



Применение ХС221G1 в лечении гриппа и ОРВИ у взрослых: новый подход – управление вирус-индуцированным воспалением. Результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового клинического исследования

А. Г. Малявин¹, М. И. Багаева^{2✉}, О. В. Калюжин³

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

²АО «Валента Фарм», Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценка эффективности и безопасности препарата Атериксен® (ХС221G1, 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион) в лечении неосложненных форм гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у взрослых.

Материалы и методы. В клиническое исследование III фазы включили 260 человек в возрасте 18–65 лет с легкими и среднетяжелыми формами гриппа или других ОРВИ. Пациентов рандомизировали в 2 группы: в 1-й группе ($n=130$) пациентам назначали препарат Атериксен® в таблетках по 100 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней; во 2-й ($n=130$) – плацебо, соответствующее препарату, в том же режиме. Первичной конечной точкой оценки эффективности являлось время в часах с момента первого приема препарата до клинического улучшения. Основной анализ эффективности проводили в популяции пациентов с подтвержденным с помощью полимеразной цепной реакции гриппом или ОРВИ, завершивших исследование по протоколу (per protocol infected – PPI). Дополнительно эффективность оценивали в популяциях ИТТ (intention-to-treat) и РР (per protocol), включавших пациентов как с выявленным, так и невыявленным возбудителем. Популяция для анализа безопасности включала всех пациентов, подвергшихся как минимум однократному воздействию исследуемого препарата или плацебо.

Результаты. Выявили статистически значимое превосходство препарата Атериксен® над плацебо по первичной конечной точке как при основном, так и при дополнительном анализе во всех исследуемых популяциях: клиническое улучшение в группе исследуемого лекарственного средства наступало на 24 ч быстрее по сравнению с группой плацебо. Оценка эффективности по вторичным конечным точкам подтвердила превосходство препарата Атериксен® над плацебо в отношении купирования катаральных симптомов и симптомов интоксикации. Продемонстрирован благоприятный профиль безопасности препарата.

Заключение. Атериксен® является эффективным и безопасным средством лечения гриппа и других ОРВИ у взрослых.

Ключевые слова: ОРВИ, грипп, респираторные вирусы, Атериксен®, ХС221G1

Для цитирования: Малявин А. Г., Багаева М. И., Калюжин О. В. Применение ХС221G1 в лечении гриппа и ОРВИ у взрослых: новый подход – управление вирус-индуцированным воспалением. Результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового клинического исследования. Терапевтический архив. 2023;95(12):1165–1171. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202554

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают лидирующее место в группе инфекционных заболеваний человека. Количество ежегодно болеющих ОРВИ и гриппом в России достигает порядка 30 млн человек, а ежегодный суммарный экономический ущерб оценивается в 40 млрд руб., что составляет почти 80% ущерба от всех инфекционных болезней [1].

Наиболее значимым с точки зрения эпидемиологии, клиники и тяжести осложнений является грипп. Ежегодно в мире эпидемии гриппа приводят к 3–5 млн случаев тяжелых форм заболевания и являются причиной 250–500 тыс. случаев смерти. В ряде случаев летальные исходы связаны

с гипервоспалительным ответом и развитием таких жизнеугрожающих состояний, как пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, коагулопатия. Кроме того, необходимо учитывать показатель «дополнительной» смертности, где лидирующее место занимают заболевания органов кровообращения (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь и пр.), органов дыхания (хронический бронхит, бронхиальная астма, эмфизема и пр.) и их сочетание (870 случаев на 100 тыс. населения) [2]. Патогенез этих заболеваний сопровождается хроническим воспалением, и гипервоспалительный ответ на фоне ОРВИ у данных пациентов значительно увеличивает риск неблагоприятного исхода.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Багаева Мадина Ибрагимовна** – федеральный мед. советник АО «Валента Фарм». E-mail: madina.bagaeva@valentapharm.com; ORCID: 0000-0002-4577-1832

Малявин Андрей Георгиевич – д-р мед. наук, проф. каф. фтизиатрии и пульмонологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». E-mail: maliavin@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6128-5914

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

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

Andrey G. Malyavin. E-mail: maliavin@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6128-5914

Oleg V. Kalyuzhin. E-mail: kalyuzhin@list.ru; ORCID: 0000-0003-3628-2436

Application of HS221GI in treatment of influenza and ARVI in adults: a new approach – managing virus-induced inflammation. Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical trial

Andrey G. Malyavin¹, Madina I. Bagaeva^{2✉}, Oleg V. Kalyuzhin³

¹Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

²Valenta Pharm Pharmaceutical Company JSC, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. Evaluation of the efficacy and safety of the drug Aterixen® (XC221GI, 1-[2-(1-methylimidazole-4-yl)-ethyl]perhydroazine-2,6-dione), in the treatment of uncomplicated forms of influenza and other ARVI in adults.

