

УДК 615.275.4



Постконтактная профилактика COVID-19: результаты двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового клинического исследования по оценке эффективности и безопасности применения препарата РНК двуспиральной натриевой соли

Л.А. Балыкова¹, О.А. Радаева¹, К.Я. Заславская¹, А.В. Таганов², П.А. Белый³,
К.А. Захаров⁴, В.В. Попова^{5,6}, Т.И. Чудиновских⁷, С.В. Теплых⁸, И.В. Балабан⁹,
Р.С. Козлов¹⁰, Н.В. Кириченко¹¹, Е.Н. Симакина¹², К.Н. Корянова¹³, Д.Ю. Пушкар^{3,14}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

⁴ Общество с ограниченной ответственностью «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность» 196143, Россия, г. Санкт-Петербург, пр. Юрия Гагарина, д. 65

⁵ Общество с ограниченной ответственностью «Госпиталь ОрКли» 199178, Россия, г. Санкт-Петербург, Средний проспект В.О., д. 48, пом. 20Н, литера А

⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 610027, Россия, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112

⁸ Общество с ограниченной ответственностью «Профессорская клиника» 614070, Россия, г. Пермь, ул. Дружбы, д. 15А

⁹ Общество с ограниченной ответственностью «Аврора МедФорт» 194156, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Новороссийская, д. 28, к. 2, лит. А, пом. 2-Н

¹⁰ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 214019, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28

¹¹ Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Ивановская клиническая больница» 153025, Россия, г. Иваново, ул. Ермака, д. 52/2

¹² Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая больница № 1» 214006, Россия, г. Смоленск, ул. Фрунзе, д. 40

Для цитирования: Л.А. Балыкова, О.А. Радаева, К.Я. Заславская, А.В. Таганов, П.А. Белый, К.А. Захаров, В.В. Попова, Т.И. Чудиновских, С.В. Теплых, И.В. Балабан, Р.С. Козлов, Н.В. Кириченко, Е.Н. Симакина, К.Н. Корянова, Д.Ю. Пушкар. Постконтактная профилактика COVID-19: результаты двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового клинического исследования по оценке эффективности и безопасности применения препарата РНК двуспиральной натриевой соли. *Фармация и фармакология*. 2023;11(1):72-88. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-1-72-88

© Л.А. Балыкова, О.А. Радаева, К.Я. Заславская, А.В. Таганов, П.А. Белый, К.А. Захаров, В.В. Попова, Т.И. Чудиновских, С.В. Теплых, И.В. Балабан, Р.С. Козлов, Н.В. Кириченко, Е.Н. Симакина, К.Н. Корянова, Д.Ю. Пушкар, 2023

For citation: L.A. Balykova, O.A. Radaeva, K.Ya. Zaslavskaya, A.V. Taganov, P.A. Bely, K.A. Zakharov, V.V. Popova, T.I. Chudinovskikh, S.V. Teplykh, I.V. Balaban, R.S. Kozlov, N.V. Kirichenko, E.N. Simakina, K.N. Koryanova, D.Yu. Pushkar. Post-exposure prophylaxis of COVID-19: results of double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical study evaluation of efficacy and safety of double-stranded sodium salt RNA drug. *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(1):72-88. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-1-72-88

¹³ Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 357532, Россия, г. Пятигорск, пр-т Калинина, д. 11

¹⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы» 127206, Россия, г. Москва, ул. Вучетича, д. 21

E-mail: larisabalykova@yandex.ru

Получена 08.02.2023

После рецензирования 25.02.2023

Принята к печати 20.03.2023

Цель. Оценка эффективности и безопасности применения препарата РНК двуспиральной натриевой соли, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения, в качестве средства постконтактной профилактики COVID-19 в сравнении с плацебо.

Материал и методы. Проведено двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое рандомизированное клиническое исследование III фазы по оценке эффективности и безопасности применения препарата РНК двуспиральной натриевой соли (РАДАМИН®ВИРО), лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения в качестве средства постконтактной профилактики COVID-19. Исследование проведено в 10 исследовательских центрах на территории РФ в период с 31.05.2022 г. по 17.01.2023 г. В исследование включались мужчины и женщины в возрасте ≥ 18 лет, совместно проживающие с лицом с документально подтвержденным диагнозом COVID-19 и не имеющие симптомов, характерных для COVID-19. На этапе рандомизации субъекты распределялись в одну из двух групп: 1 группа ($n=400$) получала исследуемый препарат РАДАМИН®ВИРО по 5 мг (1 флакон) внутримышечно однократно; 2 группа ($n=400$) получала плацебо по 1 флакону внутримышечно однократно. Общая продолжительность исследования для каждого субъекта составляла не более 30 дней.

Результаты. В группе препарата РНК двуспиральной натриевой соли доля субъектов с подтвержденным COVID-19 и наличием как минимум 1 симптома, характерного для COVID-19, к 10–11 сут составила 5,76% (23/399), а в группе плацебо – 11,03% (44/399). Разница в долях между группами исследуемого препарата и плацебо составила 0,0526 (5,26%), 95% доверительный интервал (ДИ) [0,0123; 0,0937]. Более чем у 94% субъектов, которым однократно вводили лекарственный препарат, не наблюдалось заражение COVID-19 с проявлением каких-либо симптомов в течение 11 дней наблюдения. В результате сравнительного анализа было показано, что частота заражения в группе исследуемого препарата была статистически значимо (практически в 2 раза) меньше, чем в группе сравнения, что говорит о высокой эффективности и целесообразности применения препарата РНК двуспиральной натриевой соли в качестве средства постконтактной профилактики COVID-19.

Заключение. Таким образом, была продемонстрирована эффективность и целесообразность применения исследуемого препарата РНК двуспиральной натриевой соли в качестве средства постконтактной профилактики COVID-19 вне зависимости от наличия вакцинации не только в медицинских учреждениях (амбулаториях и стационарах), но и у субъектов, осуществляющих уход и/или контактировавших с больными COVID-19, а также в организациях и на предприятиях при возникновении угрозы массового заражения и наличия соответствующего медицинского персонала.

Ключевые слова: коронавирус; COVID-19; РНК двуспиральной натриевой соли; РАДАМИН®ВИРО; профилактика; индуктор интерферонов

Список сокращений: ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; НЯ – нежелательное явление; СНЯ – серьезные нежелательные явления; АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент 2; ВМР – Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции»; ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция; СЗ – сопутствующие заболевания; МАНК – метод амплификации нуклеиновых кислот; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; MedDRA – медицинский словарь терминов международной медицинской терминологии; ДИ – доверительный интервал; COVID-19 – коронавирусная инфекция; SARS-CoV-2 – коронавирус, возбудитель COVID-19; КИ – клинические исследования; IWRS – модуль рандомизации пациентов; э-ИРК – электронная индивидуальная регистрационная карта; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Post-exposure prophylaxis of COVID-19: results of double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical study evaluation of efficacy and safety of double-stranded sodium salt RNA drug

L.A. Balykova¹, O.A. Radaeva¹, K.Ya. Zaslavskaya¹, A.V. Taganov², P.A. Bely³,
K.A. Zakharov⁴, V.V. Popova^{5,6}, T.I. Chudinovskikh⁷, S.V. Teplykh⁸, I.V. Balaban⁹,
R.S. Kozlov¹⁰, N.V. Kirichenko¹¹, E.N. Simakina¹², K.N. Koryanova¹³, D.Yu. Pushkar^{3,14}

¹ National Research Ogarev Mordovia State University,
68, Bol'shevistskaya Str., Saransk, Republic of Mordovia, Russia, 430005

² Peoples' Friendship University of Russia,

40, Miklukho-Maklay Str., Moscow, Russia, 117198

³ Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov,

Bld. 1, 20, Delegatskaya Str., Moscow, Russia, 127473

⁴ LLC "Eco-Safety" Research & Development Center,

65, Yuri Gagarin Ave., St. Petersburg, Russia, 196143

⁵ LLC OrKli Hospital Company,

A, office 20N, 48, Middle Ave. V.O, St. Petersburg, Russia, 199178

⁶ St. Petersburg State Pediatric Medical University,

2, Litovskaya Str., St. Petersburg, Russia, 194100

⁷ Kirov State Medical University,

112, Karl Marx Str., Kirov, Russia, 610027

⁸ LLC "Professor's Clinic",

15A, Druzhba Str., Perm, Russia, 614070

⁹ LLC Aurora MedFort,

Office 2-N, A, Bld. 2, 28, Novorossiyskaya Str., St. Petersburg, Russia, 194156

¹⁰ Smolensk State Medical University,

28, Krupskaya Str., Smolensk, Russia, 214019

¹¹ Ivanovo Clinical Hospital,

Bld. 2, 52, Ermak Str., Ivanovo, Russia, 153025

¹² Smolensk Clinical Hospital No. 1,

40, Frunze Str., Smolensk, Russia, 214006

¹³ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University,

11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

¹⁴ City Clinical Hospital named after S.I. Spasokukotsky, Moscow City Health Department,

21, Vuchetich Str., Moscow, Russia, 127206

E-mail: larisabalykova@yandex.ru

Received 08 Feb 2023

After peer review 25 Feb 2023

Accepted 20 March 2023

The aim of the study was to evaluate the efficacy and safety of an RNA double-stranded sodium salt drug, a lyophilisate for a solution preparation for an intramuscular and subcutaneous administration, as a means of post-exposure COVID-19 prophylaxis in comparison with placebo.

Material and methods. A double-blind, placebo-controlled, multicenter, randomized phase III clinical trial was conducted to evaluate the efficacy and safety of a double-stranded sodium salt RNA drug (RADAMIN[®]VIRO), a lyophilisate for preparing a solution for intramuscular and subcutaneous administration as a means of post-exposure prophylaxis of COVID-19. The study was conducted in 10 research centers in the Russian Federation from May 31, 2022 to January 17, 2023. The study included men and women aged ≥ 18 years who cohabit with a person with a documented COVID-19 diagnosis and do not have symptoms characteristic of COVID-19. At the randomization stage, the subjects were assigned to one of two groups: group 1 ($n=400$) received a study drug RADAMIN[®]VIRO 5 mg (1 vial) intramuscularly once a day; group 2 ($n=400$) received placebo 1 vial intramuscularly once a day. The total duration of the study for each subject was no more than 30 days.

