

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390329 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.06.15

(51) Int. Cl. A61K 31/426 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.08.23

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ТИАЗОЛИДОВ ПРОТИВ КОРОНАВИРУСОВ

(31) 63/069,313

(72) Изобретатель:
Россиньоль Жан-Франсуа (US)

(32) 2020.08.24

(33) US

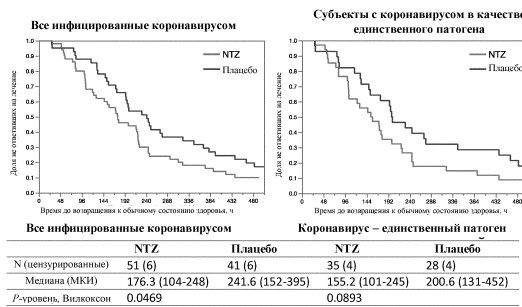
(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(86) PCT/US2021/047128

(87) WO 2022/046622 2022.03.03

(71) Заявитель:
РОМАРК ЛАБОРАТОРИЗ Л.С. (US)

(57) Предложено применение тиазолидов, таких как нитазоксанид и/или тизоксанид, против вирусов, принадлежащих к семейству Coronaviridae, таких как вирусы, принадлежащие к подсемейству Orthocoronavirinae.



202390329

A1

A1

202390329

ПРИМЕНЕНИЕ ТИАЗОЛИДОВ ПРОТИВ КОРОНАВИРУСОВ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США 63/069313, поданной 24 августа 2020 года под названием «Применение тиазолидов против коронавирусов», которая включена в настоящую заявку посредством ссылки для всех целей.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к тиазолидам и, более конкретно, к применению тиазолидов, таких как нитазоксанид и/или тизоксанид, против вирусов, принадлежащих к семейству *Coronaviridae*, таких как вирусы, принадлежащие к подсемейству *Orthocoronavirinae*.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном варианте реализации настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, вызванного вирусом, принадлежащим к семейству *Coronaviridae*, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества тиазолидного агента с получением эффективной концентрации тизоксанида в плазме субъекта, причем у указанного субъекта проявляется один или более симптомов заболевания.

Другой вариант реализации изобретения относится к способу предотвращения вирусного респираторного заболевания, включающий введение субъекту, у которого не проявляется симптом вирусного респираторного заболевания, эффективного количества тиазолидного агента, с получением эффективной концентрации тизоксанида в плазме субъекта.

Еще один вариант реализации относится к способу лечения легкого или умеренного заболевания, вызванного коронавирусом 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-COV-2), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного

количества тиазолидного агента, с получением эффективной концентрации тизоксанида в плазме субъекта.

ГРАФИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ

На фиг. 1 показаны графики, представляющие долю пациентов, не ответивших на лечение, в виде функции от времени от введения первой дозы нитазоксанида (или плацебо) до возвращения к обычному состоянию здоровья для всех субъектов, инфицированных коронавирусом (левая панель), и субъектов с коронавирусом в качестве единственного патогена (правая панель).

На фиг. 2 показаны графики, представляющие долю пациентов, не ответивших на лечение, в виде функции от времени от введения первой дозы нитазоксанида (или плацебо) до возвращения к обычному состоянию здоровья для всех субъектов, инфицированных коронавирусом (левая панель), и субъектов с коронавирусом в качестве единственного патогена (правая панель).

На фиг. 3 показан график, представляющий долю пациентов, не ответивших на лечение, в виде функции от времени от введения первой дозы нитазоксанида (или плацебо) до устойчивого ответа для субъектов, инфицированных коронавирусом, которые заполнили опросник с четырьмя вопросами. Устойчивый ответ определяется как: (i) снижение общего балла симптомов FLU-PRO с предыдущего дня, (ii) сообщения пациентов об общих симптомах, которые либо «несколько лучше», либо «намного лучше», чем вчера, (iii) отсутствие температуры в полости рта $\geq 100,4^{\circ}\text{F}$ ($\sim 38^{\circ}\text{C}$) в течение последних 24 часов, (iv) отсутствие последующего увеличения любого среднего балла домена или поддомена, за исключением уровней ниже фоновых, когда такие фоновые уровни составляют для тела/системы $\leq 0,56$, для горла $\leq 0,67$, для глаз $\leq 0,67$, для желудочно-кишечного тракта $\leq 2,0$, для головы $\leq 2,0$, для носа $\leq 0,75$, для грудной клетки = 0, для кашля $\leq 1,75$).

На фиг. 4 показаны графики, представляющие долю пациентов, не ответивших на лечение, в виде функции от времени от введения первой дозы нитазоксанида (или плацебо) до устойчивого ответа (A) для всех субъектов, инфицированных коронавирусом, которые заполнили опросник с четырьмя вопросами (B) для субъектов,

инфицированных коронавирусом, и сообщили по меньшей мере об одном респираторном симптоме, выбранном из боли в груди, кашля, симптомов носа, горла и головы, для которого балл FLU-PRO® составляет 2 или более; (С) для субъектов, инфицированных коронавирусом, которые заполнили опросник с четырьмя вопросами и сообщили по меньшей мере об одном респираторном симптоме, выбранном из боли в груди, кашля, симптомов носа, горла и головы, для которого балл FLU-PRO® составляет 3 или более.

На фиг. 5 показана структура доменов/субдоменов FLU-PRO®. Для целей анализа данных FLU-PRO® ответам на вопросы FLU-PRO® присваиваются баллы от 0 до 4, где 4 являются наиболее серьезными.

На фиг. 6 показано расположение субъектов для исследования в Примере 5.

На фиг. 7А-В показано клиническое выздоровление у пациентов с легким заболеванием COVID-19. (А) Время до устойчивого ответа у пациентов с легкой формой заболевания COVID-19; (В) время до возвращения к обычному состоянию здоровья у пациентов с легкой формой заболевания COVID-19.

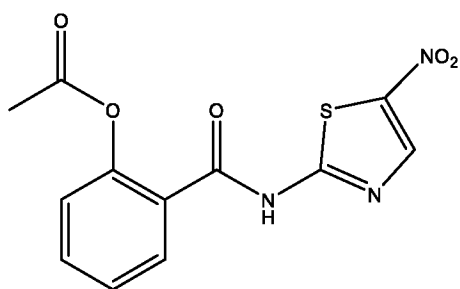
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем документе и в формуле изобретения формы единственного числа включают множественное число, если контекст явно не указывает иное. Во всем тексте описания, если не указано иное, «содержат», «содержит» и «содержащий» используются включительно, а не исключительно, так что указанное целое число или группа целых чисел могут включать одно или более других целых чисел или групп целых чисел. Термин «или» является включительным, если он не модифицирован, например, словом «либо». Таким образом, если контекст не указывает иное, слово «или» означает любого члена конкретного списка, а также включает любую комбинацию членов этого списка. За исключением операционных примеров или где указано иное, все числа, выражающие количества ингредиентов или условия реакций, используемые в настоящем документе, следует понимать как во всех случаях модифицированные термином «примерно».

Заголовки представлены только для удобства и никоим образом не должны быть истолкованы как ограничивающие изобретение. Если не указано обратное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается средним специалистом в данной области техники.

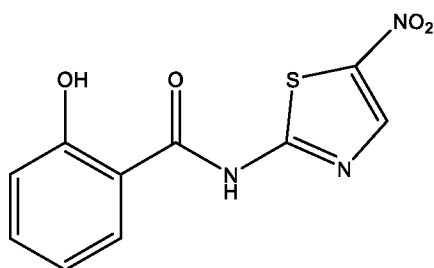
- 5 Терминология, используемая в настоящем документе, предназначена только для описания конкретных вариантов реализации и не предназначена для ограничения объема настоящего изобретения, который определяется исключительно формулой изобретения. Для того, чтобы настоящее изобретение было более понятным, сначала приведены определения некоторых терминов.
- 10 Все численные обозначения, например, pH, температура, время, концентрация и молекулярная масса, включая диапазоны, являются приближениями, которые изменяются в сторону (+) или (-) с шагом 1, 5 или 10%. Следует понимать, хотя это и не всегда указано явно, что всем числовым обозначениям предшествует термин «примерно». Также следует понимать, хотя это и не всегда указано явно, что реагенты,
- 15 описанные в настоящем документе, являются просто примерными и что их эквиваленты известны в данной области техники и изложены в подробном описании.

«NTZ» обозначает нитазоксанид, также известный как 2-(ацетилокси)-N-(5-нитро-2-тиазолил)бензамид, который представляет собой соединение, имеющее следующую структуру:

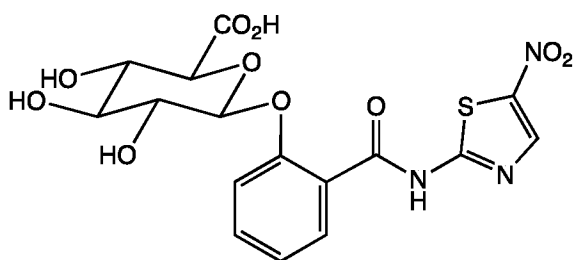


20

Тизоксанид является активным циркулирующим метаболитом нитазоксанида. Тизоксанид имеет следующую формулу:



Другим метаболитом нитазоксанида является глюкоронотизоксанид, который имеет следующую формулу:



- 5 Нитазоксанид одобрен в Соединенных Штатах для лечения диареи, вызванной *Cryptosporidium parvum* и *Giardia lamblia*.

Тиазolidные соединения можно синтезировать, например, способами, опубликованным в патентах США № 3950351 и 6020353, документах PCTWO2006042195A1 и US2009/0036467A.

- 10 Фармацевтические композиции, содержащие нитазоксанид и его метаболит, тизоксанид, были первоначально разработаны и выведены на рынок для лечения кишечных паразитарных инфекций. Раскрыты различные применения нитазоксанида, тизоксанида и других тиазolidных соединений, таких как RM-4848, например, в патентах США № RE47786, 10383855, 10363243, 10358428, 10336058, RE47404, 10100023, RE46724,
 15 9827227, 9820975, 9351937, 9345690, 9126992, 9107913, 9023877, 8895752, 8846727, 8772502, 8633230, 8524278, 8124632, 7645783, 7550493, 7285567, 6117894, 6020353, 5968961, 5965590, 5935591, 5886013, 5859038, 5856348, а также в публикациях патентных заявок США № 20200038377, 20190321338, 20190307730, 20190291404, 20190276417, 20190040026, 20180126722, 20180085353, 2018078533, 20170334868,
 20 20170281603, 20160243087, 20160228415, 2015025768, 20140341850, 20140112888, 20140065215, 20120294831, 20120122939, 20120108592, 20120108591, 20100330173,

20100292274, 20100209505, 20090036467, 20080097106, 20080097106, 20080096941, 20070167504, 20070015803, 20060194853, 20060089396, 20050171169, при этом каждый из указанных документов полностью включен в настоящую заявку посредством ссылки. Настоящая заявка также включает в себя посредством ссылки в полном объеме предварительную заявку США № 63/155481, поданную 2 марта 2021 года под названием «Лечение вирусных респираторных заболеваний в ограниченной популяции пациентов».

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что введение субъекту, такому как человек, эффективного количества тиазолидного агента, который обеспечивает эффективную концентрацию тизоксанида в плазме субъекта при введении, может лечить и/или предотвращать заболевание, вызванное вирусом, принадлежащим к семейству *Coronaviridae*, таким как вирус, принадлежащий к подсемейству *Orthocoronavirinae*. Используемый в настоящем документе термин «лечение и/или предотвращение заболевания, вызванного вирусом» может включать по меньшей мере одно из следующего: ингибирование репликации вируса, ингибирование передачи вируса, предотвращение закрепления вируса в хозяине, облегчение или ослабление симптомов или прогрессирования заболевания, вызванного вирусом. Лечение считается терапевтическим, если наблюдается хотя бы одно из снижения вирусной нагрузки, снижения смертности и/или заболеваемости, связанной с заболеванием, снижения прогрессирования заболевания или более короткой продолжительности заболевания. В определенных вариантах реализации настоящего изобретения «лечение и/или предотвращение заболевания, вызванного вирусом» может включать повышенную выживаемость среди субъектов, пораженных заболеванием, и получивших лечение тиазолидным агентом, по сравнению с субъектами, пораженными заболеванием, но не получившими лечения тиазолидным агентом, такими как субъекты, получившие плацебо. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения «лечение и/или предотвращение заболевания, вызванного вирусом» может включать в себя снижение вирусной нагрузки у субъекта, пораженного заболеванием, при введении тиазолидного агента. Однако в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения «лечение и/или предотвращение заболевания, вызванного вирусом», может включать в себя уменьшение или ослабление симптомов или прогрессирования заболевания, вызванного

вирусом. В некоторых вариантах реализации изобретения «лечение и/или предотвращение заболевания, вызванного вирусом» может включать статистически значимое сокращение времени до облегчения симптомов у субъектов, пораженных заболеванием, при введении тиазолидного агента по сравнению с субъектами, пораженными заболеванием, но не получившими лечения тиазолидным агентом, такими как субъекты, получающие плацебо. В некоторых вариантах реализации изобретения «лечение и/или предотвращение заболевания, вызванного вирусом» может включать статистически значимое сокращение времени до возвращения к обычному состоянию здоровья у субъектов, пораженных заболеванием, после введения тиазолидного агента по сравнению с субъектами, пораженными заболеванием, но не получившими лечения тиазолидным агентом, такими как субъекты, получающие плацебо. В некоторых вариантах реализации изобретения «лечение и/или предотвращение заболевания, вызванного вирусом» может включать статистически значимое сокращение времени до восстановления способности осуществлять нормальную жизнедеятельность у субъектов, пораженных заболеванием, после введения тиазолидного агента по сравнению с субъектами, пораженными заболеванием, но не получившими лечения тиазолидным агентом, такими как субъекты, получающие плацебо.