Materials and methods. The phase III clinical trial enrolled 260 people aged 18–65 years with mild and moderate forms of influenza or other ARVI. Patients were randomly assigned to two groups: in group 1 ($n=130$), patients were prescribed the drug Aterixen® in tablets of 100 mg 2 times a day for 5 days; in group 2 ($n=130$) – a placebo corresponding to the drug, in the same regimen. The primary endpoint of the efficacy assessment was the time in hours from the first administration of the drug to clinical improvement. The main efficacy analysis was performed in a population of patients with PCR-confirmed influenza or ARVI who completed the study according to the protocol (per protocol infected). Additionally, efficacy was evaluated in ITT and PP populations, including patients with both identified and undetected pathogen. The population for safety analysis included all patients, without exception, who were exposed to at least one exposure to the study drug or placebo.

Results. A statistically significant superiority of the drug Aterixen® over placebo in primary endpoint was revealed in both the main and additional analysis in all studied populations: clinical improvement in the group of the studied drug occurred 24 hours faster compared with the placebo group. The evaluation of the effectiveness of secondary endpoints confirmed the superiority of the drug Aterixen® over placebo in terms of relief of catarrhal symptoms and symptoms of intoxication. A favorable safety profile of the drug has been demonstrated.

Conclusion. The drug has demonstrated a favorable safety profile for use in outpatient practice. Aterixen® is an effective and safe treatment for influenza and other ARVI in adults.

Keywords: ARVI, acute respiratory infections, influenza, respiratory viruses, Aterixen®, XC221GI

For citation: Malyavin AG, Bagaeva MI, Kalyuzhin OV. Application of HS221GI in treatment of influenza and ARVI in adults: a new approach – managing virus-induced inflammation. Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(12): 1165–1171. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202554

Эпидемиологический сезон 2022–2023 гг. («тридемия», или «мультидемия») характеризовался одновременной активной циркуляцией возбудителей сезонных ОРВИ, в том числе гриппа, и новых вариантов SARS-CoV-2, обладающих высокой заразностью. Осенью и в начале зимы сезона 2023–2024 гг. это во многом повторяется. В таких условиях высока вероятность сочетанных инфекций, которые имеют более тяжелое или атипичное течение. Особенно опасна эта ситуация для пациентов групп высокого риска (дети до 5 лет, пожилые люди, пациенты с хроническими заболеваниями и др.).

Учитывая вышеперечисленные обстоятельства, актуализируется поиск новых лечебных технологий, обладающих способностью управлять вирус-индуцированным воспалением (ВИВ), контролировать уровень репродукции широкого спектра респираторных вирусов и предупреждать развитие гипervоспалительного ответа.

Одним из перспективных в этом направлении препаратов является Атериксен® (1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион, АО «Валента Фарм», Россия) – противовоспалительное средство с активностью в отношении вирусов.

Разработка лекарственного средства заняла более 10 лет. За этот период создана многоуровневая экспериментальная доказательная база, подтверждающая эффективность препарата в отношении целого ряда вирусных инфекций (гриппа, респираторно-синцитиальной, коронавирусной, риновирусной, аденовирусной и др.), а также раскрывающая механизм действия препарата на молекулярном и клеточном уровнях [3]. Установлено, что Атериксен® снижает выработку провоспалительных цитокинов и хемокинов, ассоциированных с развитием вирусного воспаления в дыхательных путях. Так, на модели респираторно-синцитиальной вирусной инфекции (РСВИ)

in vitro препарат подавлял выработку интерлейкина-6 на 55–85%, а интерлейкина-8 – на 40%. При этом Атериксен® не влиял на продукцию данных медиаторов неинфицированными клетками, а значит, не приводил к избыточному подавлению функций иммунной системы [4].

Активность препарата в отношении ВИВ связана с управлением рН-зависимыми этапами жизненного цикла ряда респираторных вирусов, которые проходят в условиях высокой концентрации ионов водорода, наблюдаемых внутри структур эндосомально-лизосомальной системы клеток организма человека. Атериксен® способен блокировать внутриклеточную распаковку генетического материала вируса и его выход в цитоплазму для последующего образования новых вирусных частиц. Таким образом, препаратом контролируется ключевая мишень клеток организма человека, эксплуатируемая респираторными вирусами в ходе реализации их жизненного цикла, сопровождающегося цитопатическим действием с исходом в ВИВ. Данная особенность механизма действия препарата Атериксен® отражает инновационную стратегию управления инфекционным процессом на уровне мишеней клеток хозяина (host response strategy), не сопряженную с рисками запуска эволюционных процессов резистентности, характерными для препаратов, воздействующих на мишени вируса, и поэтому представляет значительный интерес для эмпирического применения в клинической практике [5–7].

В рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях доказана эффективность препарата Атериксен® в лечении COVID-19 легкого и средне-тяжелого течения. В частности, установлена способность препарата статистически значимо снижать вероятность перехода заболевания к более тяжелому течению и сокращать время до клинического улучшения на фоне благоприятного профиля безопасности и переносимости [8, 9].

По результатам двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого сравнительного многоцентрового клинического исследования II фазы у пациентов с ОРВИ и гриппом (идентификатор clinicaltrials.gov NCT05030324) выявлено превосходство препарата в дозе 200 мг/сут, которое выражалось в более быстром достижении клинического выздоровления (время от первого приема препарата до купирования всех симптомов) по сравнению с группами Атериксен® 100 мг/сут и плацебо.

Цель клинического исследования III фазы – оценка эффективности и безопасности препарата Атериксен® в лечении неосложненных форм гриппа и других ОРВИ у взрослых.

Материалы и методы

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое сравнительное многоцентровое клиническое исследование III фазы (идентификатор clinicaltrials.gov NCT05544916) проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, трехсторонним соглашением по Надлежащей клинической практике и регламентируется действующим законодательством Евразийского экономического союза и Российской Федерации.

В исследование включали пациентов обоего пола с легкими и среднетяжелыми формами гриппа или других ОРВИ, отвечающих следующим критериям: возраст 18–65 лет; повышение температуры тела от 38,0 до 39,5°C без приема жаропонижающих средств в течение последних 8 ч; как минимум одно из респираторных проявлений гриппа или других ОРВИ (кашель, насморк / заложенность носа, боль в горле) выраженностью не менее 2 баллов по четырехбалльной шкале выраженности симптомов; как минимум одно из системных проявлений гриппа или других ОРВИ (головная боль, боли в мышцах, озноб/потливость, усталость) с выраженностью не менее 2 баллов по четырехбалльной шкале выраженности симптомов; длительность заболевания от манифестации симптомов до приема первой дозы препарата не более 48 ч; отсутствие показаний к госпитализации на момент включения в исследование.

К критериям невключения относились: гиперчувствительность к исследуемому препарату; дефицит лактазы; непереносимость лактозы; глюкозо-галактозная мальабсорбция; непереносимость галактозы; установленный или вероятный в настоящий момент диагноз COVID-19; осложненное течение гриппа или других ОРВИ; симптомы пневмонии и возможного острого респираторного дистресс-синдрома; любые заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, печени, желудочно-кишечного тракта, эндокринной и нервной систем; тяжелые декомпенсированные хронические (включая хроническую болезнь почек и хронические заболевания печени) или острые заболевания, а также любые другие состояния/заболевания, которые, по мнению исследователя, могут привести к тому, что участие в исследовании для пациента будет небезопасным; наличие онкологических заболеваний, ВИЧ-инфекции, туберкулеза, в том числе и в анамнезе; беременность и кормление грудью; невозможность отмены на период исследования других лекарственных препаратов, способных повлиять на результат настоящего исследования; проведение любой вакцинации в течение 90 дней до включения в исследование; участие в любом другом клиническом исследовании в течение 90 дней до начала периода скрининга. Все пациенты, включенные в работу и давшие добровольное информированное согласие на

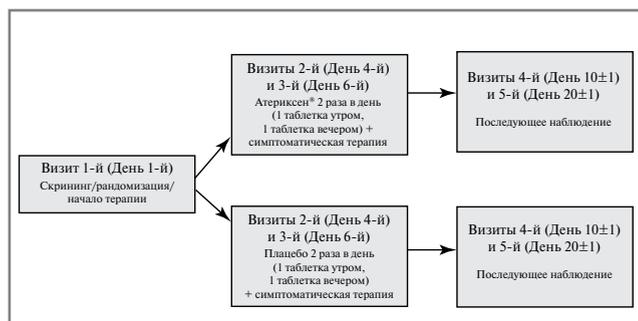


Рис. 1. Графическая схема исследования.

Fig. 1. Graphic schedule of the study.

участие в исследовании, рандомизированы в соотношении 1:1 в две группы: в группе Атериксен® ($n=130$) пациентам назначали препарат Атериксен® в таблетках по 100 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней; в группе плацебо ($n=130$) – плацебо, соответствующее препарату, в том же режиме.

Пациенты также принимали стандартную симптоматическую терапию гриппа и других ОРВИ с учетом актуальных клинических рекомендаций. Разрешались закапывание/промывание носа изотоническим солевым раствором, полоскание горла изотоническим солевым раствором, отварами трав, отхаркивающие препараты на основе первоцвета и подорожника. При выраженной заложенности носа или насморке разрешено применение антиконгестантов, при повышении температуры тела более 38,5°C – применение антипиретиков (ибупрофена или парацетамола). В случае применения вышеуказанных средств выраженность симптомов (кашля, заложенности носа / насморка и лихорадки) оценивали не ранее чем через 4 ч после применения препарата.