Results. By day 10–11, in the double-stranded sodium salt RNA drug group, the proportion of the subjects with confirmed COVID-19 and at least 1 symptom characteristic of COVID-19 was 5.76% (23/399), and in the placebo group – 11.03% (44/399). The difference in proportions between the study drug and placebo groups was 0.0526 (5.26%), the 95% confidence interval (CI) for the difference in proportions between the groups was [0.0123;0.0937]. More than 94% of single-dose subjects did not become infected with COVID-19 with any symptoms during the 11 days of the follow-up. As a result of a comparative analysis, it was shown that the infection frequency in the study drug group was statistically significantly (almost twice) less than in the comparison group, which indicates a high efficiency and expediency of using the double-stranded sodium salt RNA drug as a means of the post-exposure COVID-19 prophylaxis.

Conclusion. Thus, regardless of the vaccination availability, the effectiveness and feasibility of using the study double-stranded sodium salt RNA drug as a means of the post-exposure COVID-19 prophylaxis was demonstrated not only in medical institutions (outpatient clinics and hospitals), but also in caregivers and/or the persons in contact with COVID-19 patients. The situation was the same in the organizations and enterprises in case of evolution of a mass infection threat and the availability of appropriate medical personnels.

Keywords: coronavirus; COVID-19; RNA double-stranded sodium salt; RADAMIN[®]VIRO; prophylaxis; interferon inducer

Abbreviations: WHO – World Health Organization; AE – adverse events; SAE – serious adverse events; IG – Interim guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection"; CCs – comorbid conditions; ARI – acute respiratory infection; NAAT – nucleic acid amplification test; NSAIDs – non-steroidal anti-inflammatory drugs; MedDRA – Medical Dictionary for Regulatory Activities; CI – confidence interval; COVID-19 – coronavirus disease; SARS-CoV-2 – coronavirus, the causative agent of COVID-19; CTs – clinical trials, IWRS – Interactive Web Randomization System; eIRC – electronic individual registration card; GFR – glomerular filtration rate.

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 нанесла серьезный урон многим аспектам жизни общества, но в то же время явилась мощным драйвером развития фармацевтической отрасли, в частности, разработки и внедрения в практику эффективных препаратов для лечения и профилактики коронавирусной инфекции. При этом несмотря на то, что в период пандемии ускорилось проведение клинических исследований и упростилась процедура регистрации новых препаратов, проводился тщательный мониторинг безопасности и эффективности применяемых лекарственных средств [1, 2].

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), перешедшая в марте 2020 в масштаб пандемии, характеризовалась высокой контагиозностью, поражением не только легких, но и других органов и систем (пищеварительного тракта, сердечно-сосудистой системы, почек) и летальностью около 2%¹. SARS-CoV-2 – одноцепочечный РНК-вирус, попадая в организм человека связывается с рецептором ACE2 на клеточной мембране, проникает в клетку, размножается с высвобождением новых вирионов из инфицированной клетки, развитием местного и системного воспалительного ответа, с поражением целевых органов [3].

Несмотря на то, что в настоящее время эпидемиологическая ситуация перешла в «управляемый» режим, благодаря мутациям вируса (снижению вирулентности), а также росту коллективного иммунитета, за счет увеличения количества привитых и переболевших COVID-19, риск инфицирования, особенно новыми сублиниями SARS-CoV-2, сохраняется, а поиск новых средств и методов лечения и профилактики новой коронавирусной инфекции является актуальным и в настоящее время [4–6]. Социальное дистанцирование (самоизоляция, закрытие школ, общественных мест и предприятий, отмена массовых мероприятий), а также карантинные меры, ограниченные фиксированием случаев заболевания, изоляцией тяжелых больных в стационаре, в легких случаях – в домашних условиях и отслеживанием контактов², исторически были первыми подходами к профилактике COVID-19, но имели ограниченный эффект [7] и не позволили взять под полный контроль распространение инфекции³.

Наличие «ниш» циркуляции вируса SARS-CoV-2 даже вне пандемических волн среди бессимптомных носителей и/или болеющих в

легкой форме с симптоматикой сезонных ОРВИ [8, 9], объясняло невысокую эффективность мер социальной профилактики и диктовало необходимость иммунизации и других способов предупреждения инфекции [10, 11]. Однако ряд проблем вакцинации от новой коронавирусной инфекции остается нерешенными [12, 13]. Одной из причин этого является высокая контагиозность SARS-CoV-2 – «омикрон» и его субвариантов⁴. Более того, вирус обладает сниженной «узнаваемостью» постинфекционными и поствакцинальными антителами [14].

Часть пациентов (в т.ч. вакцинированных) переносит новую коронавирусную инфекцию бессимптомно или в легкой форме, однако распространение вируса человеком в это время продолжается [15]. Не следует забывать о «суперинфекторах», которые вследствие высокой репликации вируса в полости рта, носоглотке и ротоглотке при дыхании могут выделять большие концентрации вируса во время близкого контакта при чихании и кашле [16, 17].

Кроме того, в семьях всегда есть члены, вовлеченные в непрерывное производство, вынужденные присутствовать на рабочих местах (медики, фармацевты, сотрудники силовых ведомств, аварийных служб, транспорта) и заболевание одного члена семьи ставит под угрозу заражения всех других членов семьи [18]. Поиск способов медикаментозной профилактики, влияющих на сигнальные пути интерферона оказывающих иммуномодулирующее и раннее противовирусное действие после контакта с больными COVID-19, является крайне актуальным и особенно значимым для контроля заболеваемости у контактных лиц в семье, в трудовых коллективах, местах массовых скоплений людей и среди медицинских работников [19].

К мерам неспецифической профилактики, направленным на источник инфекции, относятся ранняя диагностика и активное выявление инфицированных, в том числе бессимптомных, изоляция больных и лиц с подозрением на заболевание, назначение этиотропной терапии [20, 21]. Цитокины – регуляторные пептиды, продуцируемые клетками организма, играют одну из главных ролей в индивидуальной реактивности, связанной с клиническими проявлениями.

Противовирусный ответ, опосредованный интерферонами, имеет прямую взаимосвязь с вирусной нагрузкой, которая зависит от заражающей дозы и степени иммунного контроля репликации [22].

На ранних стадиях заражения применение препаратов на основе РНК двуспиральной натриевой соли может выступить фактором, определяющим контроль репликации вируса и в то же время, сохранить механизм эндогенного контроля содержания интерферонов в организме не выше протективных концентраций [23].

В Российской Федерации зарегистрирован лекарственный препарат на основе натриевой соли

¹ WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://covid19.who.int/>

² European Centre for Disease Prevention and Control. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – seventh update; 2020 March 25. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-seventh-update-Outbreak-of-coronavirus-disease-COVID-19.pdf>

³ Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19». Версия № 17 (от 09.12.2022). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/BMP_COVID-19_V17.pdf

⁴ Weekly epidemiological update on COVID-19 – 26 October 2022. Edition 115. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---26-october-2022>.

двуспиральной РНК (ЛС-000381 от 27.12.2021 года) РАДАМИН®ВИРО, применяемый для лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ, а также в профилактике и лечении других инфекционно-воспалительных заболеваний, в т.ч. вызываемых вирусами простого, генитального, опоясывающего герпеса и хламидиями.

ЦЕЛЬ. Оценить эффективность и безопасность применения препарата РНК двуспиральной натриевой соли в качестве средства постконтактной профилактики COVID-19 в сравнении с плацебо.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эффективность и безопасность применения препарата РНК двуспиральной натриевой соли (лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения), в качестве средства постконтактной профилактики COVID-19, изучалась в рамках двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного многоцентрового сравнительного клинического исследования III фазы (РКИ №263 от 12 апреля 2022 года).

Исследование проводилось с 31.05.2022 по 17.01.2023 года в 10 исследовательских центрах РФ:

1. ООО «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность», г. Санкт-Петербург;
2. ООО «Госпиталь ОрКли», г. Санкт-Петербург;
3. ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Киров;
4. ООО «Профессорская клиника», г. Пермь;
5. ООО «Аврора МедФорт», г. Санкт-Петербург;
6. ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва», г. Саранск;
7. ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск;
8. ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва;
9. ОГБУЗ «Ивановская клиническая больница», г. Иваново;
10. ОГБУЗ «Клиническая больница № 1», г. Смоленск.

Данное исследование проводилось в соответствии с правилами Надлежащей клинической практики международной конференции по гармонизации (ICH GCP), этическими принципами, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (Форталеза, 2013) и требованиями Российского законодательства.

Протокол исследования, брошюра исследователя, информационный листок субъекта с формой информированного согласия на участие в исследовании, были одобрены Советом по этике до начала включения субъектов в исследование (Протокол №307 от 05.04.2022 года). При согласии субъекта на участие в данном исследовании им подписывалась форма информированного согласия.

Рандомизация субъектов исследования по группам

В исследовании прошли процедуры скрининга 804 субъекта, из них было рандомизировано 800 субъектов (4 субъекта не были рандомизированы по причине выявления критериев невключения; Рис. 1).

Рандомизация субъектов осуществлялась посредством интерактивной online системы рандомизации (Interactive Web Randomization System – IWRS), встроенной в электронную индивидуальную регистрационную карту (э-ИПК). Перед началом исследования каждому врачу-исследователю, которому делегирована обязанность переноса данных в э-ИПК, был передан код доступа (комбинация имени пользователя и пароля) к э-ИПК, а также подробные письменные инструкции по работе с э-ИПК, включая процедуру рандомизации. Рандомизация проводилась по следующему алгоритму: каждому субъекту, соответствующему всем критериям включения и не соответствующему ни одному из критериев невключения, посредством системы IWRS присваивался трехзначный рандомизационный номер. Рандомизационный номер субъекта и другие соответствующие данные вносились врачом-исследователем в Журнал скрининга/рандомизации субъектов исследования. Если субъект преждевременно прекращал участие в исследовании, его рандомизационный номер повторно не использовался, и субъект впоследствии уже не мог принять участие в исследовании. Ни врач-исследователь, ни субъект не знали, какую терапию получал субъект.