Семейство вирусов *Coronaviridae*

Семейство *Coronaviridae* включает в себя 2 подсемейства: подсемейство *Orthocoronavirinae* (также известное как семейство *Coronavirinae*) и подсемейство *Letovirinae*.

Подсемейство *Orthocoronavirinae* включает 4 рода: род *Alphacoronavirus*; род *Betacoronavirus*; род *Gammacoronavirus* и род *Alphacoronavirus*.

Род *Alphacoronavirus* включает следующие виды: коронавирус трансмиссивного гастроэнтерита (TGEV); альфакоронавирус 1 типа (*Alphacoronavirus 1*), который включает коронавирус собаки, коронавирус кошки, коронавирус трансмиссивного гастроэнтерита; коронавирус человека 229E; коронавирус человека NL63; коронавирус длиннокрылов 1 типа; коронавирус длиннокрылов HKU8; вирус эпизоотической диареи свиней; коронавирус подковоносов HKU2 и коронавирус домовых гладконосов 512.

Род *Betacoronavirus* включает следующие виды: коронавирус мышей (MHV); бетакоронавирус 1 типа (*Betacoronavirus 1*), который включает коронавирус крупного рогатого скота, коронавирус человека OC43; коронавирус ежей 1 типа; коронавирус человека HKU1; коронавирус Ближневосточного респираторного синдрома; 5 коронавирус мышей; коронавирус нетопырей HKU5; коронавирус ночных крыланов HKU9; коронавирус тяжёлого острого респираторного синдрома, включающий SARS-CoV, SARS-CoV-2; коронавирус косолапых кожанов HKU4.

Род *Gamacoronavirus* включает следующие виды: коронавирус птиц, коронавирус белухи SW1.

10 Род *Deltacoronavirus* включает следующие виды: коронавирус буюльбюлей HKU11 (*Bulbul coronavirus HKU11*), коронавирус свиней HKU15.

Заболевание

Заболевание, вызванное вирусом, принадлежащим к семейству *Coronaviridae*, таким как вирус, принадлежащий к подсемейству *Orthocoronavirinae*, может быть выражено в виде 15 одного или более симптомов, проявляемых субъектом, таким как человек, у которого анализ показал положительный результат на вирус.

Один или более симптомов могут включать повышенную температуру или лихорадку, которая может представлять собой, например, измеренную орально температуру не менее 37,3°C, или не менее 37,4°C, или не менее 37,5°C, или не менее 37,6°C, или не 20 менее 37,7°C, или не менее 37,8°C, или не менее 37,9°C, или не менее 38,0°C, или не менее 38,1°C, или не менее 38,2°C, или не менее 38,3°C, или не менее 38,4°C, или не менее 38,5°C.

Согласно некоторым вариантам реализации один или более симптомов заболевания могут также включать а) один или более респираторных симптомов, которые могут 25 включать один или более из кашля, боли в горле и заложенности носа; и/или один или более конституциональных симптомов, которые могут включать усталость, головную боль, миалгию и лихорадочное состояние.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения субъект может проявлять один или более симптомов, выбранных из повышенной температуры, одного или более респираторных симптомов, таких как кашель, боль в горле и заложенность носа; и один или более конституциональных симптомов, таких как усталость, головная
5 боль, миалгия и лихорадочное состояние.

В некоторых вариантах реализации изобретения субъект может проявлять два или более симптомов, выбранных из повышенной температуры, одного или более респираторных симптомов, таких как кашель, боль в горле и заложенность носа; и один или более конституциональных симптомов, таких как усталость, головная боль, миалгия и
10 лихорадочное состояние.

В некоторых вариантах реализации изобретения субъект может проявлять три или более симптомов, выбранных из повышенной температуры, одного или более респираторных симптомов, таких как кашель, боль в горле и заложенность носа; и один или более конституциональных симптомов, таких как усталость, головная боль, миалгия и
15 лихорадочное состояние.

В некоторых вариантах реализации изобретения субъект может проявлять четыре или более симптомов, выбранных из повышенной температуры, одного или более респираторных симптомов, таких как кашель, боль в горле и заложенность носа; и один или более конституциональных симптомов, таких как усталость, головная боль, миалгия
20 и лихорадочное состояние.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения вирус, принадлежащий к семейству *Coronaviridae*, такой как вирус, принадлежащий к подсемейству *Orthocoronavirinae*, может быть единственной причиной заболевания и его симптома(симптомов). Например, в некоторых вариантах реализации настоящего
25 изобретения у субъекта может быть отрицательный результат теста на любой из следующих патогенов: грипп А (неспецифический по подтипу), грипп А/Н1, А/Н1N1 (2009), подтипы А/Н3, грипп В, респираторно-синцитиальный вирус А и В (РСВ), парагрипп 1, 2, 3 и 4, метапневмовирус человека (hMPV), аденовирус (А-Ф), риновирус/энтеровирус человека, *Chlamydophila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*.

Тестирование на любой из этих патогенов, а также тестирование на вирус, принадлежащий к семейству *Coronaviridae*, такой как вирус, принадлежащий к подсемейству *Orthocoronavirinae*, можно проводить путем получения у субъекта образца, который может представлять собой, например, образец слюны или мазок из носо-5 глотки, и проведения полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Тестирование ОТ-ПЦР панели респираторных патогенов коммерчески доступно, например, в Genmark, Карлсбад, Калифорния, США, в виде панели респираторных патогенов ePlex[®].

Тем не менее, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное заболевание у субъекта может быть вызвано одним или более дополнительными патогенами в дополнение к вирусу, принадлежащему к семейству *Coronaviridae*, таким как вирус, принадлежащий к подсемейству *Orthocoronavirinae*. Примеры таких дополнительных патогенов могут включать вирус гриппа, такой как вирус гриппа А, и вирус, принадлежащий к роду *Enterovirus* семейства *Picornaviridae*, который может представлять собой энтеровирус и/или риновирус. Например, указанное заболевание и его симптомы могут быть вызваны комбинацией вируса, принадлежащего к семейству *Coronaviridae*, такого как вирус, принадлежащий к подсемейству *Orthocoronavirinae*, и вируса гриппа А, когда у субъекта положительный результат тестирования как на вирус, принадлежащий к семейству *Coronaviridae*, так и на вирус гриппа А. Указанное заболевание и его симптомы могут быть вызваны комбинацией вируса, принадлежащего к семейству *Coronaviridae*, такого как вирус, принадлежащий к подсемейству *Orthocoronavirinae*, и вируса, принадлежащего к роду *Enterovirus* семейства *Picornaviridae*, который может представлять собой энтеровирус и/или риновирус, когда у субъекта положительный результат тестирования как на вирус, принадлежащий к семейству *Coronaviridae*, так и на вирус, принадлежащий к роду *Enterovirus* семейства *Picornaviridae*.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное заболевание и его симптомы могут быть вызваны вирусом, принадлежащим к роду *Alphacoronavirus*. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения указанный вирус, принадлежащий к роду *Alphacoronavirus*, может быть единственной причиной

заболевания и его симптомов. Тем не менее, согласно некоторым вариантам реализации заболевание у субъекта может быть вызвано одним или более дополнительными патогенами, такими как описанные выше, в дополнение к вирусу, принадлежащему к роду *Alphacoronavirus*.

- 5 Согласно некоторым вариантам реализации заболевание и его симптомы могут быть вызваны вирусом, принадлежащим к роду *Betacoronavirus*. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения вирус, принадлежащий к роду *Betacoronavirus*, может быть единственной причиной заболевания и его симптомов. Тем не менее, согласно некоторым вариантам реализации заболевание у субъекта может
- 10 быть вызвано одним или более дополнительными патогенами, такими как описанные выше, в дополнение к вирусу, принадлежащему к роду *Betacoronavirus*.

В некоторых вариантах реализации указанное заболевание и его симптомы могут быть вызваны вирусом, выбранным из группы, состоящей из коронавируса NL63, коронавируса HKU1, коронавируса 229E и коронавируса OC43. Согласно некоторым

15 вариантам реализации настоящего изобретения такой вирус может быть единственной причиной заболевания и его симптомов. Тем не менее, в некоторых вариантах реализации заболевание у субъекта может быть вызвано одним или более дополнительными патогенами, такими как описанные выше, в дополнение к вирусу, выбранному из группы, состоящей из коронавируса NL63, коронавируса HKU1,

20 коронавируса 229E и коронавируса OC43.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное заболевание может быть таким, что оно имеет среднюю продолжительность симптома(симптомов) у пациентов, которые страдают от заболевания, но остаются без лечения или получают плацебо, по меньшей мере 160 часов, или по меньшей мере 170 часов, или по меньшей

25 мере 180 часов, или по меньшей мере 190 часов, или по меньшей мере 200 часов, или по меньшей мере 210 часов, или по меньшей мере 220 часов, или по меньшей мере 230 часов, или по меньшей мере 240 часов, или по меньшей мере 250 часов от появления симптома(симптомов).

В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание может быть таким, что среднее время возвращения к обычному состоянию здоровья у пациентов, которые страдают от заболевания, но остаются без лечения или получают плацебо, составляет по меньшей мере 160 часов, или по меньшей мере 170 часов, или по меньшей мере 180 часов, или по меньшей мере 190 часов, или по меньшей мере 200 часов, или по меньшей мере 210 часов, или по меньшей мере 220 часов, или по меньшей мере 230 часов, или по меньшей мере 240 часов, или по меньшей мере 250 часов от появления симптома(симптомов) заболевания.

В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание может быть таким, что среднее время для возвращения к осуществлению нормальной жизнедеятельности у пациентов, которые поражены заболеванием, но остаются без лечения или получают плацебо, составляет по меньшей мере 160 часов, или по меньшей мере 170 часов, или по меньшей мере 180 часов, или по меньшей мере 190 часов, или по меньшей мере 200 часов, или по меньшей мере 210 часов, или по меньшей мере 220 часов, или по меньшей мере 230 часов, или по меньшей мере 240 часов, или по меньшей мере 250 часов от появления симптома(симптомов) заболевания.

Пациент

В некоторых вариантах реализации изобретения пациент может быть выбран с использованием методики, раскрытой в предварительной заявке США № 63/155481, поданной 2 марта 2021 года под названием «ЛЕЧЕНИЕ ВИРУСНОГО РЕСПИРАТОРНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ В ОТОБРАННОЙ ПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОВ», которая полностью включена в настоящую заявку посредством ссылки.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения пациентом может быть человек с положительным результатом теста на вирус, принадлежащий к семейству *Coronaviridae*, который дал приемлемые ответы на следующие четыре вопроса опросника FLU-PRO («опросник с четырьмя вопросами») перед введением тиазолидного агента, такого как тизоксанид, фармацевтически приемлемая соль тизоксанида и/или пролекарство тизоксанида, такого как нитазоксанид:

(A) Вы сегодня вернулись к своему обычному состоянию здоровья?

Да (неприемлемый ответ)

Нет (приемлемый ответ)

(B) Насколько симптомы заболевания мешают сегодня вашей обычной

5 жизнедеятельности?

Совсем не мешают (недопустимый ответ)

Немного мешают (приемлемый ответ)

В некоторой степени мешают (приемлемый ответ)

Довольно ощутимо мешают (приемлемый ответ)

10 Очень сильно мешают (приемлемый ответ)

(C) Насколько серьезными сегодня были симптомы гриппа?

Сегодня нет симптомов гриппа (неприемлемый ответ)

Легкие симптомы (неприемлемый ответ)

Умеренные симптомы (приемлемый ответ)

15 Тяжелые симптомы (приемлемый ответ)

Очень тяжелые симптомы (приемлемый ответ)

(D) В целом каковы были ваши симптомы гриппа сегодня по сравнению со вчерашним днем?