Действовали ограничения на применение любых противовирусных препаратов, кроме исследуемого; интерферонов и индукторов интерферона, препаратов, обладающих иммуномодулирующим действием; системных и местных антибактериальных и антисептических препаратов; системных глюкокортикостероидов и других иммунодепрессантов; противокашлевых, муколитических и отхаркивающих препаратов (кроме указанных выше); жаропонижающих средств (при температуре тела ниже 38,5°C и состояниях, требующими неотложного применения жаропонижающих средств) и вакцин.

Исследование состояло из трех периодов: периода скрининга (день 1-й), периода лечения (дни с 1 по 5-й) и периода последующего наблюдения (14±1 день). Общая продолжительность исследования составляла 21 день (рис. 1).

Все пациенты обязывались 2 раза в сутки (до очередного применения симптоматических средств) на протяжении 10 дней оценивать и фиксировать в дневнике выраженность всех симптомов (кроме лихорадки) по четырехбалльной шкале, где:

- 0 баллов – симптом отсутствует;
- 1 балл – минимальная выраженность симптома;
- 2 балла – умеренная выраженность симптома;
- 3 балла – максимальная выраженность симптома.

Пациенты оценивали заложенность носа / насморк, боль в горле, кашель, боль в мышцах, головную боль, усталость, озноб/потливость.

Первичной конечной точкой (ПКТ) оценки эффективности являлось время в часах с момента первого приема препарата до клинического улучшения. Под клиническим улучшением понимали купирование всех следующих

симптомов при условии сохранения достигнутого уровня по каждому из них не менее 24 ч: лихорадка (температура тела в течение суток ниже 37,0 °С без применения жаропонижающих препаратов), заложенности носа / насморка, боли в горле, кашля, боли в мышцах, головной боли, усталости, озноба/потливости (днем исчезновения данных симптомов считался первый день, когда пациент оценивал их выраженность в течение суток в 0–1 балл).

В рамках анализа сформулирована статистическая гипотеза превосходства изучаемого препарата над плацебо: H_0 (нулевая гипотеза): $HR \leq 1$ (альтернативная гипотеза): $HR > 1$, где HR – отношение рисков (hazard ratio) для времени достижения ПКТ в группе Атериксен® по сравнению с группой плацебо.

В качестве вторичных конечных точек (ВКТ) эффективности приняты время до купирования отдельных симптомов (лихорадка, заложенности носа / насморка, боли в горле, кашля, боли в мышцах, головной боли, усталости, озноба/потливости) и доля пациентов, у которых зарегистрировано достижение данного события к 4 и 6-у дням от начала лечения; частота развития осложнений гриппа или других ОРВИ (синусит, отит, бронхит, пневмония); время до элиминации вирусов по результатам качественной полимеразной цепной реакции – ПЦР (время до получения первого отрицательного результата ПЦР); потребность в парацетамоле или ибупрофене (суммарная суточная доза в дни 1–10 исследования).

Для оценки безопасности оценивали частоту развития нежелательных явлений (НЯ), их тяжесть и связь с исследуемым препаратом.

Расчет размера выборки проведен при помощи программного обеспечения SAS версии 9.4. По результатам расчетов в анализ первичного параметра эффективности планировали включить 132 пациента, по 66 пациентов в группе.

Для статистического анализа использовали валидированное статистическое программное обеспечение IBM SPSS 28, а также Julia v1,8+ (CSV 0,10+, DataFrames 1,5+, ODMXMLTools 0,6+, MetidaFreq 0,1+).

Для проведения анализа ПКТ использовали метод пропорциональных рисков Кокса с расчетом HR и 95% доверительных интервалов (ДИ). Рассчитаны медианы до наступления клинического улучшения в соответствии с вышеописанными критериями. Для сравнения групп использовали логранговый критерий (критерий Кокса–Мантеля).

Для доказательства превосходства препарата Атериксен® над плацебо необходимо, чтобы нижняя граница двустороннего 95% ДИ для HR превышала 1, а двустороннее значение p составляло менее 0,05 (что соответствует

запланированному для расчета объема выборки одностроннему значению p менее 0,025).

Сравнение групп по ВКТ, представленным в виде дихотомических показателей, проводили с помощью критерия Фишера–Фримена–Хальтона или критерия χ^2 (хи-квадрат), для представленных количественными показателями – однофакторного дисперсионного анализа либо критерия Манна–Уитни.

Основной анализ эффективности проводили в популяции пациентов, завершивших исследование по протоколу с подтвержденной методом ПЦР вирусной инфекцией (гриппа или других ОРВИ) – per protocol infected – PPI. Дополнительно первичные и вторичные конечные точки эффективности проанализированы в популяции всех рандомизированных пациентов (intention-to-treat – ITT) и в популяции пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом (per protocol – PP). Популяция для анализа безопасности (safety) включала всех пациентов, подвергшихся как минимум однократно воздействию исследуемого препарата или плацебо.