Дизайн исследования

В исследовании включались мужчины и женщины ($n=800$) в возрасте от 18 до 80 лет, совместно проживающие с лицом с документально подтвержденным диагнозом COVID-19 и имеющие симптомы, характерные для COVID-19, соответствующие критериям включения и не соответствующие критериям невключения. Субъекты прошли процедуру скрининга и были рандомизированы в 2 группы в соотношении 1:1. Выбор препарата для пациентов осуществлялся в соответствии с рандомизационным номером, который присваивался пациентам на момент рандомизации.

В зависимости от рандомизации субъекты исследования получали либо исследуемый препарат РНК двуспиральной натриевой соли, либо плацебо. На этапе рандомизации субъекты распределялись в 1 из 2 групп:

1 группа ($n=400$) получала исследуемый препарат РНК двуспиральной натриевой соли (РАДАМИН®ВИРО, АО «Биохимик», серия 010122) по 5 мг (1 флакон) внутримышечно однократно;

2 группа ($n=400$) получала плацебо (натрия хлорид, АО «Биохимик», Россия, серия 010122) по 1 флакону внутримышечно однократно.

Введение исследуемого препарата/плацебо осуществлялось медицинским персоналом исследовательского центра в верхний наружный

квадрант ягодицы. В исследовании предусмотрено однократное внутримышечное введение препарата РАДАМИН®ВИРО в дозе 5 мг, что обусловлено его лекарственной формой и режимом дозирования, одобренным действующей инструкцией по применению данного препарата для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ⁵. В качестве препарата сравнения использовали плацебо, что позволило получить объективные результаты данного исследования. Участники исследования, у которых был выявлен COVID-19, могли получать стандартную терапию в соответствии с действующими на момент проведения исследования ВМР. Ввиду отсутствия одобренных препаратов для постконтактной профилактики COVID-19, которые возможно было бы использовать в качестве препаратов сравнения, а также во избежание систематической ошибки при сборе/оценке данных в ходе исследования, в качестве препарата сравнения в данном исследовании использовано плацебо.

Клиническое исследование включало в себя следующие этапы (Рис. 2):

- скрининг – не более 24 ч;
- рандомизация – не более 1 сут;
- терапия исследуемым препаратом/плацебо – 1 сут;
- постнаблюдение – 28 сут.

Продолжительность исследования для субъектов составляла не более 30 дней, из которых период терапии исследуемым препаратом/плацебо составлял 1 сут. В случае выявления у субъекта в ходе исследования COVID-19 по результатам анализов РНК SARS-CoV-2 методом амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), на усмотрение врача-исследователя ему могла быть назначена стандартная терапия, представленная в актуальной версии ВМР.

В зависимости от степени тяжести COVID-19, лечение могло осуществляться как на дому, так и в условиях стационара. На Визитах 2 и 3 вне зависимости от наличия/отсутствия симптомов COVID-19 с целью его выявления у субъектов отбирался мазок из носоглотки и/или ротоглотки для определения РНК SARS-CoV-2 методом МАНК.

Кроме того, если до 29 сут после введения исследуемого препарата/плацебо у субъекта исследования возникали симптомы, характерные для COVID-19, ему проводился Визит подтверждения COVID-19. При этом, если симптомы, характерные для COVID-19, появлялись у субъекта после установления диагноза COVID-19 на основании результатов РНК SARS-CoV-2 методом МАНК, Визит подтверждения COVID-19 не проводился.

В случае отсутствия необходимости госпитализации субъекта по причине развития COVID-19, он не исключался из исследования, за ним продолжалось наблюдение. В случае необходимости госпитализации субъекта в ходе исследования – его исключали.

При выявлении у субъекта COVID-19 ему на усмотрение врача-исследователя могли быть

проведены дополнительные процедуры вне рамок Протокола в соответствии с клинической практикой исследовательского центра.

Отбор субъектов для анализа

Первичный и вторичный показатели эффективности анализировались с использованием набора данных участников исследования, отбираемых по принципу соответствия Протоколу, т.е. все пациенты, завершившие исследование в соответствии с Протоколом исследования. Участник исключался из набора данных в случае соответствия критерию исключения. В набор данных оценки безопасности вошли все рандомизированные пациенты, которые подверглись воздействию изучаемого препарата, независимо от степени следования Протоколу в ходе исследования.

В исследовании прошло процедуры скрининга 804 субъекта, из них было рандомизировано 800 субъектов, 4 субъекта не были рандомизированы по причине выявления критериев невключения. В ходе исследования был исключен 1 субъект из группы препарата РНК двуспиральной натриевой соли по причине соответствия критерию исключения №4 «Ошибочное включение субъекта, несоответствующего критериям включения и/или соответствующего критериям невключения», а именно проживание с 2-мя и более лицами с документально подтвержденным COVID-19 на момент скрининга. У одного субъекта группы плацебо наблюдался положительный результат анализа РНК SARS-CoV-2 методом МАНК на скрининге.

Критерии включения

В исследование включались субъекты, отвечающие следующим критериям включения:

1. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет включительно (субъекты) на момент подписания формы информированного согласия.

2. Субъект проживает с лицом с документально подтвержденным COVID-19, соответствующим обоим следующим критериям:

– первый положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением МАНК или антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографического анализа в течение не более 72 ч до рандомизации субъекта, принимавшего участие в данном исследовании;

– наличие как минимум 1 из симптомов, характерных для COVID-19, с появлением симптомов не более чем за 5 сут до рандомизации субъекта, принимавшего участие в данном исследовании.

3. Отрицательный результат на наличие антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографического анализа.

4. Отсутствие симптомов, характерных для COVID-19.

5. Ожидается, что субъект продолжит проживать с лицом с документально подтвержденным COVID-19 на протяжении всего участия в клиническом исследовании, отсутствие необходимости госпитализации лица.

⁵ ГРЛС. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата РАДАМИН®ВИРО. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2e3ad776-6616-4e43-99c1-3133cd95b280

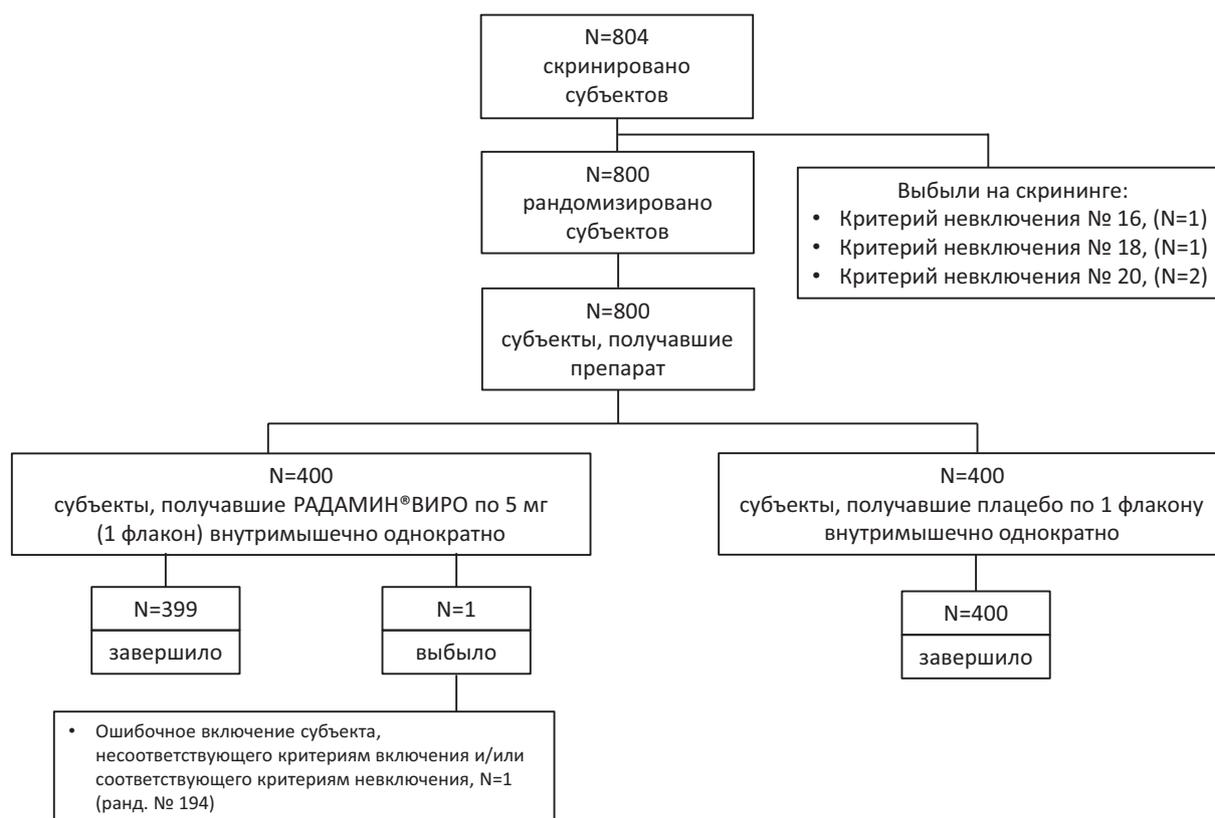


Рисунок 1 – Распределение субъектов по группам

Таблица 1 – Критерии оценки эффективности

№ п/п	Критерий эффективности	Конечная точка
Первичный критерий эффективности		
1.	Частота субъектов с подтвержденным COVID-19 и наличием как минимум 1 симптома, характерного для COVID-19*	Визит 3
Вторичные критерии эффективности		
2.	Частота субъектов с подтвержденным COVID-19 и наличием как минимум 1 симптома, характерного для COVID-19**	Визиты 2, 4, 5
3.	Частота субъектов с подтвержденным COVID-19 и отсутствием симптомов, характерных для COVID-19**	Визиты 2, 3
4.	Частота субъектов с подтвержденным COVID-19 с и без наличия симптомов, характерных для COVID-19**	Визиты 2–5
5.	Время до заражения COVID-19* Под заражением понимался момент появления симптома, характерного для COVID-19, или момент выявления РНК SARS-CoV-2 методом МАНК в зависимости от того, что выявлено ранее.	–
6.	Оценка выраженности симптомов, характерных для COVID-19* Оценка проводилась только для субъектов, у которых в ходе исследования появились симптомы COVID-19 до Визита 3 включительно.	Визиты 2–5
7.	Длительность симптомов, характерных для COVID-19** Оценка проводилась только для субъектов, у которых в ходе исследования появились симптомы COVID-19 до Визита 3 включительно. Оценка представлялась для симптомов, которые завершились до окончания участия субъекта в исследовании.	–
8.	Оценка степени тяжести COVID-19 ** Оценка проводилась только для субъектов, у которых в ходе исследования выявлен COVID-19.	к Визитам 2–5
9.	Частота субъектов, которым потребовалась госпитализация по причине развития COVID-19.	–

Примечание: * – в анализ входят субъекты с отрицательным результатом анализа РНК SARS-CoV-2 методом МАНК, отобранного на скрининге; ** – оценка проводилась как с, так и без учета субъектов, у которых на момент скрининга выявлен положительный анализ РНК SARS-CoV-2 методом МАНК. В оценку включались в том числе субъекты, для которых между визитами проведен визит подтверждения COVID-19 и выявлен положительный результат анализа РНК SARS-CoV-2 методом МАНК.