Намного лучше (неприемлемый ответ)

20 В некоторой степени лучше (неприемлемый ответ)

Немного лучше (неприемлемый ответ)

Примерно такие же (приемлемый ответ)

Немного хуже (приемлемый ответ)

В некоторой степени хуже (приемлемый ответ)

25 Намного хуже (приемлемый ответ)

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения пациент может быть иммунологически наивным пациентом, то есть пациентом без предшествующего воздействия вируса, принадлежащего к семейству *Coronaviridae*, наличие которого у пациента подтверждено положительным результатом анализа.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения у пациента могут отсутствовать антитела к вирусу, принадлежащему к семейству *Coronaviridae*, наличие которого у пациента подтверждено положительным результатом анализа. Например, у пациента можно получить образец биологической жидкости, такой как образец крови, и
5 отправить в лабораторию для тестирования для обнаружения антител к вирусу. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения у пациента может не быть антител к любому вирусу человека, принадлежащему к семейству *Coronaviridae*, включая вирус, наличие которого у пациента подтверждено положительным результатом анализа, и к другим вирусам человека, принадлежащим к семейству
10 *Coronaviridae*, наличие которых у пациента не подтверждено положительным результатом анализа. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения у пациента может не быть антител к любому вирусу, принадлежащему к семейству *Coronaviridae*, включая вирус, наличие которого у пациента подтверждено положительным результатом анализа, и к другим вирусам, которые принадлежат к
15 семейству *Coronaviridae*, но наличие которых у пациента не подтверждено положительным результатом анализа.

Согласно некоторым вариантам реализации пациент может представлять собой пациента с повышенной температурой или лихорадкой, которая может представлять собой, например, орально измеренную температуру не менее 37,3°C, или не менее
20 37,4°C, или не менее 37,5°C, или не менее 37,6°C, или не менее 37,7°C, или не менее 37,8°C, или не менее 37,9°C, или не менее 38,0°C, или не менее 38,1°C, или не менее 38,2°C, или не менее 38,3°C, или не менее 38,4°C, или не менее 38,5°C. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения такой пациент может дополнительно удовлетворять одному или обоим из следующих критериев (a) дать приемлемый ответ
25 на каждый из четырех вопросов из опросника с четырьмя вопросами; (b) не иметь антител к вирусу, принадлежащему к семейству *Coronaviridae*, наличие которого у пациента подтверждено положительным результатом теста, и/или не иметь антител к любому вирусу человека, принадлежащему к семейству *Coronaviridae*, и/или не иметь антител к любому вирусу, принадлежащему к семейству *Coronaviridae*.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения пациент может представлять собой пациента по меньшей мере с одним симптомом, который может включать черепно-мозговые симптомы, такие как головная боль, ощущение сдавленности изнутри в голове (субдомен головы); симптомы со стороны горла, такие как затруднение глотания, боль в горле или больное горло, колющее или зудящее горло (домен горла); симптомы со стороны носа, такие как заложенность носа/заложенный нос, насморк/текущий нос, давление в пазухах носа и чихание (домен носа); симптомы со стороны грудной клетки, такие как затрудненное дыхание, чувство стеснения в груди и застой в груди (субдомен грудной клетки); симптомы, связанные с кашлем, такие как кашель, сухой кашель, откашливание мокроты или слизи, мокрый кашель или кашель с мокротой (субдомен кашля), и средний балл по меньшей мере для одного из этих пяти доменов или субдоменов равен 2,0 или более, или равен 3,0 или более при определении по опроснику FLU-PRO®. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения указанный пациент может также удовлетворять по меньшей мере одному, по меньшей мере двум или по меньшей мере трем из следующих критериев: (a) дать приемлемый ответ на каждый из четырех вопросов указанного опросника с четырьмя вопросами; (b) не иметь антител к вирусу, принадлежащему к семейству *Coronaviridae*, наличие которого подтверждено положительным результатом анализа, и/или не иметь антител к любому вирусу человека, принадлежащему к семейству *Coronaviridae*, и/или не иметь антител к любому вирусу, принадлежащему к семейству *Coronaviridae*; (c) иметь повышенную температуру или лихорадку, как определено выше.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения пациент может представлять собой пациента с по меньшей мере одним симптомом, указанным в доменах/субдоменах головы, горла, носа, грудной клетки или кашля опросника FLU-PRO®, и средний балл для по меньшей мере двух из пяти доменов или субдоменов равен 2,0 или более или равен 3,0 или более. Согласно некоторым вариантам реализации указанный пациент может также удовлетворять по меньшей мере одному, по меньшей мере двум или по меньшей мере трем из следующих критериев: (a) дать приемлемый ответ на каждый из четырех вопросов опросника с четырьмя вопросами; (b) не иметь антител к вирусу, принадлежащему к семейству *Coronaviridae*, наличие которого у указанного пациента подтверждено положительным результатом анализа, и/или не

иметь антител к любому вирусу человека, принадлежащему к семейству *Coronaviridae*, и/или не иметь антител к любому вирусу, принадлежащему к семейству *Coronaviridae*;
(с) иметь повышенную температуру или лихорадку, как определено выше.

5 Согласно некоторым вариантам реализации указанный пациент может представлять собой пациента с по меньшей мере одним симптомом, перечисленным в доменах/субдоменах головы, горла, носа, грудной клетки или кашля по FLU-PRO®, при этом средний балл по меньшей мере для одного из этих пяти доменов или субдоменов равен 2,0 или более, или равен 3,0 или более, а частота пульса в состоянии покоя равна 90 или более ударов в минуту (уд/мин), или равна 92 уд/мин или более, или равна 95

10 уд/мин или более, или равна 98 уд/мин или более, или равна 100 уд/мин или более. Согласно некоторым вариантам реализации указанный пациент может также удовлетворять по меньшей мере одному, по меньшей мере двум или по меньшей мере трем из следующих критериев: (а) дать приемлемый ответ на каждый из четырех вопросов в опроснике с четырьмя вопросами; (b) не иметь антител к вирусу, принадлежащему к семейству *Coronaviridae*, наличие которого у пациента

15 подтверждено положительным результатом анализа, и/или не иметь антител к любому вирусу человека, принадлежащему к семейству *Coronaviridae*, и/или не иметь антител к любому вирусу, принадлежащему к семейству *Coronaviridae*; (с) иметь повышенную температуру или лихорадку, как определено выше.

20 В некоторых вариантах реализации изобретения указанный пациент может представлять собой пациента с по меньшей мере одним симптомом, перечисленным в доменах/поддоменах головы, горла, носа, грудной клетки или кашля по FLU-PRO®, средний балл по меньшей мере для одного из этих пяти доменов или поддоменов равен 2,0 или более, или равен 3,0 или более, и частота дыхания в покое равна 16 вдохов в

25 минуту (вд./мин) или более, или равна 18 вд./мин или более, или равна 20 вд./мин или более, или равна 21 вд./мин или более, или равна 22 вд./мин или более. Согласно некоторым вариантам реализации указанный пациент может также удовлетворять по меньшей мере одному, по меньшей мере двум или по меньшей мере трем из следующих критериев: (а) дать приемлемый ответ на каждый из четырех вопросов опросника с

30 четырьмя вопросами; (b) не иметь антител к вирусу, принадлежащему к семейству

Coronaviridae, наличие которого у указанного пациента подтверждено положительным результатом анализа, и/или не иметь антител к любому вирусу человека, принадлежащему к семейству *Coronaviridae*, и/или не иметь антител к любому вирусу, принадлежащему к семейству *Coronaviridae*; (с) иметь повышенную температуру или
5 лихорадку, как определено выше.

Тем не менее, в некоторых вариантах реализации изобретения пациент может быть пациентом с по меньшей мере одним симптомом, перечисленным в доменах/субдоменах головы, горла, носа, грудной клетки или кашля по FLU-PRO®, средний балл для по меньшей мере двух из пяти доменов или субдоменов равен 2,0 или более или равен 3,0
10 или более, частота пульса в состоянии покоя менее 90 уд/мин и частота дыхания в состоянии покоя менее 20 вдохов в минуту. Согласно некоторым вариантам реализации указанный пациент может также удовлетворять по меньшей мере одному, по меньшей мере двум или по меньшей мере трем из следующих критериев: (а) дать приемлемый ответ на каждый из четырех вопросов опросника с четырьмя вопросами; (b) не иметь
15 антител к вирусу, принадлежащему к семейству *Coronaviridae*, наличие которого у указанного пациента подтверждено положительным результатом анализа, и/или не иметь антител к любому вирусу человека, принадлежащему к семейству *Coronaviridae*, и/или не иметь антител к любому вирусу, принадлежащему к семейству *Coronaviridae*; (с) иметь повышенную температуру или лихорадку, как определено выше.

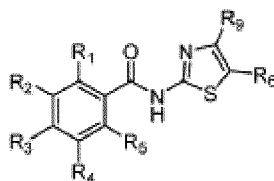
20 Пациентом в этом разделе может быть пациент, у которого подтвержден положительным результатом анализа вирус, принадлежащий к семейству *Coronaviridae*, который может представлять собой, например, вирус, принадлежащий к роду *Alphacoronavirus*; вирус, принадлежащий к роду *Betacoronavirus*; вирус, выбранный из группы, состоящей из коронавируса NL63, коронавируса HKU1, коронавируса 229E и коронавируса OC43; или
25 коронавирус, связанный с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS), который может представлять собой SARS-CoV или SARS-CoV-2.

Тиазолидный агент

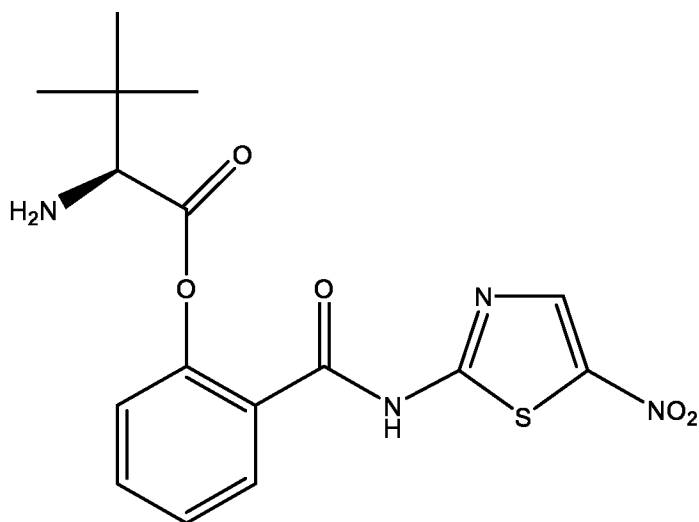
Тиазолидный агент может содержать тизоксанид, фармацевтически приемлемую соль тизоксанида и/или пролекарство тизоксанида.

В некоторых вариантах реализации пролекарство тизоксанида может представлять собой нитазоксанид.

Тем не менее, в некоторых вариантах реализации изобретения пролекарство тизоксанида может представлять собой пролекарство тизоксанида, описанное в публикации WO2016/077420 и патентах США №№ 10100023; 10358428; 10577337, каждый из которых полностью включен в настоящую заявку посредством ссылки. Такое



пролекарство может иметь формулу: (I), где R₆ представляет собой NO₂; каждый из R₂, R₃, R₄, R₅ и R₉ представляет собой водород; R₁ имеет значения, определенные, например, в WO2016/077420. Неограничивающие примеры таких пролекарств включают RM-5061, который имеет следующую формулу:



и RM-5066, как определено, например, в WO2016/077420.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения фармацевтически приемлемая соль тизоксанида может представлять собой соль тизоксанида, описанную в предварительной заявке США № 63/054072, поданной 20 июля 2020 года под названием «Соли тизоксанида» или в соответствующей заявке РСТ № РСТ/US2021/042196, поданной 19 июля 2021 года, обе из которых полностью включены в настоящую заявку посредством ссылки. Такие соли включают аминсодержащие соли

тизоксанида, такие как соль тизоксанида, образованная жидким аминсодержащим основанием, таким как аммиак, метиламин, диэтиламин, этаноламин, дициклогексиламин, N-метилморфолин, аммоний, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, триэтиламин, 5 диэтиламин, этиламин, трибутиламин, пиридин, N,N-диметиланилин, N-метилпиперидин, N-метилморфолин, дициклогексиламин, прокаин, дибензиламин, N,N-дибензилфенэтиламин, 1-эфенамин и N,N'-дибензилэтилендиамин, этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, пиперидин.