Результаты

В исследование включен 271 пациент, 260 из них рандомизированы, завершили исследование в соответствии с протоколом 233 человека (популяция PP). У выбывших пациентов зафиксированы значимые отклонения от протокола, связанные главным образом с поздним получением результатов обнаружения SARS-CoV-2. В популяцию пациентов PPI вошли 104 человека. Основные выявленные возбудители: риновирус – 52%, вирус гриппа А (H1N1) – 31,7%, вирус гриппа В – 5,7%, метапневмовирус – 5,7%.

Исследуемые группы не различались между собой по демографическим и антропометрическим данным, а также по базовому состоянию пациентов на скрининге. Средний возраст пациентов в группах составил $38,8 \pm 11,1$ года.

При оценке ПКТ выявлены статистически значимые различия по времени достижения клинического улучшения между группами Атериксен® и плацебо во всех исследуемых популяциях: в популяции PPI при анализе с помощью регрессии Кокса 95% ДИ для HR составил 1,113–2,474 ($p=0,013$); в популяции PP – 1,119–1,898 ($p=0,005$); в популяции ITT – 1,08–1,778 ($p=0,01$). Таким образом, и в основном, и в дополнительном анализе во всех исследуемых популяциях доказана гипотеза превосходства изучаемого препарата над плацебо.

При этом медиана времени достижения события в основной популяции (PPI) составила 96,0 ч (ДИ 95% 82,935–109,065) для группы Атериксен® и 120,0 (ДИ 95% 96,260–143,740) для группы плацебо (табл. 1).

Таблица 1. Средние значения и медианы времени (ч) достижения клинического улучшения с момента первого приема препарата (ПКТ) в популяции пациентов с лабораторно подтвержденным гриппом или другой ОРВИ, PPI

Table 1. Mean and median time (h) to clinical improvement from the first dose (primary endpoint [PE]) in the population of patients with laboratory-confirmed influenza or other ARVI, PPI (per protocol infected)

Группа	Среднее				Медиана			
	оценка	стандартная ошибка	95% ДИ		оценка	стандартная ошибка	95% ДИ	
			нижняя граница	верхняя граница			нижняя граница	верхняя граница
Атериксен®	101,778	5,529	90,942	112,614	96,000	6,666	82,935	109,065
Плацебо	128,160	7,373	113,709	142,611	120,000	12,112	96,260	143,740
Все	114,462	4,721	105,209	123,714	96,000	7,417	81,463	110,537

Таблица 2. Средние значения и медианы времени (ч) снижения температуры тела в течение суток ниже 37,0°C без применения жаропонижающих препаратов от момента первого приема препарата (ВКТ) в популяции пациентов с лабораторно подтвержденным гриппом или другой ОРВИ, РПИ

Table 2. Mean and median time (h) of fever decrease during the day below 37.0°C without the use of antipyretic drugs from the first dose of the drug (secondary endpoints [SE]) in the population of patients with laboratory-confirmed influenza or other ARVI, PPI (per protocol infected)

Группа	Среднее				Медиана			
	оценка	стандартная ошибка	95% ДИ		оценка	стандартная ошибка	95% ДИ	
			нижняя граница	верхняя граница			нижняя граница	верхняя граница
Атериксен®	97,333	4,890	87,748	106,919	96,000	6,551	83,160	108,840
Плацебо	117,600	6,934	104,010	131,190	120,000	11,877	96,721	143,279
Все	107,077	4,287	98,674	115,480	96,000	6,961	82,357	109,643

В отношении ВКТ также получены значимые результаты, подтверждающие эффективность препарата. Выявлены различия между группами Атериксен® и плацебо по показателю времени до купирования лихорадки (количество часов от первого приема препарата до снижения температуры тела в течение суток ниже 37,0°C без применения жаропонижающих препаратов): при анализе с помощью регрессии Кокса 95% ДИ для HR составил 1,055–2,392 ($p=0,027$). Медиана времени по данному показателю составила 96,0 ч для группы Атериксен® и 120,0 ч для группы плацебо (табл. 2). Различия также выявлены в популяциях РР и ИТТ.

Установлены статистически значимые различия между группами по доле пациентов, у которых зарегистрировали купирование заложенности носа / насморка к дню 6-у (точный критерий Фишера; $p=0,002$): симптом купировался у 54 (56,3%) пациентов в группе Атериксен® и у 42 (43,8%) пациентов в группе плацебо. Результаты по этому параметру также подтверждаются в РР и ИТТ популяциях.