Рисунок 2 – Дизайн исследования

Примечание: * – визит 1 мог совпадать с Визитом 0. Если Визит 1 и Визит 0 совпадали, то физикальный осмотр, пульсоксиметрия с измерением SpO₂, оценка жизненно важных показателей, регистрация сопутствующей терапии повторно не проводились, оценка критериев включения и невключения проводилась непосредственно перед рандомизацией, а критерии исключения оценивались после применения препарата. Проведение визитов могло осуществляться в исследовательском центре или на дому. При возникновении до 29 дня после введения исследуемого препарата/плацебо у субъекта исследования симптомов, характерных для COVID-19, для такого субъекта при необходимости проводился Визит подтверждения COVID-19. Визит проводился как можно скорее, но не позднее 3 дней с момента развития первого симптома COVID-19.

Таблица 2 – Исходные демографические, антропометрические и клинические характеристики пациентов

Характеристика	РНК двуспиральной натриевая соль, n=400	Плацебо, n=400
Возраст, лет (M±SD)	44,68±15,60	45,96±14,86
Пол	мужской, n (%)	169 (42,25%)
	женский, n (%)	231 (57,75%)
Вес, кг (M ±SD)	74,80±13,39	75,84±13,71
Рост, см (M ±SD)	171,41±8,00	171,44±8,18
ИМТ, кг/м ² (M ±SD)	25,41±4,00	25,74±3,99
Коморбидные состояния, в т.ч.:	121 (30,33%)	128 (32,00%)
	ожирение	45 (11,28%)
	артериальная гипертензия	81 (20,30%)
Вакцинирование от COVID-19	284 (71%)	291 (72,75%)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 3 – Обобщенные данные сравнительной оценки эффективности РНК двуспиральной натриевой соли

Контрольная точка	Группы			
	Плацебо	РНК двуспиральной натриевой соли		
Первичный критерий эффективности				
Частота субъектов с подтвержденным COVID-19 и наличием как минимум 1 симптома, характерного для COVID-19*				
Визит 3	11,03% (44/399)	5,76% (23/399)		
Вторичные критерии эффективности				
Частота субъектов с подтвержденным COVID-19 и наличием как минимум 1 симптома, характерного для COVID-19**				
Визит 2	7,00% (28/400)	3,51% (14/399)		
Визит 4	11,50% (46/400)	6,02% (24/399)		
Визит 5	11,50% (46/400)	6,27% (25/399)		
Частота субъектов с подтвержденным COVID-19 и отсутствием симптомов, характерных для COVID-19**				
Визит 2	0,25% (1/400)	0,75% (3/399)		
Визит 3	0,00% (0/400)	0,50% (2/399)		
Частота субъектов с подтвержденным COVID-19 с и без наличия симптомов, характерных для COVID-19**				
Визит 2	7,25% (29/400)	4,26% (17/399)		
Визит 3	11,25% (45/400)	6,27% (25/399)		
Визит 4	11,50% (46/400)	6,52% (26/399)		
Визит 5	11,50% (46/400)	6,77% (27/399)		
Частота заражения COVID-19 к 11 дню исследования**				
Визит 3	11,25% (45/400)	6,27% (25/399)		
Частота субъектов с симптомами COVID-19, появившимися до Визита 3*				
Визиты 2-5	9,02% (36/399)	17,04% (68/399)		
Длительность симптомов, характерных для COVID-19**				
Боль в горле, дни	4,68±2,53	3,06±1,25		
Изменение обоняния	2,25±1,26	11,13±6,45		
Оценка степени тяжести COVID-19**				
Контрольная точка	Легкое течение	Бессимптомное течение/ завершенный случай	Легкое течение	Бессимптомное течение/ завершенный случай
Визит 2	100% (28/28)	0,00% (0/28)	94,12% (16/17)	5,88% (1/17)
Визит 3	47,73% (21/44)	52,27% (23/44)	64,00% (16/25)	36,00% (9/25)
Визит 4	17,78% (8/45)	82,22% (37/45)	23,08% (6/26)	76,92% (20/26)
Визит 5	15,56% (7/45)	84,44% (38/45)	22,22% (6/27)	77,78% (21/27)
Частота субъектов, которым потребовалась госпитализация по причине развития COVID-19				
Визиты 1–5	0,00% (0/45)		0,00% (0/27)	

Примечание: * – в анализ входят субъекты с отрицательным результатом анализа РНК SARS-CoV-2 методом МАНК, отобранного на скрининге; ** – оценка проводилась как с, так и без учета субъектов, у которых на момент скрининга выявлен положительный анализ РНК SARS-CoV-2 методом МАНК. В оценку включались в том числе субъекты, для которых между визитами проведен визит подтверждения COVID-19 и выявлен положительный результат анализа РНК SARS-CoV-2 методом МАНК.

Таблица 4 – Выраженность симптомов, характерных для COVID-19

Контрольная точка	Плацебо			РНК двуспиральной натриевой соли		
	Степень тяжести симптомов			Степень тяжести симптомов		
	Отсутствие	Умеренная	Выраженная	Отсутствие	Умеренная	Выраженная
Боль в горле						
Визит 2	94,99% (379/399)	4,76% (19/399)	0,25% (1/399)	97,49% (389/399)	2,51% (10/399)	0,00% (0/399)
Визит 3*	97,24% (388/399)	2,76% (11/399)	0,00% (0/399)	99,25% (396/399)	0,75% (3/399)	0,00% (0/399)
Визит 4	99,75% (398/399)	0,25% (1/399)	0,00% (0/399)	100% (399/399)	0,00% (0/399)	0,00% (0/399)
Визит 5	100% (399/399)	0,00% (0/399)	0,00% (0/399)	100% (399/399)	0,00% (0/399)	0,00% (0/399)
Утомляемость						
Визит 2	94,24% (376/399)	4,76% (19/399)	1,00% (4/399)	96,49% (385/399)	2,76% (11/399)	0,75% (3/399)
Визит 3**	96,24% (384/399)	3,76% (15/399)	0,00% (0/399)	98,50% (393/399)	1,50% (6/399)	0,00% (0/399)
Визит 4	99,75% (398/399)	0,25% (1/399)	0,00% (0/399)	100% (399/399)	0,00% (0/399)	0,00% (0/399)
Визит 5	100% (399/399)	0,00% (0/399)	0,00% (0/399)	100% (399/399)	0,00% (0/399)	0,00% (0/399)
Озноб						
Визит 2***	98,25% (392/399)	1,75% (7/399)	0,00% (0/399)	99,75% (398/399)	0,25% (1/399)	0,00% (0/399)
Визит 3	99,25% (396/399)	0,75% (3/399)	0,00% (0/399)	99,50% (397/399)	0,50% (2/399)	0,00% (0/399)
Визит 4	100% (399/399)	0,00% (0/399)	0,00% (0/399)	100% (399/399)	0,00% (0/399)	0,00% (0/399)
Визит 5	100% (399/399)	0,00% (0/399)	0,00% (0/399)	100% (399/399)	0,00% (0/399)	0,00% (0/399)

Примечание: * – статистически значимая разница между группами, $p=0,0314$; ** – статистически значимая разница между группами, $p=0,0472$; *** – статистически значимая разница между группами, $p=0,0191$.

Таблица 5 – Описание общего числа НЯ, зарегистрированных у субъектов в исследуемых группах

НЯ (РТ по MedDRA)*	Количество НЯ, абс. (% от общего числа)		
	Всего (n=400)	Группа плацебо (n=200)	Группа РАДАМИН® ВИРО (n=200)
Астения	3 (4,92%)	3 (7,14%)	0 (0,00%)
Боль	1 (1,64%)	1 (2,38%)	0 (0,00%)
Боль в месте инъекции	2 (3,28%)	2 (4,76%)	0 (0,00%)
Боль в ротоглотке (орофарингеальная)	1 (1,64%)	1 (2,38%)	0 (0,00%)
Вирусная инфекция дыхательных путей	6 (9,84%)	2 (4,76%)	4 (21,05%)
Головная боль	14 (22,95%)	10 (23,81%)	4 (21,05%)
Заложенность носа	6 (9,84%)	3 (7,14%)	3 (15,79%)
Кашель	3 (4,92%)	2 (4,76%)	1 (5,26%)
Орофарингеальный дискомфорт	1 (1,64%)	1 (2,38%)	0 (0,00%)
Першение в горле	2 (3,28%)	2 (4,76%)	0 (0,00%)
Пирексия	4 (6,56%)	3 (7,14%)	1 (5,26%)
Ринит	3 (4,92%)	3 (7,14%)	0 (0,00%)
Ринорея	2 (3,28%)	1 (2,38%)	1 (5,26%)
Тензионная головная боль	1 (1,64%)	0 (0,00%)	1 (5,26%)
Тошнота	1 (1,64%)	1 (2,38%)	0 (0,00%)
Уплотнение в месте инъекции	2 (3,28%)	2 (4,76%)	0 (0,00%)
Усталость	7 (11,48%)	3 (7,14%)	4 (21,05%)
Эритема в месте инъекции	2 (3,28%)	2 (4,76%)	0 (0,00%)
ИТОГО	61 (100%)	42 (100%)	19 (100%)

Таблица 6 – Частота нежелательных реакций по классификации ВОЗ

Системно-органный класс и предпочтительный термин MedDRA	Количество событий, абс. (%)		Значение p (критерий хи-квадрат Пирсона)
	РАДАМИН® ВИРО (n=400)	Плацебо (n=400)	
Инфекции и инвазии			
Вирусная инфекция дыхательных путей	0 (0)	1 (0,3) нечастые	0,3170
Нарушения со стороны нервной системы			
Головная боль	0 (0)	1 (0,3) нечастые	0,3170
Общие нарушения и реакции в месте инъекции			
Эритема	0 (0)	2 (0,5) нечастые	0,1568
Боль	0 (0)	2 (0,5) нечастые	0,1568
Уплотнение	0 (0)	2 (0,5) нечастые	0,1568

6. Согласие субъекта использовать надежные методы контрацепции на протяжении всего исследования и в течение 3 недель после его окончания. Надежными средствами контрацепции являются: половой покой, использование презерватива в сочетании со спермицидом. В исследовании также могут принять участие женщины, неспособные к деторождению (в анамнезе: гистерэктомия, перевязка маточных труб, бесплодие, менопауза более 2-х лет), а также мужчины с бесплодием или перенесенной вазэктомией в анамнезе.