Композиции

10 Тиазолидный агент, такой как тизоксанид, фармацевтически приемлемую соль тизоксанида и/или пролекарство тизоксанида, которое может представлять собой нитазоксанид, можно вводить в виде части фармацевтической композиции. Фармацевтическая композиция может содержать, в дополнение к тиазолидному агенту, носитель, такой как фармацевтически приемлемый носитель. Термин «носитель» может 15 использоваться в самом широком смысле. Например, термин «носитель» относится к любым носителям, разбавителям, вспомогательным веществам, смачивающим агентам, буферным агентам, суспендирующим агентам, смазочным агентам, адъювантам, вспомогательным основам, системам доставки, эмульгаторам, разрыхлителям, абсорбентам, консервантам, поверхностно-активным веществам, красителям, 20 ароматизаторам и подсластителям. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения носитель может представлять собой фармацевтически приемлемый носитель, термин более узкий, чем носитель, поскольку термин «фармацевтически приемлемый носитель» означает нетоксичный носитель, который был бы подходящим для использования в фармацевтической композиции. Фактические уровни дозировки 25 тиазолидного агента в фармацевтической композиции могут варьироваться так, чтобы вводить количество тиазолидного агента, эффективное для обеспечения эффективной концентрации тизоксанида в плазме субъекта и, следовательно, для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента.

Выбранный уровень дозы может зависеть от активности конкретного тиазолидного агента, способа введения, тяжести состояния, подлежащего лечению, и состояния и 30

предшествующей истории болезни пациента, подлежащего лечению. Однако специалист в данной области техники может назначить начальные дозы тиазолидного агента(агентов) на более низком уровне, чем требуется для достижения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозировку до достижения желаемого эффекта. При желании эффективную суточную дозу можно разделить на несколько доз для целей введения, например, от двух до четырех доз в сутки. Однако следует понимать, что удельный уровень дозы для любого конкретного пациента может зависеть от множества факторов, включая массу тела, общее состояние здоровья, диету, время и путь введения и комбинацию с другими терапевтическими агентами, а также степень тяжести состояния или заболевания, подлежащего лечению.

Фармацевтическую композицию можно вводить системно, например, в пероральной композиции, такой как твердая пероральная композиция. Например, она может быть в физической форме порошка, таблетки, капсулы, пастилки, геля, раствора, суспензии, сиропа и т.п. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция может быть в форме композиции, описанной в патентах США № 8524278 и 9351937. Такая композиция может представлять собой, например, композицию с пролонгированным высвобождением, содержащую часть с контролируемым высвобождением, содержащую первое количество тиазолидного агента, который может представлять собой, например, нитазоксанид и/или тизоксанид, и часть с немедленным высвобождением, содержащую второе количество тиазолидного агента, который может представлять собой, например, нитазоксанид и/или тизоксанид. Совместно первое количество и второе количество могут обеспечивать эффективное количество тиазолидного агента, которое может обеспечивать эффективную концентрацию тизоксанида в плазме субъекта, такого как человек. Эти композиции можно вводить в виде разовой дозы или в нескольких дозах, которые вводят в разное время.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения общее количество тиазолидного агента, такого как нитазоксанид и/или тизоксанид, может составлять от примерно 20% до примерно 95%, или от примерно 30% до примерно 90%, или от примерно 35% до примерно 85%, или от примерно 60% до примерно 75% по массе

композиции. Композиция может быть приготовлена для немедленного высвобождения, контролируемого высвобождения или замедленного высвобождения. Указанные композиции могут содержать одну или несколько дополнительных фармацевтически приемлемых добавок или вспомогательных веществ. Эти вспомогательные вещества являются терапевтически инертными ингредиентами, которые хорошо известны в данной области. Используемый в настоящем документе термин «инертный ингредиент» может относиться к терапевтически инертным ингредиентам, которые хорошо известны в фармацевтической промышленности и которые можно применять отдельно или в различных комбинациях и которые включают, например, разбавители, разрыхлители, связующие, суспендирующие агенты, скользящие вещества, смазывающие вещества, наполнители, покрывающие агенты, солюбилизующий агент, подсластители, красители, ароматизаторы и антиоксиданты. См., например: Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, edited by E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19th edition, Easton, Pa.

Примеры разбавителей или наполнителей включают, но не ограничиваются ими, крахмал, лактозу, ксилит, сорбит, сахарную пудру, прессованный сахар, декстраты, декстрин, декстрозу, фруктозу, лактит, маннит, сахарозу, тальк, микрокристаллическую целлюлозу, карбонат кальция, кальций фосфатный двухосновный или трехосновный, дикальцийфосфат дегидрат, сульфат кальция и т.п. Количество разбавителей или наполнителей может находиться в диапазоне от примерно 2 до примерно 15 % от массы всей композиции.

Примеры дезинтегрирующих агентов включают, но не ограничиваются ими, альгиновую кислоту, метакриловую кислоту ДВБ, поперечно-сшитую ПВП, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, кросповидон, полакрилин калия, натрий крахмалгликолят, включая кукурузный или маисовый крахмал, прежелатинизированный крахмал и т.п. Количество дезинтегрирующего агента (дезинтегрирующих агентов) обычно составляет от примерно 2 до примерно 15 % от массы всей композиции.

Примеры связующих веществ включают, но не ограничиваются ими, крахмалы, такие как картофельный крахмал, пшеничный крахмал, кукурузный крахмал;

микрористаллическая целлюлоза; целлюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), этилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия; природные камеди, такие как аравийская камедь, альгиновая кислота, гуаровая камедь; жидкая глюкоза, декстрин, повидон, сироп, полиэтиленоксид, поливинилпирролидон, поли-N-виниламид, полиэтиленгликоль, желатин, полипропиленгликоль, трагакант и т.п. Количество связующего вещества (связующих веществ) составляет от примерно 0,2% до примерно 14% от массы всей композиции.

Примеры скользящих веществ включают, но не ограничиваются ими, диоксид кремния, коллоидный безводный диоксид кремния, трисиликат магния, трехосновный фосфат кальция, силикат кальция, силикат магния, коллоидный диоксид кремния, порошкообразную целлюлозу, крахмал, тальк и т.д. Количество скользящего вещества (скользящих веществ) составляет от примерно 0,01% до примерно 0,3% от массы всей композиции.

Примеры смазывающих веществ включают, но не ограничиваются ими, стеарат магния, стеарат алюминия, стеарат кальция, стеарат цинка, стеариновую кислоту, полиэтиленгликоль, глицерилбегенат, минеральное масло, стеарилфумарат натрия, тальк, гидрогенизированное растительное масло и тому подобное. Количество смазывающего вещества (смазывающих веществ) составляет от примерно 0,2% до примерно 1,0% от массы всей композиции.

Указанные композиции могут содержать связующее, которое представляет собой низковязкий полимер. Примеры низковязких полимеров включают, но не ограничиваются ими, низковязкие полимеры гидроксипропилметилцеллюлозы, такие как те, которые доступны коммерчески от компании Dow Chemical под торговым названием Methocel™ (например, Methocel E50LV™, Methocel K100LVR™ и Methocel F50LVR™) и низковязкие полимеры гидроксипропилцеллюлозы. Низковязкий полимер обычно присутствует в количестве от примерно 10 до примерно 20%, или от примерно 10% до примерно 15%, или предпочтительно примерно 12% от общей массы всей композиции или в вариантах реализации настоящего изобретения с частями с контролируемым высвобождением и немедленным высвобождением низковязкий

полимер в части с контролируемым высвобождением обычно присутствует в количестве от примерно 15% до примерно 20%, предпочтительно примерно 18% от массы части с контролируемым высвобождением.

Указанные композиции могут дополнительно содержать материал покрытия. Материалы покрытия обычно присутствуют в виде наружного слоя на лекарственной форме, который покрывает композицию полностью. Например, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная лекарственная форма представляет собой таблетку для перорального приема, в которой часть с контролируемым высвобождением составляет первый слой таблетки, а часть с немедленным высвобождением составляет второй слой, который наносят поверх первого слоя с получением таблетки с ядром. В таких вариантах реализации, например, материал покрытия может находиться в виде внешнего слоя покрытия, который наносят поверх таблетки с ядром. Материал покрытия обычно составляет от примерно 1 до примерно 5 % по массе композиции и может содержать гидроксипропилметилцеллюлозу и/или полиэтиленгликоль и одно или более вспомогательных веществ, выбранных из группы, включающей покрывающие агенты, непрозрачные вещества, маскирующие вкус средства, наполнители, полирующие агенты, красители, препятствующие прилипанию агенты и тому подобное. Примеры веществ пленочных покрытий и способы их применения хорошо известны специалистам в данной области техники.

20 Введение

Тиазолидный агент, такой как нитазоксанид и/или тизоксанид, можно вводить в течение периода времени, подходящего для эффективного лечения заболевания, вызванного вирусом, принадлежащим к семейству *Coroviridae*, таким как вирус, принадлежащий к подсемейству *Orthocoronavirinae*. Указанные композиции можно применять в нескольких подходящих дозах и режимах. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения введение можно проводить в течение периода времени от примерно 3 дней до примерно 104 недель. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения введение можно проводить в течение периода времени более 104 недель и возможно даже неограниченное время. Соответствующие режимы может определять врач.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения введение тиазолидного агента, такого как нитазоксанид и/или тизоксанид, можно начинать в течение 24 часов, или в течение 30 часов, или в течение 35 часов, или в течение 40 часов, или в течение 45 часов, или в течение 50 часов, или в течение 60 часов, или в течение 72 часов, или в течение 96 часов с момента появления у субъекта, такого как человек, по меньшей мере одного симптома заболевания, вызванного вирусом, принадлежащим к семейству *Coronaviridae*, таким как вирус, принадлежащий к подсемейству *Orthocoronavirinae*. Например, введение тиазолидного агента, такого как нитазоксанид и/или тизоксанид, можно начинать в течение 24 часов, или в течение 30 часов, или в течение 35 часов, или в течение 40 часов, или в течение 45 часов, или в течение 50 часов, или в течение 60 часов, или в течение 72 часов, или в течение 96 часов с момента появления у субъекта, такого как человек, одного или более симптомов, выбранных из повышенной температуры или лихорадки (такие, как измеренная орально температура не менее 37,3°C, или не менее 37,4°C, или не менее 37,5°C, или не менее 37,6°C, или не менее 37,7°C, или не менее 37,8°C, или не менее 37,9°C, или не менее 38,0°C, или не менее 38,1°C, или не менее 38,2°C, или не менее 38,3°C, или не менее 38,4°C, или не менее 38,5°C); одного или более респираторных симптомов, таких как кашель, боль в горле и заложенность носа; и одного или более конституциональных симптомов, таких как усталость, головная боль, миалгия и лихорадочное состояние.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения суточная доза тиазолидного агента, такого как нитазоксанид и/или тизоксанид, вводимая человеку, может составлять от 100 мг до 1300 мг, или от 200 мг до 1200 мг, или от 250 мг до 1100 мг, или от 300 мг до 1000 мг, или любое значение или поддиапазон дозы в этих пределах. Примерные значения дозы включают 100 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг, 700 мг или 800 мг.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения тиазолидный агент, такой как нитазоксанид и/или тизоксанид, можно вводить по меньшей мере в течение 2 дней, или по меньшей мере в течение 3 дней, или по меньшей мере в течение 4 дней, или по меньшей мере в течение 5 дней, или по меньшей мере в течение 6 дней. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения тиазолидный агент, такой как

нитазоксанид и/или тизоксанид, можно вводить в течение периода от 2 до 14 дней, или от 3 до 10 дней, или от 4 до 7 дней, или любого значения или поддиапазона в этих пределах. В определенных вариантах реализации настоящего изобретения тиазолидный агент, такой как нитазоксанид и/или тизоксанид, можно вводить в течение 5 дней.

5 Суточная доза тиазолидного агента, такого как нитазоксанид и/или тизоксанид, может составлять от 300 мг до 900 мг, или от 400 мг до 800 мг, или от 500 мг до 700 мг, или любое значение или поддиапазон дозы в этих пределах. Примерные значения дозы включают 300 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг, 700 мг или 800 мг. Указанный тиазолидный агент, такой как нитазоксанид и/или тизоксанид, можно вводить один, два или три раза
10 в сутки. В определенных случаях 600 мг нитазоксанида и/или тизоксанида можно вводить два раза в сутки.