Выявлены различия во времени достижения купирования головной боли (количество часов от первого приема препарата до момента, когда пациент оценивает выраженность данного симптома в течение суток в 0–1 балл): при анализе с помощью регрессии Кокса 95% ДИ для HR составил 1,004–2,224 ($p=0,048$). Медиана времени по данному симптому составила 24 ч в группе препарата Атериксен® в сравнении с 48 ч в группе плацебо. Зарегистрированы статистически значимые различия между группами по доле пациентов с купированием симптома «головная боль» к дню 4-у ($p=0,050$): симптом купировался у 54 (54%) пациентов в группе Атериксен® и у 46 (46%) – в группе плацебо. Данные различия подтверждаются в популяциях РР и ИТТ.

Время до элиминации вирусов по результатам качественной ПЦР составило 120 ч. Осложнений гриппа или других ОРВИ не наблюдали. Статистически значимых межгрупповых различий в суммарной суточной дозе парацетамола или ибупрофена не выявлено.

При оценке безопасности по данным анализа жизненно важных показателей не выявили каких-либо значимых различий между группами за исключением значений температуры тела, которая более значимо снижалась в группе Атериксен®, $p=0,001$ (рис. 2). Не выявлено каких-либо статистически значимых различий в динамике лабораторных показателей биохимического (глюкоза, общий белок, общий холестерин, триглицериды, общий билирубин, креатинин, мочевины, креатинфосфокиназа, щелочная фосфатаза,

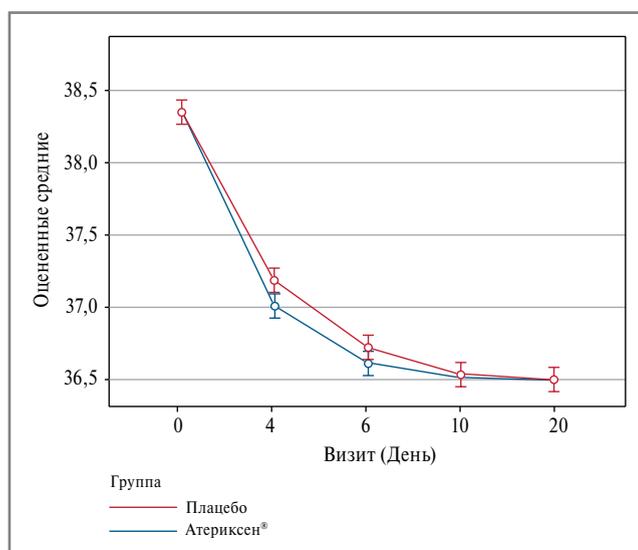


Рис. 2. Динамика температуры тела (°C) у пациентов с гриппом или другими ОРВИ в группах Атериксен® и плацебо (средние ± стандартная ошибка).

Fig. 2. Change of body temperature (°C) in patients with influenza or other acute respiratory viral infections in the Aterixen® and placebo groups (mean ± standard error).

аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза) и общего (гемоглобин, гематокрит, эритроциты, скорость оседания эритроцитов, тромбоциты, лейкоциты, общие нейтрофилы, палочкоядерные нейтрофилы, сегментоядерные нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, моноциты, лимфоциты) анализов крови, а также общего анализа мочи (удельный вес, pH, цвет, прозрачность, белок, глюкоза, эритроциты, лейкоциты, эпителиоциты, цилиндры, слизь, бактерии).

В ходе исследования зарегистрировали 230 НЯ у 112 пациентов: 103 НЯ в группе препарата Атериксен® и 127 – в группе плацебо. Выявленные НЯ имели легкую (89,1%) и среднюю (10,9%) степени тяжести, не требовали госпитализации, не приводили к отмене лекарственного препарата и исключению пациента из исследования. При этом связь с приемом препарата в основном классифицирована как неопределенная и сомнительная.

Основными НЯ являлись: усталость – 19,1%, положительный результат исследования на коронавирусу

SARS-CoV-2 – 13,0%, головная боль – 10,4%, кашель – 9,1%, миалгия – 8,3%, боль в ротоглотке – 7,8%, озноб – 6,1%, тошнота – 5,7%.

При анализе НЯ выявлены статистически значимые различия между группами в категории «нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения»: 12 (30,8%) случаев в группе Атериксен® и 27 (69,2%) случаев в группе плацебо ($p=0,014$). НЯ представлены кашлем, заложенностью носа / насморком и орофарингеальной болью и являлись признаками основного заболевания. Следовательно, можно отметить, что в группе препарата Атериксен® значимо быстрее устранялись катаральные симптомы.

При сравнительном анализе частоты других НЯ статистически значимых различий не выявлено.

Обсуждение

Полученные результаты демонстрируют математически подтвержденное превосходство препарата Атериксен® как средства лечения ОРВИ и гриппа над плацебо по ПКТ как при основном, так и при дополнительном анализе во всех исследуемых популяциях.