7. Наличие подписанной и датированной субъектом формы информированного согласия.

8. Наличие подписанной и датированной лицом с документально подтвержденным COVID-19 формы информированного согласия на сбор информации по COVID-19.

Критерии не включения

В исследование не включались субъекты, имеющие хотя бы один из следующих критериев не включения:

1. Гиперчувствительность к компонентам исследуемого препарата, прокаину.

2. Наличие противопоказаний к проведению внутримышечных инъекций.

3. Контактное с 2 и более лицами с подтвержденным COVID-19 в течение 1 мес до скрининга или проживание с 2-мя и более лицами с документально подтвержденным COVID-19 на момент скрининга.

4. Совместное проживание с >10 людьми.

5. Наличие в течение 6 мес до рандомизации лабораторно подтвержденного случая COVID-19.

6. Вакцинация против COVID-19 в течение менее 4-х недель до скрининга.

7. Применение на момент скрининга или потребность в применении препаратов из списка запрещенной терапии.

8. Применение иммуностимулирующих, иммуномодулирующих или иммуносупрессивных лекарственных средств в течение 3 мес до скрининга.

9. Субъекты, получавшие заместительную почечную терапию или имевшие в анамнезе тяжелую почечную недостаточность (расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м², рассчитанная по формуле СКД-EPI, в течение 6 мес до скрининга).

10. Первичный биллиарный цирроз печени класса С по классификации Чайлд-Пью или хронический или активный гепатит В или С в анамнезе.

11. Положительный результат анализа на наличие ВИЧ, сифилиса, гепатитов В и/или С на скрининге.

12. Хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК по функциональной классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA).

13. Наличие в анамнезе злокачественных новообразований, за исключением субъектов, у которых заболевание не наблюдалось в течение последних 5 лет, субъектов с полностью излеченным базальноклеточным раком кожи или полностью излеченной карциномой *in situ*.

14. Алкогольная, фармакологическая и/или наркотическая зависимость в анамнезе и/или на момент скрининга.

15. Шизофрения, шизоаффективное расстройство, биполярное расстройство или другая психическая патология в анамнезе или подозрение на их наличие на момент скрининга.

16. Любые данные анамнеза, которые, по мнению врача-исследователя, могут привести к осложнению интерпретации результатов исследования или создать дополнительный риск для субъекта в результате его участия в исследовании.

17. Нежелание или неспособность субъекта соблюдать процедуры Протокола (по мнению врача-исследователя).

18. Беременные или кормящие женщины, или женщины, планирующие беременность.

19. Участие в другом клиническом исследовании в течение 3 мес до включения в данное исследование.

20. Прочие условия, которые препятствуют включению субъекта в исследование.

Критерии исключения

Решение об исключении субъекта из исследования принимал врач-исследователь. Субъект выводился из исследования сразу при возникновении любой из следующих ситуаций:

1. Появление в ходе исследования любых заболеваний или состояний, которые ухудшают прогноз субъекта, а также делают невозможным дальнейшее участие субъекта в клиническом исследовании. При выявлении у субъекта COVID-19 по результатам анализов РНК SARS-CoV-2 методом МАНК, отобранных как на этапе скрининга, так и после него, и отсутствии необходимости госпитализации субъекта, он не исключался из исследования, за ним продолжалось наблюдение. В случае необходимости госпитализации субъекта в ходе исследования, он исключался из исследования.

2. Прием препаратов запрещенной терапии или необходимость их назначения.

3. Беременность (для участниц исследования).

4. Ошибочное включение субъекта, несоответствующего критериям включения и/или соответствующего критериям невключения.

5. Другие нарушения Протокола, которые по мнению врача-исследователя являются значительными.

6. Отказ субъекта от участия в исследовании.

7. Другие административные причины.

Критерии оценки эффективности

Первичная конечная точка для данного исследования была выбрана на основании Рекомендации FDA по разработке лекарственных средств для лечения и профилактики COVID-19⁶. В анализ первичного критерия эффективности входили случаи развития COVID-19 до Визита 3 (10–11 сут). Случай COVID-19 в данном исследовании определялся как отсутствие на этапе скрининга положительного анализа РНК SARS-CoV-2 методом МАНК, появление в ходе исследования у субъекта как минимум одного симптома, характерного для COVID-19, и выявление в ходе исследования положительного результата на РНК SARS-CoV-2 методом МАНК. Оценка основного исхода проводилась до Визита 3 (10–11 сут), что представляло собой достаточное время для надежной оценки эффективности однократного применения препарата РАДАМИН®ВИРО с учетом инкубационного периода SARS-CoV-2. При этом наблюдение за субъектами исследования проводилось в течение 28 сут после применения препарата. В рамках вторичных критериев эффективности оценивались следующие показатели: частота развития случаев COVID-19 как с, так и без симптомов на протяжении всего периода участия субъекта в исследовании; степень тяжести развившегося заболевания COVID-19; частота госпитализаций по причине COVID-19; оценка выраженности и длительности симптомов. Выбор данных критериев также был основан на Рекомендации FDA по разработке лекарственных средств для лечения и профилактики COVID-19.

Конечные точки по оценке эффективности терапии представлены в таблице 1.

Критерии оценки безопасности

- Общее количество нежелательных явлений (НЯ), стратифицированных по тяжести и частоте.
- Частота нежелательных реакций.
- Частота серьезных нежелательных явлений (СНЯ), в том числе связанных с применением исследуемого препарата/плацебо.
- Доля субъектов, у которых зарегистрировано как минимум одно НЯ.

Статистический анализ

Для статистического анализа использовалось программное обеспечение с валированными

⁶ COVID-19: Developing Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention, Guidance for Industry / U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, 2021. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/covid-19-developing-drugs-and-biological-products-treatment-or-prevention>

алгоритмами для выполнения статистических анализов и надлежащего документального оформления StatSoft Statistica 13.3.

Описательная статистика представлена для всех собранных в ходе исследования показателей эффективности и безопасности. Непрерывные (количественные) данные представлены с помощью количества наблюдений, среднего арифметического, 95% доверительного интервала (ДИ) для среднего, стандартного (среднеквадратического) отклонения, медианы, межквартильного размаха (25-го и 75-го перцентилей), минимума и максимума.

Порядковые и качественные данные представлены в виде абсолютных частот (количества наблюдений), относительных частот (процентов) и 95% ДИ (если не указано иное).

Проверка на нормальность распределения проводилась одним из общепринятых методов (критерий Шапиро-Уилка). В случае не Гауссовского распределения для сравнения показателей использовались непараметрические методы оценки.

Уровни значимости и доверительные интервалы рассчитывались, как двусторонние, и статистическая значимость различий относилась к уровню значимости 0,05 (если не указано дополнительно).

Демографические данные (возраст, пол), данные исходного состояния представлены для популяции safety в виде абсолютных частот (количества наблюдений), относительных частот (процентов) или при помощи среднего арифметического, 95%ДИ для среднего, стандартного (среднеквадратического) отклонения, медианы, межквартильного размаха (25-го и 75-го перцентилей), минимума и максимума в зависимости от типа переменной. Для проверки гипотезы об однородности групп исследования в исходном периоде проводилось тестирование нулевых гипотез (об отсутствии различий между группами) при помощи критерия Манна-Уитни (для ординальных показателей или для интервальных показателей с распределением, отличающимся от нормального) или критерия χ^2 (для качественных признаков). В случае нахождения статистически значимых различий между группами, производилась оценка величины различий между группами исследования при помощи доверительных интервалов.

Для анализа первичного критерия использовалось межгрупповое сравнение долей при помощи критерия χ^2 («хи-квадрат»), так как все ожидаемые значения в ячейках таблицы сопряженности для данного анализа составляли 5 и более. Доля субъектов с подтвержденным COVID-19 и наличием как минимум 1 симптома, характерного для COVID-19, к Визиту 3 представлена с двусторонним 95%ДИ по исследуемым группам. Для итогового анализа (на целевом наборе субъектов) и промежуточного анализа (на 50% субъектов от целевого набора) тестирование гипотезы по первичной конечной точке проводилось при 2,5%-ном уровне значимости. Представлены разница в долях между исследуемыми группами и 95% двусторонний ДИ для разницы в долях, рассчитанный по методу Ньюкомба-Вилсона.

Для анализа вторичных параметров эффективности, представленных качественными

величинами, использовалось межгрупповое сравнение долей при помощи двустороннего варианта точного теста Фишера (или критерия χ^2 («хи-квадрат») в случае, если все ожидаемые значения в ячейках таблицы сопряженности для данного анализа составляли 5 и более). Для оценки параметров, представленных порядковыми величинами, использованы непараметрические методы анализа: для сравнения показателей между группами использован критерий Манна-Уитни, для оценки динамики показателя внутри каждой группы – критерий Фридмана для нескольких зависимых переменных, для сравнения между начальной и конечной точкой внутри каждой группы – критерий Вилкоксона для двух зависимых переменных. Также для анализа могли быть использованы точный тест Фишера или критерий χ^2 («хи-квадрат»), в случае если все ожидаемые значения в ячейках таблицы сопряженности для данного анализа составят 5 и более.