Лечение

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения введение тиазолидного агента, такого как нитазоксанид и/или тизоксанид, может привести к статистически
15 значимому сокращению времени до облегчения симптомов у субъектов, пораженных заболеванием, при введении тиазолидного агента по сравнению с субъектами, пораженными заболеванием, но не получающими лечение тиазолидным агентом, такими как субъекты, получающие плацебо. Например, продолжительность симптома(симптомов) заболевания может быть уменьшена по меньшей мере на 10
20 часов, или по меньшей мере на 15 часов, или по меньшей мере на 20 часов, или по меньшей мере на 25 часов, или по меньшей мере на 30 часов, или по меньшей мере на 35 часов, или по меньшей мере на 40 часов, или по меньшей мере на 45 часов, или по меньшей мере на 50 часов, или по меньшей мере на 55 часов, или по меньшей мере на 60 часов у субъектов, пораженных заболеванием, при введении тиазолидного агента, по
25 сравнению с субъектами, пораженными заболеванием, но не получившими лечения тиазолидным агентом, такими как субъекты, получающие плацебо. В некоторых вариантах реализации продолжительность симптома(симптомов) заболевания может быть уменьшена по меньшей мере на 10 часов, или по меньшей мере на 15 часов, или по меньшей мере на 20 часов, или по меньшей мере на 25 часов, или по меньшей мере на
30 30 часов, или по меньшей мере на 35 часов, или по меньшей мере на 40 часов, или по

меньшей мере на 45 часов, или по меньшей мере на 50 часов, или по меньшей мере 55 часов, или по меньшей мере на 60 часов у субъектов, пораженных заболеванием, после введения тиазолидного агента, по сравнению с субъектами, пораженными заболеванием, но не получившими лечения тиазолидным агентом, такими как субъекты, получающие плацебо, когда заболевание имеет среднюю продолжительность симптома(симптомов) у субъекта, пораженного заболеванием, но не получившего лечения или получившего плацебо, по меньшей мере 160 часов, или по меньшей мере 170 часов, или по меньшей мере 180 часов, или по меньшей мере 190 часов, или по меньшей мере 200 часов, или по меньшей мере 210 часов, или по меньшей мере 220 часов, или по меньшей мере 230 часов, или по меньшей мере 240 часов, или по меньшей мере 250 часов от появления симптома(симптомов).

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения введение тиазолидного агента, такого как нитазоксанид и/или тизоксанид, может привести к статистически значимому сокращению времени до возвращения к обычному состоянию здоровья у субъектов, пораженных заболеванием, после введения тиазолидного агента, такого как нитазоксанид и/или тизоксанид, по сравнению с субъектами, пораженными заболеванием, но не получающими лечение тиазолидным агентом, такими как субъекты, получающие плацебо. Например, время от появления симптома(симптомов) заболевания до возвращения к обычному состоянию здоровья может быть уменьшено по меньшей мере на 10 часов, или по меньшей мере на 15 часов, или по меньшей мере на 20 часов, или по меньшей мере на 25 часов, или по меньшей мере на 30 часов, или по меньшей мере на 35 часов, или по меньшей мере на 40 часов, или по меньшей мере на 45 часов, или по меньшей мере на 50 часов, или по меньшей мере на 55 часов, или по меньшей мере на 60 часов у субъектов, пораженных заболеванием, при введении тиазолидного агента, такого как нитазоксанид и/или тизоксанид, по сравнению с субъектами, пораженными заболеванием, но не получавшими лечения тиазолидным агентом, такими как субъекты, получавшие плацебо. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения время от появления симптома(симптомов) заболевания до возвращения к обычному состоянию здоровья может быть уменьшено по меньшей мере на 10 часов, или по меньшей мере на 15 часов, или по меньшей мере на 20 часов, или по меньшей мере на 25 часов, или по меньшей мере на 30 часов, или по меньшей мере на

35 часов, или по меньшей мере на 40 часов, или по меньшей мере на 45 часов, или по
меньшей мере на 50 часов, или по меньшей мере 55 часов или по меньшей мере 60 часов
у субъектов, пораженных заболеванием, при введении тиазолидного агента, такого как
нитазоксанид и/или тизоксанид, по сравнению с субъектами, пораженными
5 заболеванием, но не получившими лечения тиазолидным агентом, такими как субъекты,
получающие плацебо, когда для указанного заболевания среднее время возвращения к
обычному состоянию здоровья у пациентов, которые поражены заболеванием, но
остаются без лечения или получают лечение плацебо, составляет по меньшей мере 160
часов, или по меньшей мере 170 часов, или по меньшей мере 180 часов, или по меньшей
10 мере 190 часов, или по меньшей мере 200 часов, или по меньшей мере 210 часов, или по
меньшей мере 220 часов, или по меньшей мере 230 часов, или по меньшей мере 240
часов, или по меньшей мере 250 часов от появления симптома(симптомов) заболевания.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения введение тиазолидного
агента, такого как нитазоксанид и/или тизоксанид, может привести к статистически
15 значимому сокращению времени до достижения способности осуществлять
нормальную жизнедеятельность у субъектов, пораженных заболеванием, после
введения тиазолидного агента, такого как нитазоксанид и/или тизоксанид, по сравнению
с субъектами, пораженными заболеванием, но не получающими лечения тиазолидным
агентом, такими как субъекты, получающие плацебо. Например, время от появления
20 симптома(симптомов) заболевания до способности осуществлять нормальную
жизнедеятельность может быть уменьшено по меньшей мере на 10 часов, или по
меньшей мере на 15 часов, или по меньшей мере на 20 часов, или по меньшей мере на
25 часов, или по меньшей мере на 30 часов, или по меньшей мере на 35 часов, или по
меньшей мере на 40 часов, или по меньшей мере на 45 часов, или по меньшей мере на
25 50 часов, или по меньшей мере на 55 часов, или по меньшей мере на 60 часов у
субъектов, пораженных заболеванием при введении тиазолидного агента, такого как
нитазоксанид и/или тизоксанид, по сравнению с субъектами, пораженными
заболеванием, но не получавшими лечения тиазолидным агентом, такими как субъекты,
получавшие плацебо. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения
30 время от появления симптома(ов) заболевания до восстановления способности
осуществлять нормальную жизнедеятельность может быть уменьшено по меньшей мере

на 10 часов, или по меньшей мере на 15 часов, или по меньшей мере на 20 часов, или по
меньшей мере на 25 часов, или по меньшей мере на 30 часов, или по меньшей мере на
35 часов, или по меньшей мере на 40 часов, или по меньшей мере на 45 часов, или по
меньшей мере на 50 часов или по меньшей мере на 55 часов или по меньшей мере на 60
5 часов у субъектов, пораженных заболеванием, после введения тиазолидного агента,
такого как нитазоксанид и/или тизоксанид, по сравнению с субъектами, пораженными
заболеванием, но не получившими лечения тиазолидным агентом, такими как субъекты,
получающие плацебо, когда для указанного заболевания среднее время до
восстановления способности осуществлять нормальную жизнедеятельность у
10 пациентов, пораженных заболеванием, но остающихся без лечения или получающих
лечение плацебо, составляет по меньшей мере 160 часов, или по меньшей мере 170
часов, или по меньшей мере 180 часов, или по меньшей мере 190 часов, или по меньшей
мере 200 часов, или по меньшей мере 210 часов, или по меньшей мере 220 часов, или по
меньшей мере 230 часов, или по меньшей мере 240 часов, или по меньшей мере 250
15 часов от появления симптома(симптомов) заболевания.

Время до возвращения к обычному состоянию здоровья и время до восстановления
способности осуществлять нормальную жизнедеятельность можно оценить с помощью
шкалы симптомов, о которой сообщает пациент, такой как FLU-PRO ® от Evidera или
аналогичным способом. Шкала FLU-PRO® и аналогичные способы раскрыты,
20 например, в Powers JH, et al. *BMC Infect Dis* 2015; 16:1; Powers JH, et al. *Value Health*
2017; 21:210-18; Powers JH, et al. *PLoS One* 2018; 13:e0194180, Osborne RH, et al. *J*
Outcomes Res 2000;4:15-30, каждый из которых полностью включен в настоящую заявку
посредством ссылок.

Лечение легкого или умеренного заболевания, вызванного коронавирусом тяжелого
25 острого респираторного синдрома

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения введение тиазолидного
агента, такого как нитазоксанид и/или тизоксанид, можно применять для лечения
легкого или умеренного заболевания, вызванного коронавирусом тяжелого острого
респираторного синдрома, таким как SARS-COV-1 или SARS-COV-2.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения пациентом с таким легким или умеренным заболеванием может быть пациент с по меньшей мере одним симптомом, перечисленным в доменах/субдоменах головы, горла, носа, грудной клетки или кашля по FLU-PRO®, и средний балл для по меньшей мере двух из пяти доменов или субдоменов равен или 2,0 или более или равен 3,0 или более. Согласно некоторым вариантам реализации указанный пациент может дополнительно удовлетворять по меньшей мере одному, по меньшей мере двум или по меньшей мере трем из следующих критериев: (a) дать приемлемый ответ на каждый из четырех вопросов опросника с четырьмя вопросами; (b) не иметь антител к коронавирусу тяжелого острого респираторного синдрома, такому как SARS-COV-1 или SARS-COV-2, наличие которого у пациента подтверждено положительным результатом анализа, и/или не иметь антител к любому вирусу человека, принадлежащему к семейству *Coronaviridae*, и/или не иметь антител к любому вирусу, принадлежащему к семейству *Coronaviridae*; (c) иметь повышенную температуру или лихорадку, как определено выше.

15 Домены/субдомены FLU-PRO® описаны выше, а также в предварительной заявке США № 63/155481, поданной 2 марта 2021 года, под названием «ЛЕЧЕНИЕ ВИРУСНОГО РЕСПИРАТОРНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ В ОТОБРАННОЙ ПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОВ», которая полностью включена в настоящую заявку посредством ссылки.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения указанный пациент с легким или умеренным заболеванием может представлять собой пациента с по меньшей мере одним симптомом, перечисленным в доменах/субдоменах головы, горла, носа, грудной клетки или кашля по FLU-PRO®, причем средний балл по меньшей мере для одного из этих пяти доменов или субдоменов равен 2,0 или более или равен 3,0 или более, а частота пульса в состоянии покоя равна 90 ударов в минуту (уд/мин) или более, или равна 92 уд/мин или более, или равна 95 уд/мин или более, или равна 98 уд/мин, или равна 100 уд/мин или более. Согласно некоторым вариантам реализации указанный пациент может дополнительно удовлетворять по меньшей мере одному, по меньшей мере двум или по меньшей мере трем из следующих критериев: (a) дать приемлемый ответ на каждый из четырех вопросов опросника с четырьмя вопросами; (b) не иметь антител к коронавирусу тяжелого острого респираторного синдрома, такому как SARS-COV-1 или SARS-COV-2, наличие которого у пациента подтверждено положительным

20

25

30

результатом анализа, и/или не иметь антител к любому вирусу человека, принадлежащему к семейству *Coronaviridae*, и/или не иметь антител к любому вирусу, принадлежащему к семейству *Coronaviridae*; (с) иметь повышенную температуру или лихорадку, как определено выше.

5 В некоторых вариантах реализации изобретения пациент с легким или умеренным заболеванием может быть пациентом по меньшей мере с одним симптомом, перечисленным в доменах/поддоменах головы, горла, носа, грудной клетки или кашля по FLU-PRO®, средний балл по меньшей мере для одного из этих пяти доменов или поддоменов равен 2,0 или более или равен 3,0 или более, и частота дыхания в покое
10 равна 16 вдохов в минуту (вд/мин) или более, или равна 18 вд/мин или более, или равна 20 вд/мин или более, или равна 21 вд/мин или более, или равна 22 вд/мин или более. Согласно некоторым вариантам реализации указанный пациент может дополнительно удовлетворять по меньшей мере одному, по меньшей мере двум или по меньшей мере трем из следующих критериев: (а) дать приемлемый ответ на каждый из четырех
15 вопросов опросника с четырьмя вопросами; (b) не иметь антител к коронавирусу тяжелого острого респираторного синдрома, такому как SARS-COV-1 или SARS-COV-2, наличие которого у пациента подтверждено положительным результатом анализа, и/или не иметь антител к любому вирусу человека, принадлежащему к семейству *Coronaviridae*, и/или не иметь антител к любому вирусу, принадлежащему к семейству
20 *Coronaviridae*; (с) иметь повышенную температуру или лихорадку, как определено выше.

Тем не менее, в некоторых вариантах реализации изобретения пациент с легким или умеренным заболеванием может представлять собой пациента с по меньшей мере одним симптомом, перечисленным в доменах/субдоменах головы, горла, носа, грудной клетки
25 или кашля FLU-PRO®, средний балл для по меньшей мере двух из пяти доменов или субдоменов равен 2,0 или более или равен 3,0 или более, частота пульса в состоянии покоя менее 90 уд/мин и частота дыхания в состоянии покоя менее 20 вдохов в минуту. Согласно некоторым вариантам реализации указанный пациент может дополнительно удовлетворять по меньшей мере одному, по меньшей мере двум или по меньшей мере
30 трем из следующих критериев: (а) дать приемлемый ответ на каждый из четырех

вопросов опросника с четырьмя вопросами; (b) не иметь антител к коронавирусу тяжелого острого респираторного синдрома, такому как SARS-COV-1 или SARS-COV-2, наличие которого у пациента подтверждено положительным результатом анализа, и/или не иметь антител к любому вирусу человека, принадлежащему к семейству *Coronaviridae*, и/или не иметь антител к любому вирусу, принадлежащему к семейству *Coronaviridae*; (c) иметь повышенную температуру или лихорадку, как определено выше.