По данным ранее проведенных исследований, препарат Атериксен® обладает, помимо фокусного противовоспалительного действия, еще и противовирусной активностью. Поэтому представляло практический интерес сравнение выявленной клинической эффективности препарата Атериксен® с таковой у противовирусных средств прямого действия. Так, нами установлено, что клиническое улучшение (ПКТ) в группе Атериксен® наступало на 24 ч быстрее по сравнению с группой плацебо. В свою очередь, по данным систематического обзора с метаанализом, препарат прямого противовирусного действия – осельтамивир – сокращал время до облегчения симптомов гриппа только на 16,8 ч (с 7 до 6,3 сут) [10]. Принимая во внимание инновационный механизм действия препарата Атериксен®, достигнутый клинический результат может свидетельствовать о значимой клинической добавленной пользе стратегии управления вирусным воспалением при терапии гриппа и ОРВИ.

Анализ ВКТ также демонстрирует превосходство препарата Атериксен® над плацебо в отношении купирования симптомов интоксикации и катаральных симптомов: время до купирования лихорадки было меньше на 24 ч и наступало на 4-е сутки от начала терапии; разница во времени для купирования симптома «головная боль» также составила 24 ч (24 ч в группе препарата Атериксен® против 48 ч в группе плацебо), оно наступало у большей доли пациентов (к дню 4-у у 54% пациентов в группе Атериксен® и 46% в группе плацебо); купирование симптома «заложенность носа / насморк» к дню 6-у происходило у большей доли пациентов (56,3% пациентов в группе Атериксен® в сравнении с 43,8% в группе плацебо). Умифеновир в исследовании «Арбитр» продемонстрировал сокращение длительности лихорадки на 7,3 ч по сравнению с группой плацебо, головной боли – на 10,5 ч [11]. Анализ эффективности балоксавира марбоксила хотя и демонстрировал значительно более короткое время разрешения лихорадки по сравнению с плацебо, но преимущество было меньше суток и составляло 19,12 ч [12].

Данные по оценке НЯ также свидетельствуют о высокой безопасности и хорошей переносимости препарата Атериксен®.

Принципиальная новизна механизма действия лекарственного средства Атериксен® позволяет классифицировать его как препарат first-in-class. Лизосомотропные

свойства действующего вещества препарата обуславливают избирательность его накопления в лизосомах, а также других эндосомально-лизосомальных структурах с низкими значениями внутрикомпарментного pH и способностью регулировать функцию этих органелл. В частности, благодаря имидазольной химической структуре Атериксен® способен выступать акцептором ионов водорода и таким образом контролировать выход вирусных нуклеопротеинов из эндосом до начала процесса воспроизведения генетического материала вируса. Обсуждаемый механизм действия препарата Атериксен® также позволяет объяснить наличие выраженных противовоспалительных свойств у молекулы по аналогии с известными лекарственными препаратами, обладающими лизосомотропными свойствами [13, 14]. Указанные свойства препарата обеспечивают такие его фармакологические эффекты, как снижение выработки провоспалительных медиаторов, регуляция привлечения нейтрофилов и мононуклеарных клеток в очаг воспаления, а также подавление формирования экссудатов и воспалительных инфильтратов в тканях дыхательных путей [4].

Заключение

На фоне терапии препаратом Атериксен® время от момента первого приема препарата до клинического улучшения на 1 сутки меньше, чем в группе плацебо; на 1 сутки быстрее по сравнению с группой плацебо произошло купирование лихорадки; разрешение симптомов «головная боль», «заложенность носа / насморк» происходило в более короткие сроки и у большей доли пациентов, а также значимо быстрее устранялись катаральные симптомы. Кроме того, отмечались высокая безопасность и хорошая переносимость назначенной терапии.

Таким образом, Атериксен® является эффективным и безопасным средством лечения гриппа и других ОРВИ у взрослых. Данные настоящего и ранее проведенных исследований позволяют рассматривать этот препарат как инструмент новой лечебной технологии управления инфекционным процессом при ОРВИ/гриппе, совместимой с традиционными подходами терапии этой группы заболеваний и обеспечивающей добавленную клиническую пользу в виде эффективного контроля ВИВ.

Авторы выражают **благодарность** медицинским центрам, принявшим участие в исследовании: ООО «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность», г. Санкт-Петербург; ООО «Мейли», г. Санкт-Петербург; ООО «Медицинская клиника», г. Санкт-Петербург; ООО «Энергия здоровья», г. Санкт-Петербург; ГАУЗ «Энгельсская городская клиническая больница №1», г. Энгельс; ЗАО «ЮНИМЕД-С», г. Москва; СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №117», г. Санкт-Петербург.

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 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.

Источник финансирования. Работа финансировалась АО «Валента Фарм» (Россия).

Funding source. The study was funded by Valenta Pharm JSC (Russia).

