gudkov SV, Penkov NV, Baimler IV, et al. Effect of Mechanical Shaking on the Physicochemical Properties of Aqueous Solutions. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8033. DOI:10.3390/ijms21218033
- Емельянова А.Г., Тарасов С.А., Морозов С.Г. Противовоспалительное действие релиз-активных антител к интерферону-гамма, CD4-рецептору и гистамину при респираторно-синцитиальной вирусной инфекции. *Патогенез*. 2019;17(1):85-9 [Emelianova AG, Tarasov SA, Morozov SG. Anti-inflammatory activity of released-active antibodies to interferon-gamma, CD4-receptor, and histamine against respiratory-syncytial viral infection]. *Patogenez*. 2019;17(1):85-9 (in Russian)].
- Emelyanova AG, Grechenko VV, Petrova NV, et al. Effects of Release-Active Antibodies to CD4 Receptor on the Level of Ick-Kinase in Cultured Mononuclear Cells from Human Peripheral Blood. *Bull Exp Biol Med*. 2017;162(3):323-6. DOI:10.1007/s10517-017-3606-4
- Емельянова А.Г. Иммунотропные эффекты комплексного препарата на основе антител к ИФН-гамма, CD4-рецептору и гистамину при респираторных инфекциях, вызываемых РНК-содержащими вирусами: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск, 2021 [Emel'anova AG. Immunotropnye efekty kompleksnogo preparata na osnove antitel k IFN-gamma, CD4-retseptoru i gistaminu pri respiratornykh infektsiiakh, vyzyvaemykh RNK-soderzhashchimi virusami: autoref. dis. ... cand. biol. nauk. Tomsk, 2021 (in Russian)].
- Горелов А.В., Геппе Н.А., Блохин Б.М., и др. Влияние иммуномодулирующей терапии на течение острых респираторных инфекций вирусной этиологии: метаанализ клинических исследований эффективности и безопасности препарата Эргоферон® в лечении гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. *Вопросы практической педиатрии*. 2021;16(4):83-97 [Gorelov AV, Geppe NA, Blokhin BM, et al. Impact of immunomodulation therapy on the course of acute viral respiratory infections: a meta-analysis of clinical trials assessing the efficacy and safety of Ergoferon in the treatment of influenza and other acute respiratory viral infections. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2021;16(4):83-97 (in Russian)]. DOI:10.20953/1817-7646-2021-4-83-97
- База данных клинических исследований национальной медицинской библиотеки США. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05069649?term=Ergoferon&draw=2&rank=2>. Ссылка активна на 15.10.2022 [Database of clinical trials of National library of medicine. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05069649?term=Ergoferon&draw=2&rank=2>. Accessed: 15.10.2020].
- Bonifacius A, Tischer-Zimmermann S, Dragon AC, et al. COVID-19 immune signatures reveal stable antiviral T cell function despite declining humoral responses. *Immunity*. 2021;54(2):340-54.e6. DOI:10.1016/j.immuni.2021.01.008
- Burton AR, Maini MK. Human antiviral B cell responses: Emerging lessons from hepatitis B and COVID-19. *Immunol Rev*. 2021;299(1):108-17. DOI:10.1111/imr.12953
- Калужин О.В., Андропова Т.М., Караулов А.В. БЦЖ, мурамилпептиды, тренированный иммунитет (часть II): низкомолекулярная альтернатива многокомпонентным бактериальным иммуностимуляторам для профилактики респираторных инфекций в условиях пандемии COVID-19. *Терапевтический архив*. 2021;93(1):108-13 [Kalyuzhin OV, Andronova TM, Karaulov AV. BCG, muramylpeptides, trained immunity (part II): a low molecular weight alternative to multicomponent bacterial immunostimulants for prevention of respiratory infections during a pandemic. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(1):108-13 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.01.200554

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.11.2022