Пациенты с легким или умеренным заболеванием могут не включать (a) пациентов с тяжелым заболеванием, вызванным коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома, таким как SARS-COV-1 или SARS-COV-2, таких как пациенты, имеющие одно или более из следующих показаний: одышка в состоянии покоя, частота пульса в состоянии покоя ≥ 125 ударов в минуту, частота дыхания в состоянии покоя ≥ 30 вдохов в минуту или насыщенность кислородом (SpO_2) $\leq 93\%$ при дыхании комнатным воздухом на уровне моря; (b) пациентов, ранее инфицированных коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома, таким как SARS-COV-1 или SARS-COV-2; (c) пациентов с иммунодефицитом.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения возраст пациента с легким или умеренным заболеванием может составлять по меньшей мере 12 лет. Тем не менее, согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения возраст пациента с легким или умеренным заболеванием может составлять менее 12 лет.

Введение тиазолидного агента, такого как нитазоксанид и/или тизоксанид, пациенту, такому как человек, с легким или умеренным заболеванием можно начинать в течение 24 часов, или в течение 30 часов, или в течение 36 часов, или в течение 42 часов, или в течение 48 часов, или в течение 54 часов, или в течение 60 часов, или в течение 66 часов, или в течение 72 часов, или в течение 96 часов с момента появления у пациента по меньшей мере одного симптома заболевания.

Введение тиазолидного агента, такого как нитазоксанид и/или тизоксанид, популяции пациентов с легким или умеренным заболеванием, вызванным коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома, таким как SARS-COV-1 или SARS-COV-2, может

привести к статистически значимому снижению прогрессирования до тяжелого заболевания, вызванного коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома, таким как SARS-COV-1 или SARS-COV-2, по сравнению с популяцией, в остальном идентичной популяции с легким или умеренным заболеванием, но которой вместо тиазолидного соединения вводили плацебо. Например, уровень прогрессирования до 5 тяжелого заболевания может быть снижен в популяции пациентов, которые получали тиазолидное соединение, по сравнению с популяцией пациентов, которые оставались без лечения и/или получали плацебо вместо тиазолидного соединения, по меньшей мере на 20%, или по меньшей мере на 25%, или по меньшей мере на 30%, или по меньшей мере на 35%, или по меньшей мере на 40%, или по меньшей мере на 45%, или по 10 меньшей мере на 50%, или по меньшей мере на 55%, или по меньшей мере на 60%, или по меньшей мере на 65%, или по меньшей мере на 70%, или по меньшей мере на 75%, или по меньшей мере на 80%, или по меньшей мере на 85%.

Введение тиазолидного агента, такого как нитазоксанид и/или тизоксанид, пациенту с 15 легким или умеренным заболеванием, вызванным коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома, таким как SARS-COV-1 или SARS-COV-2, может привести к статистически значимому снижению частоты госпитализации из-за прогрессирования заболевания по сравнению с другой популяцией, идентичной популяции с легким или умеренным заболеванием, но которой вместо тиазолидного соединения вводили 20 плацебо. Например, частота госпитализации в популяции пациентов, которые получали тиазолидное соединение, по сравнению популяцией пациентов, которые не получали лечения и/или получали плацебо вместо тиазолидного соединения, может быть снижена по меньшей мере на 20%, или по меньшей мере на 25%, или по меньшей мере на 30%, или по меньшей мере на 35%, или по меньшей мере на 40%, или по меньшей мере на 45%, или по меньшей мере на 50%, или по меньшей мере на 55%, или по меньшей мере на 25 60%, или по меньшей мере на 65%, или по меньшей мере на 70%, или по меньшей мере на 75%, или по меньшей мере на 80%.

Введение тиазолидного агента, такого как нитазоксанид и/или тизоксанид, пациенту с 30 легким или умеренным заболеванием, вызванным коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома, таким как SARS-COV-1 или SARS-COV-2, может привести к

статистически значимому сокращению продолжительности симптомов заболевания по сравнению с популяцией, в остальном идентичной популяции с легким или умеренным заболеванием, но для которой вместо тиазолидного соединения вводили плацебо. Например, продолжительность симптома(симптомов) заболевания может быть
5 уменьшена по меньшей мере на 10 часов, или по меньшей мере на 15 часов, или по меньшей мере на 20 часов, или по меньшей мере на 25 часов, или по меньшей мере на 30 часов, или по меньшей мере на 35 часов, или по меньшей мере на 40 часов, или по меньшей мере на 45 часов, или по меньшей мере на 50 часов, или по меньшей мере на 55 часов, или по меньшей мере на 60 часов для популяции пациентов, получавших
10 тиазолидное соединение, по сравнению с популяцией пациентов, которые не получали лечения и/или получали плацебо вместо тиазолидного соединения.

Введение тиазолидного агента, такого как нитазоксанид и/или тизоксанид, пациенту с легким или умеренным заболеванием, вызванным коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома, таким как SARS-COV-1 или SARS-COV-2, может привести к
15 статистически значимому сокращению среднего времени возвращения к обычному состоянию здоровья по сравнению с популяцией, которая в остальном идентична популяции с легким или умеренным заболеванием, но которой вводили плацебо вместо тиазолидного соединения. Например, среднее время возвращения к обычному
20 состоянию здоровья может быть уменьшено по меньшей мере на 10 часов, или по меньшей мере на 15 часов, или по меньшей мере на 20 часов, или по меньшей мере на 25 часов, или по меньшей мере на 30 часов, или по меньшей мере на 35 часов, или по меньшей мере на 40 часов, или по меньшей мере на 45 часов, или по меньшей мере на 50 часов, или по меньшей мере на 55 часов, или по меньшей мере на 60 часов для
25 популяции пациентов, получавших тиазолидное соединение, по сравнению с популяцией пациентов, которые не получали лечения и/или получали плацебо вместо тиазолидного соединения.

Предотвращение

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения тиазолидный агент, такой как тизоксанид, фармацевтически приемлемую соль тизоксанида и/или пролекарство
30 тизоксанида, такое как нитазоксанид или RM-5161, можно применять для

предотвращения вирусного респираторного заболевания у субъекта, такого как человек, который мог подвергаться воздействию вирусного респираторного заболевания, но не проявляет каких-либо симптомов вирусного респираторного заболевания. Например, у субъекта может не проявляться ни один из симптомов, таких как лихорадка, симптомы со стороны верхних дыхательных путей, такие как заложенность носа/ринорея (которая может включать насморк или текущий нос, заложенность носа или заложенный нос, ощущение сдавленности изнутри в голове, давление в пазухах); боль в горле (например, боль в горле или больное горло); симптомы со стороны нижних дыхательных путей, такие как кашель (например, кашель, заложенность грудной клетки, стеснение в груди, сухой кашель, мокрый кашель или кашель с мокротой); одышка (например, затрудненное дыхание); отхождение мокроты (например, откашливание мокроты или слизи); свистящее дыхание; системные симптомы, такие как миалгия или артралгия (например, боли в теле); усталость (например, слабость или утомляемость, сон больше обычного); головная боль; снижение аппетита (например, отсутствие аппетита, нежелание есть); лихорадочное состояние (например, ощущение жара, озноб или дрожь, ощущение холода, потливость). Может быть подозрение на то, что субъект подвергся воздействию вирусного респираторного заболевания. Например, субъект мог быть членом ограниченной популяции, такой как, например, популяция дома престарелых или учреждения системы долгосрочного ухода, или популяция круизного судна, в котором один или более других членов популяции были инфицированы вирусным респираторным заболеванием. Субъект мог быть медицинским работником или специалистом оперативного реагирования в тесном контакте с субъектом, инфицированным вирусным респираторным заболеванием.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное вирусное респираторное заболевание может представлять собой заболевание, вызванное одним или более вирусными патогенами, выбранными из аденовируса, коронавируса, такого как коронавирус человека, метапневмовируса, такого как метапневмовирус человека, энтеровирус и/или риновирус, гриппа, такого как грипп А или грипп В, парагриппа и респираторно-синцитиального вируса (РСВ). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное вирусное респираторное заболевание может представлять собой заболевание, вызванное одним или более вирусными патогенами,

выбранными из аденовируса, коронавируса, такого как коронавирус человека, метапневмовируса, такого как метапневмовирус человека, энтеровируса и/или риновируса, парагриппа и респираторно-синцитиального вируса (РСВ).

5 В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное вирусное респираторное заболевание может быть вызвано вирусом, принадлежащим к семейству *Coronaviridae*, таким как вирус, принадлежащий к подсемейству *Orthocoronavirinae*. Например, согласно некоторым вариантам реализации вирусное респираторное заболевание может быть вызвано коронавирусом, связанным с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS), который может представлять собой SARS-CoV или
10 SARS-CoV-2.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения введение тиазолидного агента, такого как нитазоксанид и/или тизоксанид и/или его соль, может привести к статистически значимому снижению вероятности поражения субъекта вирусным респираторным заболеванием. Другими словами, доля субъектов, пораженных
15 вирусным респираторным заболеванием, будет статистически значимо ниже, например, по меньшей мере на 20%, или по меньшей мере на 30%, или по меньшей мере на 40%, или по меньшей мере на 50%, или по меньшей мере на 60%, или по меньшей мере на 70%, или по меньшей мере на 80%, для популяции, которой вводили тиазолидный агент, по сравнению с популяцией, которая не получала тиазолидный агент, такой как
20 популяция, получавшая плацебо. Например, для вирусного респираторного заболевания, вызванного вирусом, принадлежащим к семейству *Coronaviridae*, таким как SARS-CoV или SARS-CoV-2, доля субъектов, у которых проявляется один или более симптомов вирусного респираторного заболевания и для которых вирус, принадлежащий к семейству *Coronaviridae*, такой как SARS-CoV или SARS-CoV-2,
25 подтвержден в качестве причины заболевания, например, посредством мазка из носоглотки, анализа слюны или другого лабораторного теста, будет статистически значимо ниже, например, по меньшей мере на 20%, или по меньшей мере на 30%, или по меньшей мере на 40%, или по меньшей мере на 50%, или по меньшей мере на 60%, или по меньшей мере на 70%, или по меньшей мере на 80%, для популяции, которой

вводили тиазолидный агент, по сравнению с популяцией, которая не получала тиазолидный агент, такой как популяция, получающая плацебо.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения для респираторно-вирусной инфекции, вызванной вирусом, принадлежащим к семейству Coronaviridae, таким как SARS-CoV или SARS-CoV-2, доля субъектов, которые госпитализированы из-за респираторно-вирусной инфекции и для которых вирус, принадлежащий к семейству Coronaviridae, такому как SARS-CoV или SARS-CoV-2, подтвержден в качестве причины инфекции, например, посредством мазка из носоглотки, анализа слюны или другого лабораторного теста, будет статистически значимо ниже, например, по меньшей мере на 20%, или по меньшей мере на 30%, или по меньшей мере на 40%, или по меньшей мере на 50%, или по меньшей мере на 60%, или по меньшей мере на 70%, или по меньшей мере на 80%, для популяции, которой вводили тиазолидный агент, по сравнению с популяцией, которая не получала тиазолидный агент, такой как популяция, получающая плацебо.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения для респираторно-вирусной инфекции, вызванной вирусом, принадлежащим к семейству Coronaviridae, таким как SARS-CoV или SARS-CoV-2, доля субъектов, которые умрут из-за респираторно-вирусной инфекции и для которых вирус, принадлежащий к семейству Coronaviridae, такому как SARS-CoV или SARS-CoV-2, подтвержден в качестве причины инфекции, например, посредством мазка из носоглотки, анализа слюны или другого лабораторного теста, будет статистически значимо ниже, например, по меньшей мере на 20%, или по меньшей мере на 30%, или по меньшей мере на 40%, или по меньшей мере на 50%, или по меньшей мере на 60%, или по меньшей мере на 70%, или по меньшей мере на 80%, для популяции, для которой вводили тиазолидный агент, по сравнению с популяцией, которая не получала тиазолидный агент, такой как популяция, получающая плацебо.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения для респираторно-вирусной инфекции, вызванной вирусом, принадлежащим к семейству Coronaviridae, таким как SARS-CoV или SARS-CoV-2, доля субъектов, у которых положительным результатом теста подтверждены антитела к вирусу, принадлежащему к семейству

Coronaviridae, такому как SARS-CoV или SARS-CoV-2, будет статистически значимо ниже, например, по меньшей мере на 20%, или по меньшей мере на 30%, или по меньшей мере на 40%, или по меньшей мере на 50%, или по меньшей мере на 60%, или по меньшей мере на 70%, или по меньшей мере на 80% для популяции, которой вводили
5 тиазолидный агент, по сравнению с популяцией, которая не получала тиазолидный агент, такой как популяция, получающая плацебо.

Для введения тиазолидного агента в профилактических целях можно применять композиции, дозы и схемы введения, описанные выше.