Соответствие принципам этики. Исследование III фазы (идентификатор clinicaltrials.gov NCT05544916) проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, трехсторонним соглашением по Надлежащей клинической практике и регламентируется действующим законодательством Евразийского экономического союза и Российской Федерации.

Ethics approval. Phase III study (identifier clinicaltrials.gov NCT05544916) was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration of the World Medical Association, of the tripartite agreement on Good Clinical Practice and regulated by the current legislation of the Eurasian Economic Union and the Russian Federation.

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.

Список сокращений

ВИВ – вирус-индуцированное воспаление

ВКТ – вторичная конечная точка

ДИ – доверительный интервал

НЯ – нежелательное явление

ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции

ПКТ – первичная конечная точка

ПЦР – полимеразная цепная реакция

HR (hazard ratio) – отношение рисков

ITT – intention-to-treat

PP – per protocol

PPI – per protocol infected

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых. Клинические рекомендации РФ. 2021. Режим доступа: Рубрикатор КР (minzdrav.gov.ru). Ссылка активна на 11.12.2023 [Ostrye respiratornye virusnye infektsii (ORVI) u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii RF. 2021. Available at: Рубрикатор КР (minzdrav.gov.ru). Accessed: 11.12.2023 (in Russian)].
- Грипп у взрослых. Клинические рекомендации РФ. 2022. Режим доступа: Рубрикатор КР (minzdrav.gov.ru). Ссылка активна на 11.12.2023 [Gripp u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii RF. 2022. Available at: Рубрикатор КР (minzdrav.gov.ru). Accessed: 11.12.2023 (in Russian)].
- Globenko AA, Kuzin GV, Rydlovskaya AV, et al. Curtailing virus-induced inflammation in respiratory infections: emerging strategies for therapeutic interventions. *Front Pharmacol.* 2023;14:1087850. DOI:10.3389/fphar.2023.1087850
- 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. *MIR J.* 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. *MIR J.* 2022;9(1):56-70 (in Russian)]. DOI:10.18527/2500-2236-2022-9-1-56-70
- Singh L, Bajaj S, Gadewar M, et al. Modulation of Host Immune Response Is an Alternative Strategy to Combat SARS-CoV-2 Pathogenesis. *Front Immunol.* 2021;12:660632. DOI:10.3389/fimmu.2021.660632
- Latreille E, Lee WL. Modulation of the Host Response as a Therapeutic Strategy in Severe Lung Infections. *Viruses.* 2023;15(7):1462. DOI:10.3390/v15071462
- Zhou A, Zhang W, Dong X, et al. The battle for autophagy between host and influenza A virus. *Virulence.* 2022;13(1):46-59. DOI:10.1080/21505594.2021.2014680
- Калюжин О.В., Баранова А., Багаева М.И. Стратегия управления вирус-индуцированным воспалением при COVID-19. Результаты многоцентрового адаптивного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования у амбулаторных пациентов. *Инфекционные болезни.* 2023;21(1):26-34 [Kalyuzhin OV, Baranova A, Bagaeva MI. Management strategy for virus-induced inflammation in COVID-19. Results of a multicenter, adaptive, randomized, double-blind, placebo-controlled study in outpatients. *Infectious Diseases.* 2023;21(1):26-34 (in Russian)]. DOI:10.20953/1729-9225-2023-1-26-34
- 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):872-5 [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):872-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.07.201729
- Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(4):CD008965. DOI:10.1002/14651858.CD008965.pub4
- Пшеничная Н.Ю., Булгакова В.А., Львов Н.И., и др. Клиническая эффективность умифеновира при гриппе и ОРВИ (исследование АРБИТР). *Терапевтический архив.* 2019;91(3):56-63 [Pshenichnaya NYu, Bulgakova VA, Lvov NI, et al. Clinical efficacy of umifenovir in influenza and ARVI (study ARBITR). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2019;91(3):56-63 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.03.000127
- Taib V, Ikeoka H, Ma FF, et al. A network meta-analysis of the efficacy and safety of baloxavir marboxil versus neuraminidase inhibitors for the treatment of influenza in otherwise healthy patients. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(8):1355-64. DOI:10.1080/03007995.2019.1584505
- Faraone I, Labanca F, Ponticelli M, et al. Recent Clinical and Preclinical Studies of Hydroxychloroquine on RNA Viruses and Chronic Diseases: A Systematic Review. *Molecules.* 2020;25(22):5318. DOI:10.3390/molecules25225318
- Sukhatme VP, Reiersen AM, Vayttaden SJ, Sukhatme VV. Fluvoxamine: A Review of Its Mechanism of Action and Its Role in COVID-19. *Front Pharmacol.* 2021;12:652688. DOI:10.3389/fphar.2021.652688

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.12.2023



OMNIDOCTOR.RU