Для сравнения между группами непрерывных количественных показателей был использован *t*-критерий Стьюдента или критерий Манна-Уитни (в зависимости от принятого заключения о характере распределения).

Для оценки времени до события (time-to-event) с учетом цензурированных наблюдений в качестве описательных методов анализа использован метод Каплан-Мейера и построение таблиц дожития, для сравнительной оценки времени между исследуемыми группами использован критерий Кокса-Ментела. Статистически достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Для всех показателей безопасности, собранных в ходе исследования, представлена описательная статистика (средние значения, показатели разброса, частота, 95%ДИ, медиана, квартили, минимальные и максимальные значения или абсолютные частоты (количество наблюдений), относительные частоты (проценты)). Сравнение групп по частотным показателям проводилось с помощью точного критерия Фишера, либо критерия χ^2 («хи-квадрат»), в зависимости от ожидаемого значения в ячейках таблицы сопряженности. Для количественных результатов лабораторных исследований сравнение между группами на соответствующих визитах проводилась при помощи критерия Манна-Уитни. Статистически достоверными считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные характеристики пациентов

В исследовании приняли участие 800 субъектов мужского и женского пола. Средний возраст субъектов в популяции составил $45,32 \pm 15,24$ лет (от 18 до 80 лет), средний вес тела оказался равным $75,32 \pm 13,55$ кг (от 44,70 до 130 кг), рост $171,42 \pm 8,08$ см (от 150 до 192 см), средний показатель индекса массы тела (ИМТ) составил $25,58 \pm 3,99$ кг/м² (от 16,16 до 46,87 кг/м²).

В результате сравнительного анализа демографических и антропометрических данных субъектов не было выявлено межгрупповых статистических различий (табл. 2).

Стоит отметить, что средний ИМТ популяции свидетельствовал о том, что большинство пациентов имели избыточную массу тела, а значит имели повышенный риск заражения новой коронавирусной инфекцией и осложненного течения заболевания.

Всего в исследовании приняли участие 575 субъектов, вакцинированных от новой коронавирусной инфекции: 284 вакцинированных субъекта в группе исследуемого препарата и 291 субъект в группе плацебо.

У 344 субъектов (43,00%) были выявлены сопутствующие заболевания. В группе исследуемого препарата частота субъектов с сопутствующими заболеваниями составила 174 (43,50%), в группе плацебо – 170 (42,5%).

Всего в исследовании наблюдалось 249 субъектов с коморбидными состояниями, такими как ожирение, сахарный диабет 2 типа, гипертензия, хронический пиелонефрит, бронхит хронический, цистит, нарушенная толерантность к глюкозе, простатит, хронический тонзиллит, ревматоидный артрит, псориаз, хронический синусит, стенокардия, хроническая сердечная недостаточность, астма, хроническая обструктивная болезнь легких, диабетическая нейропатия, дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени, герпесвирусные часто рецидивирующие поражения слизистых половых органов (рецидивов за период наблюдения не регистрировалось). В группе исследуемого препарата частота субъектов с данными заболеваниями составила 121 (30,33%), в группе плацебо – 128 (32,00%).

Среди выявленных патологий наиболее часто наблюдались такие состояния, как гипертензия и ожирение. В группе исследуемого препарата РНК двуспиральной натриевой соли частота субъектов с гипертонией составила 81 (20,30%), в группе плацебо – 90 (22,50%). В группе исследуемого препарата частота субъектов с ожирением составила 45 (11,28%), в группе плацебо – 52 (13,00%).

Первичный критерий эффективности

В анализ вошли субъекты ($n=798$) с отрицательным результатом анализа РНК SARS-CoV 2 методом МАНК, отобранного на скрининге: группа препарата РНК двуспиральной натриевой соли ($n=399$) и группа плацебо ($n=399$).

В группе препарата РНК двуспиральной натриевой соли доля субъектов с подтвержденным COVID-19 и наличием как минимум 1 симптома, характерного для COVID-19, к Визиту 3 составила 5,76% (23/399), а в группе плацебо – 11,03% (44/399). Разница в долях между группами препарата РНК двуспиральной натриевой соли и плацебо составила 0,0526 (5,26%), 95%ДИ [0,0123;0,0937]. В результате сравнительного анализа частоты субъектов с подтвержденным COVID-19 и наличием как минимум 1 симптома, характерного для COVID-19, к Визиту 3 (10–11 сут) в группах исследуемого препарата и плацебо были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами ($p=0,0074$).

Несмотря на тесный контакт с больным с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией, однократное применение исследуемого лекарственного препарата на основе РНК

двуспиральной натриевой соли позволило предотвратить заражение и развитие каких-либо симптомов более, чем у 94% субъектов, в течение 11 сут наблюдения. В результате сравнительного анализа было показано, что частота заражения в группе исследуемого препарата была статистически значимо (практически в 2 раза) меньше, чем в группе сравнения, что говорит о высокой эффективности и целесообразности применения препарата РНК двуспиральной натриевой соли в качестве средства постконтактной профилактики COVID-19.

Дополнительно был проведен анализ первичной конечной точки с учетом фактора вакцинации.

Всего в исследовании приняли участие 575 субъектов, вакцинированных от новой коронавирусной инфекции: 284 вакцинированных субъекта в группе исследуемого препарата 291 субъект в группе плацебо. В группе препарата РНК двуспиральной натриевой соли доля вакцинированных субъектов с подтвержденным COVID-19 и наличием как минимум 1 симптома, характерного для COVID-19, к Визиту 3 составила 5,28% (15/284), а в группе плацебо – 10,65% (31/291). В результате проведенного анализа были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами ($p=0,017$).

Таким образом, была продемонстрирована эффективность и целесообразность применения исследуемого препарата РНК двуспиральной натриевой соли в качестве средства постконтактной профилактики COVID-19 вне зависимости от наличия вакцинации.

Вторичные критерии эффективности

Частота субъектов с подтвержденным COVID-19 и наличием как минимум 1 симптома, характерного для COVID-19. В результате сравнительного анализа частоты субъектов с подтвержденным COVID-19 и наличием как минимум 1 симптома, характерного для COVID-19, в группах препарата РНК двуспиральной натриевой соли и плацебо были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами к Визиту 2 ($p=0,0270$), к Визиту 4 ($p=0,0061$), к Визиту 5 ($p=0,0093$). Статистически значимое снижение частоты заражения COVID-19 в группе исследуемого препарата по сравнению с группой плацебо, как в краткосрочной перспективе (3-4 день наблюдения), так и в течение длительного времени (28 дней наблюдения), позволяют сделать вывод об эффективности и обоснованности применения изучаемого метода профилактики заражения новой коронавирусной инфекцией.

Частота субъектов с подтвержденным COVID-19 и отсутствием симптомов, характерных для COVID-19. В группе препарата РАДАМИН®ВИРО частота субъектов с симптомами COVID-19, появившимися до Визита 3 включительно, составила 9,02% (36/399), в группе плацебо – 17,04% (68/399). В результате сравнительного анализа частоты субъектов с «подтвержденным COVID-19» и «не имеющих симптомов, характерных для COVID-19», к Визиту 2 и 3 в группах препарата РНК двуспиральной натриевой соли и плацебо статистически значимые различия между исследуемыми группами выявлены не были.

Частота субъектов с подтвержденным COVID-19 с и без наличия симптомов, характерных для COVID-19. В результате сравнительного анализа частоты субъектов с подтвержденным COVID-19 с и без наличия симптомов, характерных для COVID-19, в группах препарата РНК двуспиральной натриевой соли и плацебо были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами к Визиту 3 ($p=0,0127$), к Визиту 4 ($p=0,0139$), к Визиту 5 ($p=0,0203$). Таким образом, было показано, что у субъектов, получавших исследуемый препарат РНК двуспиральной натриевой соли в качестве средства постконтактной профилактики COVID-19, не только значительно реже выявлялся положительный тест к COVID-19, но и реже проявлялись симптомы заболевания, что может быть связано с развитием адекватного иммунного ответа на фоне применения изучаемого препарата.

Время до заражения COVID-19. В результате проведенного анализа было показано, что к 11-му дню (Визит 3) в группе препарата РНК двуспиральной натриевой соли заражение наступило у 6,27% (25/399) субъектов, а в группе плацебо – у 11,25% (45/400). Кроме того, среди всех зараженных субъектов в группе исследуемого препарата, у 75% заражение наступало до 7 дня, в то время как в группе плацебо – до 5 дня. Таким образом, было показано, что у субъектов, получавших плацебо, заражение происходило раньше, чем у субъектов, получавших препарат РНК двуспиральной натриевой соли. Медиана времени до заражения COVID-19 в группе исследуемого препарата и в группе плацебо составила 3 дня. В результате сравнительного анализа были выявлены статистически значимые различия по времени до заражения COVID-19 между группами препарата РНК двуспиральной натриевой соли и плацебо ($p=0,0249$). В результате проведенного анализа показано, что при применении исследуемого препарата наблюдается отсрочка в заражении субъектов, проходящих профилактику COVID-19, что может быть важно с точки зрения снижения уровня вирусной нагрузки в момент заражения и снижения риска развития осложненного течения заболевания.