В некоторых вариантах осуществления введение тиазолидного агента в целях
10 профилактики можно осуществлять в течение периода по меньшей мере пять дней, или по меньшей мере 7 дней, или по меньшей мере 10 дней, или по меньшей мере 14 дней, или по меньшей мере 21 день, или по меньшей мере 28 дней, или по меньшей мере 35 дней, или по меньшей мере 42 дня, или по меньшей мере 49 дней, или по меньшей мере 56 дней.

15 Варианты реализации настоящего изобретения, описанные в настоящем документе, дополнительно проиллюстрированы следующими рабочими примерами, без ограничения.

ПРИМЕР 1

Введение

20 Было проведено рандомизированное двойное слепое клиническое исследование для оценки безопасности и эффективности таблеток нитазоксанида 300 мг с пролонгированным высвобождением, вводимых перорально в дозе 600 мг два раза в сутки, по сравнению с плацебо при лечении пациентов с гриппом и/или гриппоподобным заболеванием.

25 Материалы и методы

Пациенты в возрасте не менее 12 лет с гриппоподобным заболеванием, характеризующимся температурой в полости рта $\geq 99,4^{\circ}\text{F}$ ($\sim 37,4^{\circ}\text{C}$), по меньшей мере

одним респираторным симптомом (кашель, боль в горле или заложенность носа) и одним конституциональным симптомом (усталость, головная боль, миалгия или лихорадочное состояние) были приняты в исследование в течение 40 часов после появления симптомов в 57 амбулаторных клиниках в Соединенных Штатах, Пуэрто-Рико и Австралии, когда среди населения был подтвержден грипп. Пациенты, которым, как ожидается, потребуется стационарное лечение, пациенты с умеренной или тяжелой астмой, муковисцидозом, ХОБЛ, застойной сердечной недостаточностью, сердечной аритмией или другими состояниями, подвергающими их риску осложнений гриппа, женщины, которые были беременны, кормили грудью или имели детородный потенциал без использования надлежащих методов контрацепции, и пациенты, получавшие противовирусные препараты от гриппа в течение трех дней до скрининга, были исключены. Субъекты возвращались в клинику в дни исследования 7 и 22 на повторный прием, включая врачебный осмотр, сбор мазков из носоглотки (по одному из каждой ноздри), сбор образцов крови и мочи для лабораторных тестов по безопасности, а также обзор соблюдения требований, сопутствующих лекарственных средств и нежелательных явлений. Исходные и последующие мазки из носоглотки подвергали ОТ-ПЦР-тестированию с использованием панели респираторных патогенов ePlex[®] (Genmark, Карлсбад, Калифорния, США) для выявления гриппа А (неспецифического по подтипу), гриппа А/Н1, А/Н1N1 (2009), подтипов А/Н3, гриппа В, респираторно-синцитиального вируса А и В (РСВ), парагриппа 1, 2, 3 и 4, метапневмовируса человека (hMPV), аденовируса (А-Ф), риновируса человека/энтеровируса, коронавирусов NL63, HKU1, 229Е и OC43, *Chlamydomphila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*. Пациенты заполняли дневник FLU-PRO^{©1-3} во время первого визита, а затем каждый вечер с 19:00 до 23:00 вплоть до 21 дня исследования. В то же время они также выполнили оценку активности с использованием 11-балльной визуальной аналоговой шкалы (0= неспособность осуществлять нормальную жизнедеятельность, 10= полная способность осуществлять нормальную жизнедеятельность)⁴ и зафиксировали любые нежелательные явления. Информация из дневника была внесена в электронное приложение, загруженное на смартфон испытуемых, или электронное устройство, предоставленное исследовательским центром. Время от первой дозы до того момента, как пациент сообщил об обычном состоянии здоровья и способности осуществлять нормальную

жизнедеятельность в двух последовательных ежедневных записях в дневнике, анализировали с использованием кривых выживаемости Каплана-Мейера и критерия Прентиса-Уилкоксона. Также проводили другие анализы времени до устойчивого ответа с использованием кривых выживаемости Каплана-Мейера и критерия Прентиса-Уилкоксона. Для этой цели устойчивый ответ определялся как: (i) снижение общего балла симптомов FLU-PRO с предыдущего дня, (ii) пациенты сообщают об общих симптомах либо «в некоторой степени лучше», либо «намного лучше», чем вчера, (iii) не наблюдалось температуры в полости рта $\geq 100,4^{\circ}\text{F}$ ($\sim 38^{\circ}\text{C}$) в течение последних 24 часов, (iv) не наблюдалось последующего повышения среднего балла по любому домену или субдомену в течение 21-дневного периода исследования, за исключением уровней ниже фоновых, когда такие фоновые уровни составляют для тела/системы $\leq 0,56$, для горла $\leq 0,67$, для глаз $\leq 0,67$, для желудочно-кишечного тракта $\leq 2,0$, для головы $\leq 2,0$, для носа $\leq 0,75$, для грудной клетки = 0, для кашля $\leq 1,75$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В клиническое исследование были зачислены 1032 субъекта. Исходные мазки из носоглотки 92 пациентов дали положительный результат на коронавирусную инфекцию с помощью ОТ-ПЦР, 65 из которых дали положительный результат на коронавирус в качестве единственного патогена. Демографические и связанные с заболеванием характеристики этой популяции представлены в таблице 1.

Таблица 1. Демографические характеристики и характеристики, связанные с заболеванием, у пациентов с лабораторно подтвержденной коронавирусной инфекцией на исходном уровне

	NTZ	Плацебо	Все субъекты
<i>Все зараженные коронавирусом (включая сопутствующие инфекции)</i>	(N=51)	(N=41)	(N=92)
Мужчины, N (%)	22 (43%)	13 (32%)	35 (38%)
Возраст (лет), среднее (СО)	34,0 (13,97)	39,3 (14,92)	36,3 (14,56)

Вес (кг), среднее (СО)	87,7 (30,57)	87,1 (24,92)	87,5 (28,04)
ИМТ (кг/м ²), среднее (СО)	31,4 (9,97)	30,4 (8,27)	30,9 (9,22)
Раса, N	5/17/24/5	4/11/26/0	9/28/50/5
Чернокожие/Латиноамериканцы/Белые/Прочие			
Курильщики в прошлом или настоящем, N (%)	11 (21%)	14 (34%)	25 (27%)
Температура при измерении в амбулатории (С), среднее (СО)	37,9 (0,41)	37,9 (0,59)	37,9 (0,50)
Сопутствующие инфекции:			
Грипп А	11 (22%)	6 (15%)	17 (18%)
Энтеровирус/риновирус	2 (4%)	5 (12%)	7 (8%)
Другое	3 (6%) ¹	2 (5%) ²	5 (5%)
<i>Пациенты с коронавирусом в качестве единственного возбудителя</i>	(N=35)	(N=28)	(N=63)
Мужчины, N (%)	12 (34%)	10 (36%)	22 (35%)
Возраст (лет), среднее (СО)	33,2 (12,36)	42,4 (15,23)	37,3 (14,34)
Вес (кг), среднее (СО)	88,8 (33,35)	88,5 (28,16)	88,7 (30,9)
ИМТ (кг/м ²), среднее (СО)	31,6 (11,15)	31,2 (9,51)	31,4 (10,37)
Раса, N	5/10/16/4	4/8/16/0	9/18/32/4
Чернокожие/Латиноамериканцы/Белые/Прочие			
Курильщики в прошлом или настоящем, N (%)	7 (20%)	12 (43%)	19 (30%)
Температура при измерении в амбулатории (С), среднее (СО)	37,8 (0,34)	37,9 (0,63)	37,9 (0,49)

1 Один с аденовирусом, один РСВ В, один парагрипп 3

2 Один с гриппом В, один с Chlamydomphila pneumoniae

Получавшие нитазоксанид пациенты, у которых на исходном уровне была лабораторно подтверждена коронавирусная инфекция, сообщили о сокращении времени от первой дозы до возвращения к обычному состоянию здоровья и времени от первой дозы до
5 возвращения к способности осуществлять нормальную жизнедеятельность. См. фиг. 1 и 2. Аналогичным образом, получавшие нитазоксанид пациенты, у которых на исходном уровне была лабораторно подтверждена коронавирусная инфекция, сообщили о сокращении времени от первой дозы до симптоматического ответа с большей интенсивностью лечения, наблюдаемой у субъектов с более тяжелыми респираторными
10 симптомами. См. фиг. 3 и 4.

Пациенты хорошо переносили нитазоксанид. Нежелательные явления, зарегистрированные по меньшей мере у 2% пациентов, включали легкую хроматурию (14,6% по сравнению с 1,0% для плацебо) и диарею (6,6% по сравнению с 4,9% для плацебо).

15 Вывод

В этом клиническом исследовании лечение лихорадочных субъектов с лабораторно подтвержденной коронавирусной инфекцией таблетками нитазоксанида с пролонгированным высвобождением 300 мг, вводимыми перорально по 600 мг два раза в сутки в течение пяти дней, было связано с улучшением времени до возвращения к
20 обычному состоянию здоровья и времени до того времени, пока субъект не сможет осуществлять нормальную жизнедеятельность. Пациенты хорошо переносили режим лечения.

Список литературы:

1. Powers JH, et al. *BMC Infect Dis* 2015; 16:1.
- 25 2. Powers JH, et al. *Value Health* 2017; 21:210-18.
3. Powers JH, et al. *PLoS One* 2018; 13:e0194180.
4. Osborne RH, et al. *J Outcomes Res* 2000;4:15-30.

ПРИМЕР 2

РАНДОМИЗИРОВАННОЕ, ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ, ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ
НИТАЗОКСАНИДА (NTZ) ДЛЯ ПОСТКОНТАКТНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ COVID-19
И ДРУГИХ ВИРУСНЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПОЖИЛЫХ
ПАЦИЕНТОВ УЧРЕЖДЕНИЙ СИСТЕМЫ ДОЛГОСРОЧНОГО УХОДА (СДУ)

Показания:	Постконтактная профилактика COVID-19 и других ВРЗ
Дизайн:	Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование для оценки эффективности и безопасности NTZ для постконтактной профилактики COVID-19 и других ВРЗ у пожилых пациентов СДУ.
Популяция:	мужчины и женщины в возрасте ≥ 65 лет, проживающие в СДУ
Рандомизация:	1:1 в пределах страты (СДУ) на уровне субъекта
Доза и введение в исследовании:	<u>Группа 1 (NTZ)</u> : Две таблетки NTZ 300 мг перорально два раза в сутки (2 р./сут) в течение 6 недель. <u>Группа 2 (плацебо)</u> : Две таблетки плацебо перорально 2 р./сут. в течение 6 недель. Все пациенты будут получать комплекс витаминов В (Super B-Complex™, Igennus Healthcare Nutrition, Кембридж, Великобритания) по одной таблетке два раза в день для маскировки потенциальной хроматурии, которая может быть связана с NTZ.
Задача:	Оценить эффект NTZ, вводимого в дозе 600 мг перорально 2 р./сут. в течение 6 недель, в предотвращении симптоматического лабораторно подтвержденного COVID-19 и других ВРЗ по сравнению с плацебо.
Основные параметры эффективности:	i. Доля пациентов с симптоматическим лабораторно подтвержденным COVID-19, выявленных после начала лечения и до окончания 6-недельного периода лечения. ii. Доля пациентов с симптоматическим лабораторно подтвержденным ВРЗ,

выявленным после начала лечения и до конца 6-недельного периода лечения

Вторичные параметры эффективности: i. Доля пациентов, госпитализированных в связи с COVID-19 или его осложнениями.

- 5 ii. Смертность от COVID-19 или его осложнений.
iii. Доля пациентов (с симптомами или без них) с положительным результатом теста на антитела к SARS-CoV-2 во время визитов на неделе 6 или неделе 8.

10 Исследовательские параметры эффективности: Доля пациентов, госпитализированных по причине вирусных респираторных заболеваний (ВРЗ) или их осложнений; смертность от ВРЗ или их осложнений; доля пациентов с острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ); доля пациентов, госпитализированных по причине ОРЗ или их осложнений, и смертность от ОРЗ или их осложнений.
15

Цели исследования

20 Основными целями этого исследования является оценка эффекта NTZ, вводимого перорально в дозе 600 мг два раза в сутки в течение 6 недель, в предотвращении симптоматического лабораторно подтвержденного COVID-19 и других ВРЗ у пожилых жителей СДУ по сравнению с плацебо.

Вторичные цели заключаются в оценке влияния на (i) госпитализацию в связи с COVID-25 19 или его осложнениями, (ii) смертность от COVID-19 или его осложнений и (iii) долю пациентов (с симптомами или без них) с положительным результатом теста на антитела к SARS-CoV-2 при любом из визитов на неделе 6 или неделе 8.