Оценка выраженности симптомов, характерных для COVID-19. Оценка проводилась только для субъектов, у которых в ходе исследования появились симптомы COVID-19 до Визита 3 включительно. В группе препарата РНК двуспиральной натриевой соли частота субъектов с симптомами COVID-19, появившимися до Визита 3 включительно, составила 9,02% (36/399), в группе плацебо – 17,04% (68/399). В результате сравнительного анализа по частоте субъектов с симптомами COVID-19, появившимися до Визита 3 включительно, вне зависимости от наличия лабораторно подтвержденного COVID-19, были выявлены статистически значимые различия между группой препарата РНК двуспиральной натриевой соли и группой плацебо ($p=0,0008$), что говорит о высокой эффективности исследуемого препарата в профилактике заражения новой коронавирусной инфекцией и снижении тяжести течения заболевания. В популяции были выявлены статистически значимые различия между группой исследуемого препарата и группой плацебо по частоте субъектов с симптомами

COVID-19, появившимися до Визита 3 включительно ($p=0,0006$); по частоте субъектов с различной степенью тяжести симптома «Боль в горле» к Визиту 3 ($p=0,0314$); по частоте субъектов с различной степенью тяжести симптома «Утомляемость» к Визиту 3 ($p=0,0472$) по частоте субъектов с различной степенью тяжести симптома «Озноб» к Визиту 2 ($p=0,0191$) (табл. 4). По симптомам заложенность носа и насморк, одышка или затрудненное дыхание при нагрузках, кашель, боль в мышцах и во всем теле, головная боль, лихорадка (температура тела $>38^{\circ}\text{C}$), обоняние за последние 24 ч, статистически значимых различий между группами не наблюдалось. При этом, ни в одной из групп не было отмечено таких симптомов, как: рвота, диарея, изменение вкусовой чувствительности.

Длительность симптомов, характерных для COVID-19. В результате сравнительного анализа были выявлены статистически значимые различия между группами по длительности симптомов, характерных для COVID-19, а именно «Боль в горле» ($p=0,0173$) и «Обоняние за последние 24 ч» ($p=0,0214$). Не было отмечено статистически значимых отличий между группами по длительности следующих симптомов: заложенность носа или насморк, одышка или затрудненное дыхание при нагрузках, кашель, утомляемость, боль в мышцах или во всем теле, головная боль, озноб, лихорадка (температура тела $>38^{\circ}\text{C}$).

Оценка степени тяжести COVID-19. Оценка проведена только для субъектов, у которых в ходе исследования был выявлен COVID-19. Значимые различия по степени тяжести COVID-19 между исследуемыми группами не обнаружены ($p \geq 0,05$).

Частота субъектов, которым потребовалась госпитализация по причине развития COVID-19. В ходе исследования не было зафиксировано случаев госпитализации субъектов по причине развития COVID-19.

Результаты оценки безопасности

Частота субъектов с зарегистрированными случаями НЯ составила 5,13% (41/800). Всего у 41 субъекта отмечалось 61 НЯ. Частота субъектов группы исследуемого препарата РНК двуспиральной натриевой соли с зарегистрированными случаями НЯ составила 4,0% (16/400). Всего у 16 субъектов группы исследуемого препарата отмечалось 19 НЯ. Частота субъектов группы плацебо с зарегистрированными случаями НЯ составила 6,25% (25/400). Всего у 25 субъектов группы плацебо отмечалось 42 НЯ. Все зарегистрированные НЯ у субъектов группы исследуемого препарата и плацебо были легкой степени тяжести (табл. 5).

По оценке врачей-исследователей, причинно-следственная связь с терапией исследуемым препаратом была оценена как «не связано» в 26,32% (5/19) случаев, как «сомнительная» – в 73,68% (14/19) случаев; причинно-следственная связь с плацебо была оценена как «не связано» в 52,38% (22/42) случаев, как «сомнительная» – в 28,57% (12/42) случаев, как «вероятная» – в 7,14% (3/42) случаев, как «возможная» – в 11,90% (5/42) случаев.

Анализ частоты исходов НЯ у субъектов,

получавших исследуемый препарат РНК двуспиральной натриевой соли, показал, что «выздоровление без последствий» отмечалось в 94,74% (18/19) случаев и «улучшение состояния» – в 5,26% (1/19) случаев; у субъектов, получавших плацебо, во всех случаях отмечалось «выздоровление без последствий».

Анализ частоты проводимых мероприятий в отношении НЯ у субъектов, получавших исследуемый препарат, показал, что «лечение не проводилось» в 52,63% (10/19) случаев, потребовалась «местная терапия» – в 15,79% (3/19) случаев и потребовалась «системная терапия» – в 31,58% (6/19) случаев; у субъектов, получавших плацебо, «лечение не проводилось» в 59,52% (25/42) случаев, потребовалась «местная терапия» – в 21,43% (9/42) случаев и потребовалась «системная терапия» – в 19,05% (8/42) случаев.

Статистически значимых различий между исследуемыми группами по наличию НЯ не наблюдалось ($p \geq 0,05$). В результате проведенного анализа были выявлены статистически значимые различия между группами терапии по связи НЯ с препаратом ($p=0,0078$), с преобладанием НЯ, связанных с препаратом, в группе плацебо.

Стоит отметить, что на фоне фармакотерапии исследуемым препаратом, не было отмечено рецидивов хронических, а также перенесенных ранее заболеваний. В некоторых случаях инфекция COVID-19 связана с коинфекцией или реактивацией вирусов герпеса человека [24, 25]. Так, известно, что инфекция COVID-19 может вызвать реактивацию латентных вирусов простого герпеса человека, в т.ч. урогенитального, путем усиления экспрессии литических генов и поддержки антеградного продвижения активированных вирусов к эпителиальным тканям [24]. При этом, в ходе настоящего исследования не было отмечено случаев рецидивов у пациентов с урогенитальным герпесом в анамнезе.

В ходе исследования не было зарегистрировано нежелательных реакций, связанных с применением исследуемого препарата РНК двуспиральной натриевой соли.

В ходе исследования не было зарегистрировано ни одного подтвержденного случая пирогенности (повышения температуры тела), встречающегося при применении данной группы препаратов. Данный эффект связан с инновационной технологией получения активного действующего вещества, в рамках которой особое внимание уделяется очистке

получаемой субстанции от белковых компонентов и примесей, образуемых при микробиологическом синтезе двуспиральной РНК [26–28].

В ходе проведения исследования случаев СНЯ зарегистрировано не было.

В ходе проведения исследования случаев возникновения беременности субъекта/половой партнерши участника исследования зарегистрировано не было.

Дополнительно был проведен анализ возможных нежелательных реакций, связанных с применением препаратов исследования (табл. 6).

В анализ обеих групп были включены НЯ с определенной вероятной и возможной связью с препаратом. Таким образом, связанных с применением исследуемого препарата нежелательных реакций, выявлено не было. Изучаемый лекарственный препарат на основе натриевой соли двуспиральной РНК обладает высоким благоприятным и прогнозируемым профилем безопасности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенности иммунного ответа при вирусном инфицировании, в частности, при проникновении SARS-CoV-2, определяют как риск инициации заболевания с клиническими проявлениями, так и тяжесть течения инфекции, в том числе риск развития осложнений. Результаты проведенного плацебо-контролируемого исследования убедительно доказывают эффективность применения препарата РАДАМИН®ВИРО в профилактике заражения новой коронавирусной инфекцией вне зависимости от наличия факта вакцинации, пола, возраста, и сопутствующих заболеваний, в т.ч. таких как избыточная масса тела и ожирение. При этом в случае заражения COVID-19 симптомы заболевания развивались реже, чем у пациентов группы плацебо. Снижение частоты развития, длительности и степени выраженности симптомокомплекса, характерного для COVID-19, говорит о высокой эффективности профилактического эффекта, снижении риска осложненного течения заболевания, ускорении выздоровления и положительном влиянии лекарственного препарата РАДАМИН®ВИРО на качество жизни пациентов. Таким образом, является целесообразным включение изученного лекарственного препарата в схемы профилактики новой коронавирусной инфекции, применяемые в лечебных учреждениях или на предприятиях при выявлении случаев заболевания и высоком риске его массовой распространенности.

ФИНАСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Клиническое исследование проводилось при поддержке компании ООО «ПРОМОМЕД РУС».

Спонсор не оказывал влияния на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Л.А. Балыкова – разработка и реализация дизайна исследования, написание и редактирование текста;
О.А. Радаева – разработка дизайна исследования, анализ результатов, редактирование текста;
К.Я. Заславская – разработка дизайна исследования, редактирование текста, анализ литературных источников; А.В. Таганов – реализация дизайна исследования, обработка данных; П.А. Белый – разработка дизайна исследования, анализ результатов, редактирование текста; К.А. Захаров – реализация дизайна

исследования, обработка данных; В.В. Попова – реализация дизайна исследования, обработка данных; Т.И. Чудиновских – реализация дизайна исследования, обработка данных; С.В. Теплых – реализация дизайна исследования, обработка данных; И.В. Балабан – реализация дизайна исследования, обработка данных; Р.С. Козлов – реализация дизайна исследования, обработка данных; Н.В. Кириченко – реализация дизайна исследования, обработка данных; Е.Н. Симакина – реализация дизайна исследования, обработка данных; К.Н. Корянова – сбор источников, обработка данных, написание статьи; Д.Ю. Пушкарь – разработка дизайна исследования, реализация дизайна исследования, обработка данных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Баклаушев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А., Лесняк В.Н., Юсубалиева Г.М., Сотникова А.Г. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение // Клиническая практика. – 2020. – Т. 11, № 1. – С. 7–20. DOI: 10.17816/clinpract26339
2. Самойлова А.В. Роль Росздравнадзора в обеспечении качественной и безопасной медицинской помощи в период распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Национальное здравоохранение. – 2020. – Т. 1, № 1. – С. 16–22.
3. Смирнов В.С., Ленева И.А., Кудрявцева Т.А., Файзулов Е.Б., Заплутанов В.А., Петленко С.В., Карташова Н.П., Грачева А.В., Корчевая Е.Р. Возможности подавления цитопатогенного действия коронавируса SARS-CoV-2 по результатам изучения противовирусной активности препарата Цитовир®-3 *in vitro* // Антибиотики и химиотерапия. – 2021. – Т. 66, № 5–6. – С. 4–10. DOI: 10.37489/0235-2990-2021-66-5-6-4-10
4. Солдатов А.А., Авдеева Ж.И., Горенков Д.В., Хантимирова Л.М., Парамонова Ю.С., Смолина Е.М., Бондарев В.П., Меркулов В.А. Эффективность применения препаратов на основе иммуноглобулинов плазмы и моноклональных антител для лечения и профилактики COVID-19 // Иммунология. – 2022. – Т. 43, № 5. – С. 485–503. DOI: 10.33029/0206-4952-2022-43-5-485-503
5. Усенко Д.В. Перспективы поиска средств неспецифической профилактики инфекции COVID-19 // Медицинский Совет. – 2022. – № 6. – С. 36–42. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-6-36-42
6. Земсков Д.Н., Балькова Л.А., Радаева О.А., Заславская К.Я., Белый П.А., Семенова Е.В., Ширманкина М.В., Корянова К.Н. Актуальные аспекты этиотропной терапии COVID-19 // Фармация и фармакология. – 2022. – Т. 10, № 5. – С. 432–445. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-5-432-445
7. Tindale L.C., Stockdale J.E., Coombe M., Garlock E.S., Lau W.Y.V., Saraswat M., Zhang L., Chen D., Wallinga J., Colijn C. Evidence for transmission of COVID-19 prior to symptom onset // *Elife*. – 2020. – Vol. 9. – Art. ID: e57149. DOI: 10.7554/eLife.57149
8. Яцышина С.Б., Мамошина М.В., Елькина М.А., Шаруха Г.В., Распопова Ю.И., Фольмер А.Я., Агапов К.А., Владимиров И.М., Зубарева О.В., Новикова И.С., Бондарева О.Б., Гиль В.А., Козловских Д.Н., Романов С.В., Диконская О.В., Пономарева А.В., Чистякова И.В., Кочнева Н.И., Юровских А.И., Кадникова Е.П., Килячина А.С., Лучина С.В., Косарева Р.Р., Чиркова Г.Г., Валеулина Н.Н., Лебедева Л.А., Детковская Т.Н., Аббасова Е.И., Романова О.Б., Пятых Е.В., Акимкин В.Г. Распространённость возбудителей ОРВИ, гриппа и COVID-19 у лиц без симптомов респираторной инфекции // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2021. – Т. 98, № 4. – С. 383–396. DOI: 10.36233/0372-9311-152
9. Тамм М.В. Коронавирусная инфекция в Москве: прогнозы и сценарии // ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2020. – Т. 13, № 1. – С. 43–51. DOI: 10.17749/2070-4909.2020.13.1.43-51
10. Гипаева Г.А. Профилактика COVID-19 и ее эффективность: обзор литературы // Наука и социум: материалы XV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (2 декабря 2020 г.) / отв. ред. Е.Л. Сорокина. – Новосибирск: Изд-во АНО ДПО «СИПППИСР». – 2020. – С. 44–50. DOI: 10.38163/978-5-6043859-4-4_2020_44
11. Külper-Schiek W., Piechotta V., Pilic A., Batke M., Dreveton L.S., Geurts B., Koch J., Köppe S., Treskova M., Vygen-Bonnet S., Waize M., Wichmann O., Harder T. 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. – Vol. 13. – Art. ID: 940562. DOI: 10.3389/fimmu.2022.940562
12. Brüssow H. COVID-19: vaccination problems // *Environ. Microbiol.* – 2021. – Vol. 23, No. 6. – P. 2878–2890. DOI: 10.1111/1462-2920.15549
13. 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. – Т. 94, № 11. – С. 1268–1277. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201980
14. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L., MacAry P.A., Ng L.F.P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention // *Nat. Rev. Immunol.* – 2020. – Vol. 20, No. 6. – P. 363–374. DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8
15. Медуницын Н.В. Проблемы коррекции иммунитета при вакцинации // Иммунология. – 2017. – Т. 38, № 3. – С. 148–154. DOI: 10.18821/0206-4952-2017-38-3-148-154
16. Абакушина Е.В. Иммунологические аспекты коронавирусной болезни, вызванной SARS-CoV-2 // Гены и Клетки. – 2020. – Т. 15, № 3. – С. 14–21. DOI: 10.23868/202011002
17. Kirtipal N., Bharadwaj S., Kang S.G. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses // *Infect. Genet. Evol.* – 2020. – Vol. 85. – Art. ID: 104502. DOI: 10.1016/j.meegid.2020.104502
18. Петров В.И., Рязанова А.Ю., Привальцева Н.С., Некрасов Д.А. Полипрагмазия при лечении стационарных больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Фармация и фармакология. – 2022. – Т. 10, № 3. – С. 267–277. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-3-267-277
19. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V., Tukhvatulin A.I., Zubkova O.V., Dzharullaeva A.S., Kovyrshina A.V., Lubenets N.L., Grousova D.M., Erokhova A.S., Botikov A.G., Izhayeva F.M., Popova O., Ozharovskaya T.A., Esmagambetov I.B., Favorskaya I.A., Zrelkin D.I., Voronina D.V., Shcherbinin D.N., Semikhin A.S., Simakova Y.V., Tokarskaya E.A., Egorova D.A., Shmarov M.M., Nikitenko N.A., Gushchin V.A., Smolyarchuk E.A., Zyryanov S.K., Borisevich S.V., Naroditsky B.S., Gintsburg A.L.; Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. 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. – Vol. 397, No. 10275. – P. 671–681. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8. Erratum in: // *Lancet*. – Vol. 397, No. 10275. – Art. ID: 670.
20. Мордык А.В., Сайфулина М.Л., Багшьева Н.В., Антипова Е.П. Профилактика COVID-19 в семейных очагах // *Лечащий врач*. – 2021. – Т. 2, № 24. – С. 61–63. DOI: 10.26295/OS.2021.92.25.012

21. Брико Н.И., Каграманян И.Н., Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернявская О.П., Полежаева Н.А. Пандемия COVID-19. Меры борьбы с её распространением в Российской Федерации // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 4–12. DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-2-4-12
22. Радаева О.А., Таганов А.В., Рогожина Е.А. Перспективы использования индукторов интерферона на основе двуспиральной РНК для лечения вирусных и бактериальных инфекций // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2022. – Т. 6, № 11. – С. 643–649. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-643-649
23. Li R., Pei S., Chen B., Song Y., Zhang T., Yang W., Shaman J. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2) // Science. – 2020. – Vol. 368, No. 6490. – P. 489–493. DOI: 10.1126/science.abb3221
24. Shanshal M., Ahmed H.S. COVID-19 and Herpes Simplex Virus Infection: A Cross-Sectional Study // Cureus. – 2021. – Vol. 13, No. 9. – Art. ID: e18022. DOI: 10.7759/cureus.18022
25. Navarro-Bielsa A., Gracia-Cazaña T., Aldea-Manrique B., Abadías-Granado I., Ballano A., Bernad I., Gilaberte Y. COVID-19 infection and vaccines: potential triggers of Herpesviridae reactivation // An. Bras. Dermatol. – 2023. – Vol. 98, No. 3. – P. 347–354. DOI: 10.1016/j.abd.2022.09.004. Epub ahead of print.
26. Белый П.А., Королев В.Л., Лопатухин Э.Ю., Заславская К.Я., Рогожина Е.А., Левина Е.А.; ООО «ПРОМОМЕД РУС». Способ получения суммарной рибонуклеиновой кислоты из биомассы клеток дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Патент Российской Федерации RU2781832C1. 2022.
27. Белый П.А., Королев В.Л., Лопатухин Э.Ю., Заславская К.Я., Рогожина Е.А., Левина Е.А.; ООО «ПРОМОМЕД РУС». Способ получения двуспиральной рибонуклеиновой кислоты из клеток дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Патент Российской Федерации RU2781833C1. Заявл. 19.08.2022; Опубл. 18.10.2023.
28. Белый П.А., Заславская К.Я., Лопатухин Э.Ю., Королев В.Л., Рогожина Е.А., Левина Е.А.; ООО «ПРОМОМЕД РУС». Новое применение природных двуспиральных РНК для лечения и/или профилактики вирусных инфекций. Патент Российской Федерации RU2781903C1. Заявл. 12.08.2022; Опубл. 19.10.2022.

АВТОРЫ

Балыкова Лариса Александровна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой педиатрии, директор Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0002-2290-0013. E-mail: larisabalikova@yandex.ru

Радаева Ольга Александровна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии, Медицинский институт ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0003-1383-2474. E-mail: radaevamed@mail.ru

Заславская Кира Яковлевна – ассистент кафедры биологической и фармацевтической химии с курсом организации и управления фармацией Медицинский институт ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0002-7348-9412. E-mail: kiryonok@yandex.ru

Таганов Алексей Викторович – доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. ORCID ID: 0000-0001-5056-374X. E-mail: matis87177@yandex.ru

Белый Петр Александрович – кандидат медицинских наук, старший лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-5998-4874. E-mail: pbely@ncpharm.ru

Захаров Константин Анатольевич – кандидат медицинских наук, заместитель управляющего, ООО «Научно-исследовательский центр Экобезопасность», г. Санкт-Петербург. E-mail: konstantin.zakharov@mail.ru

Попова Варвара Валерьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; заведующая отделением клинических исследований,

ООО «Госпиталь ОрКли», г. Санкт-Петербург. ORCID ID: 0000-0001-6524-1575. E-mail: varvara-pa@mail.ru

Чудиновских Татьяна Ивановна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии КирГМУ Минздрава России. ORCID: 0000-0002-7515-2215. E-mail: tanuha_07@mail.ru

Теплых Светлана Валерьевна – генеральный директор, врач акушер-гинеколог, ООО «Профессорская клиника», г. Пермь. E-mail: profklinika@mail.ru

Балабан Игорь Вячеславович – врач-психиатр, психиатр-нарколог, главный специалист, ООО «Аврора МедФорт», г. Санкт-Петербург. E-mail: igorbalaban.81@mail.ru

Козлов Роман Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, ректор ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России; член-корреспондент РАН. ORCID ID: 0000-0001-8728-1113. E-mail: roman.kozlov@antibiotic.ru

Кириченко Наталья Вячеславовна – заместитель главного врача по медицинской части, ОБУЗ «Ивановская клиническая больница», г. Иваново. E-mail: doctor-kirichenko@mail.ru

Симакина Елена Николаевна – врач-инфекционист, заведующая инфекционным отделением ОБУЗ «Клиническая больница № 1», г. Смоленск. ORCID ID: 0000-0002-5709-8913. E-mail: e.simakina@mail.ru

Корянова Ксения Николаевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-1571-9301. E-mail: kskor-16@mail.ru

Пушкарь Дмитрий Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; врач-уролог ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва; академик РАН. ORCID ID: 0000-0002-6096-5723. E-mail: pushkardm@mail.ru