Исследовательские задачи включают (i) госпитализацию из-за ВРЗ или его осложнений, (ii) смертность из-за ВРЗ или его осложнений, (iii) долю пациентов с острым респираторным заболеванием (ОРЗ), (iv) госпитализацию из-за ОРЗ или его осложнений и (v) смертность из-за ОРЗ или осложнений.
30

Другие важные цели включают оценку безопасности NTZ путем анализа нежелательных явлений и оценки взаимосвязи между фармакокинетикой и клиническими или вирусологическими ответами.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

- 5 Исследование будет многоцентровым, рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым исследованием для оценки эффективности и безопасности NTZ для постконтактной профилактики COVID-19 и других ВРЗ у пожилых жителей СДУ.

Субъекты будут рандомизированы в пределах страты 1:1 в одну из следующих групп:

Группа 1 (NTZ): Две таблетки NTZ 300 мг 2 р/сут в течение 6 недель

- 10 Группа 2 (плацебо): Две таблетки плацебо 2 р/сут в течение 6 недель

Выбор инструмента для оценки результатов, сообщаемых пациентом. В этом клиническом исследовании будет использоваться опросник для оценки результатов лечения пациентом InFLUenza (FLU-PRO®). Опросник FLU-PRO® был разработан при поддержке Министерства здравоохранения и социальных служб США через

15 Национальный институт рака и Национальные институты аллергии и инфекционных заболеваний, Национальные институты здравоохранения, в ответ на необходимость улучшения показателей для оценки эффективности лечения в клинических испытаниях лекарственных средств для лечения гриппа и других вирусных заболеваний дыхательных путей. Он был разработан и валидирован в соответствии с руководством

- 20 Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США под названием «Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims». FLU-PRO® был отдельно валидирован для использования в популяции с не гриппоподобным заболеванием, а также недавно использовался в исследованиях вакцин у пожилых людей для профилактики РСВ (Powers et al. 2018, Yu
- 25 et al. 2020).

Выбор определения ОРЗ. Первичная конечная точка этого исследования может потребовать установления наличия ОРЗ. ОРЗ определяется как «увеличение на $\geq 0,5$ от

исходного уровня среднего балла по симптомам для домена FLU-PRO органов грудной клетки/дыхания или увеличение на $\geq 0,5$ от исходного уровня среднего балла по симптомам по меньшей мере для двух из следующих доменов FLU-PRO©: тела/системы, носа, горла». Определение ОРЗ может потребовать увеличения баллов по симптомам от исходного уровня, хотя степень увеличения ($\geq 0,5$) в средних баллах по домену является низкой, и может потребоваться, чтобы увеличение среднего балла было достигнуто только для одного или двух из четырех доменов.

Таблица 2: Клинические симптомы, необходимые для подозрения на ОРЗ1 (адаптировано из Yu et al. 2020)

Симптомы со стороны верхних дыхательных путей	Симптомы со стороны нижних дыхательных путей	Системные симптомы
<ul style="list-style-type: none"> • Заложенность носа/ринорея (насморк или капание из носа, заложенность носа или заложенный нос, ощущение сдавленности изнутри в голове, давление в пазухах)² • Боль в горле (боль в горле или болезненное горло)² 	<ul style="list-style-type: none"> • Кашель (кашель, заложенность грудной клетки, стеснение в груди, сухой кашель, мокрый кашель или кашель с мокротой)² • Одышка (затрудненное дыхание)² • Отхождение мокроты (откашливание мокроты или слизи)² • Свистящее дыхание 	<ul style="list-style-type: none"> • Миалгии или артралгии (боли в теле)² • Усталость (слабость или утомляемость, больше сна, чем обычно)² • Головная боль • Снижение аппетита (отсутствие аппетита, нежелание есть)² • Лихорадка (ощущение жара, озноб или дрожь, ощущение холода, потливость)²

¹ Подозрение на ОРЗ требует отчета пациента о любом симптоме со стороны нижних дыхательных путей или по крайней мере об одном симптоме со стороны верхних дыхательных путей вместе с одним системным симптомом.

² В скобках представлены разговорные выражения, используемые в тесте FLU-PRO©.

Недавние сообщения о COVID-19 в учреждениях долгосрочного ухода в Соединенных Штатах свидетельствуют о высоком уровне передачи вируса SARS-CoV-2, но процедуры инфекционного контроля могут значительно снизить передачу (McMichael et al. 2020, Kimball et al. 2020). В недавнем исследовании с участием 264 пожилых

добровольцев (в возрасте ≥ 65 лет) сообщалось о 1,6 инфекциях дыхательных путей (не подтвержденных лабораторно) на человека в год, что указывает примерно на 20% вероятность инфицирования дыхательных путей в течение данного 6-недельного периода (Mannick et. al, 2018). Ожидается, что процедуры инфекционного контроля, действующие в течение периода, охватываемого настоящим клиническим исследованием, также уменьшат передачу других респираторных вирусов.

Эффективная профилактика может снизить заболеваемость COVID-19 и другими ВРЗ не менее чем на 40%, или не менее чем на 50%, или не менее чем на 60%, или не менее чем на 70%, или не менее чем на 80%.

Переменные эффективности

Основные параметры эффективности: i. Доля пациентов с симптоматическим лабораторно подтвержденным COVID-19, выявленных после начала лечения и до окончания 6-недельного периода лечения; ii. Доля пациентов с симптоматическим лабораторно подтвержденным ВРЗ, выявленным после начала лечения и до окончания 6-недельного периода лечения

Вторичные параметры эффективности: i. Доля пациентов, госпитализированных в связи с COVID-19 или его осложнениями; ii. Смертность от COVID-19 или его осложнений; iii. Доля пациентов (с симптомами или без них) с положительным результатом теста на антитела к SARS-CoV-2 во время визитов на неделе 6 или неделе 8.

Исследовательские параметры эффективности: Госпитализация в связи с ВРЗ или ее осложнениями, смертность в связи с ВРЗ или ее осложнениями, доля пациентов с острым респираторным заболеванием (ОРЗ), госпитализация в связи с ОРЗ или его осложнениями и смертность в связи с ОРЗ или его осложнениями.

Определения ответа

ОРЗ: увеличение на $\geq 0,5$ от исходного уровня среднего балла по симптомам для домена FLU-PRO органов грудной клетки/дыхания или увеличение на $\geq 0,5$ от исходного

уровня среднего балла по симптомам по меньшей мере для двух из следующих доменов FLU-PRO©: тела/системы, носа, горла.

COVID-19: ОРЗ после начала лечения и до окончания 6-недельного периода лечения в связи с обнаружением SARS-CoV-2 с помощью ОТ-ПЦР мазка из носоглотки.

- 5 ВРИ: ОРЗ после начала лечения и до окончания 6-недельного периода лечения в связи с обнаружением любого респираторного вируса с помощью ОТ-ПЦР мазка из носоглотки.

Исследовательские анализы будут проводиться следующим образом:

- 10 Доли субъектов, испытывающих каждое из следующих явлений, будут сравниваться по группам лечения с использованием двустороннего теста СМН хи-квадрат (нескорректированный $\alpha = 0,05$): (i) госпитализация из-за ВРЗ или его осложнений; (ii) смертность из-за ВРЗ или его осложнений, (iii) острое респираторное заболевание (ОРЗ), (vi) госпитализация из-за ОРЗ или его осложнений; и (v) смертность из-за ОРЗ или его осложнений.

15 Анализы эффективности

Анализ эффективности будет основан на популяции, состоящей из всех рандомизированных пациентов без обнаруженной в лаборатории вирусной респираторной инфекции во время первого визита (популяция «все рандомизированные пациенты согласно назначенному лечению», или популяция ИТТ). Все анализы хи-квадрат будут рассчитываться с соответствующими поправками на непрерывность.

Будет проведено два основных анализа эффективности:

Доля пациентов с COVID-19 в группе лечения NTZ будет сравниваться с долей пациентов в группе плацебо с использованием двустороннего критерия хи-квадрат Кохрана-Мантеля-Хензеля (СМН) ($\alpha = 0,049$).

Доля пациентов, у которых наблюдался ВРЗ в группе лечения NTZ, будет сравниваться с долей пациентов в группе лечения плацебо с использованием двустороннего критерия хи-квадрат СМН ($\alpha = 0,001$).

Вторичные анализы будут проводиться следующим образом:

- 5 Доля пациентов, перенесших COVID-19 или ВРЗ для группы лечения по сравнению с контролем будет проанализирована в стратах с использованием тестов хи-квадрат Пирсона при нескорректированном $\alpha = 0,05$.

10 Будут получены доверительные интервалы (95% доверительный уровень) для общего отношения шансов и для отношения шансов для NTZ по сравнению с плацебо для каждой страты.

Доли пациентов, умерших от COVID-19 или его осложнений, будут сравниваться по группам лечения с использованием двустороннего критерия хи-квадрат Пирсона (нескорректированный $\alpha = 0,05$).

15 Доли пациентов (с симптомами или без них) с положительным результатом теста на антитела к SARS-CoV-2 во время приемов в клинике на неделе 6 или неделе 8 будут сравниваться по группам лечения с использованием двустороннего критерия хи-квадрат Пирсона (нескорректированное значение $\alpha = 0,05$).

Исследовательские анализы будут проводиться следующим образом:

20 Доли субъектов, испытывающих каждое из следующих явлений, будут сравниваться по группам лечения с использованием двустороннего хи-квадратичного критерия Пирсона (нескорректированное $\alpha = 0,05$): (i) госпитализация из-за ВРЗ или его осложнений, (ii) смертность из-за ВРЗ или его осложнений, (iii) доля субъектов, испытывающих острое респираторное заболевание (ОРЗ), (vi) госпитализация из-за ОРЗ или его осложнений, (v) смертность из-за ОРЗ или его осложнений.

Режимы приема, введение и продолжительность

Группа 1 (NTZ): Субъекты будут получать две таблетки NTZ 300 мг 2 р/сут с пищей (< 1 часа после приема пищи) и комплекс витаминов группы В (Super B-Complex™, Igenus Healthcare Nutrition, Кембридж, Великобритания) 2 р/сут в течение 6 недель.

- 5 Группа 2 (плацебо): Субъекты будут получать две таблетки плацебо два раза в день с пищей (< 1 часа после приема пищи) и комплекс витаминов группы В (Super B-Complex™, Igenus Healthcare Nutrition, Кембридж, Великобритания) два раза в день в течение 6 недель.

10 Пища перед приемом препарата предпочтительно должна представлять собой пищу с высоким содержанием жиров, но как минимум злаковый батончик.

Все пациенты будут получать комплексную добавку витамина В по одной таблетке два раза в день (дозировка, указанная производителем), чтобы помочь замаскировать любую потенциальную хромоту, связанную с NTZ, и помочь сохранить слепоту исследования.

15

ПРИМЕР 3

РАНДОМИЗИРОВАННОЕ, ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ, ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ НИТАЗОКСАНИДА (NTZ) ДЛЯ ПОСТКОНТАКТНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ COVID-19 И ДРУГИХ ВИРУСНЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ВРЗ) У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

20

Показания: Постконтактная профилактика COVID-19 и других ВРЗ

25

Дизайн: Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование для оценки эффективности и безопасности NTZ для постконтактной профилактики COVID-19 и других ВРЗ.

30

Популяция: Медицинские работники, подвергающиеся повышенному профессиональному риску воздействия COVID-19

	Рандомизация:	1:1 на уровне субъекта
	Доза и введение в исследовании:	<u>Группа 1 (NTZ):</u> Две таблетки NTZ 300 мг перорально два раза в сутки (2 р./сут) в течение 6 недель.
5		<u>Группа 2 (плацебо):</u> Две таблетки плацебо перорально 2 р./сут. в течение 6 недель.
10		Все пациенты будут получать витамин В комплекса (Super B-Complex™, Igennus Healthcare Nutrition, Кембридж, Великобритания) по одной таблетке два раза в день для маскировки потенциальной хроматурии, которая может быть связана с NTZ.
15	Задача:	Оценить эффект NTZ, вводимого в дозе 600 мг перорально 2 р./сут. в течение 6 недель, в предотвращении симптоматического лабораторно подтвержденного COVID-19 и других ВРЗ по сравнению с плацебо.
20	Основные параметры эффективности:	i. Доля пациентов с симптоматическим лабораторно подтвержденным COVID-19, выявленных после начала лечения и до окончания 6-недельного периода лечения.
25		ii. Доля пациентов с симптоматическим лабораторно подтвержденным ВРЗ, выявленным после начала лечения и до конца 6-недельного периода лечения
30	Вторичные параметры эффективности:	i. Смертность от COVID-19 или его осложнений.
		ii. Доля пациентов (с симптомами или без них) с положительным результатом теста на антитела к SARS-CoV-2 во время визитов на неделе 6 или неделе 8.
35	Исследовательские параметры эффективности:	Доля пациентов, госпитализированных по причине вирусного респираторного заболевания (ВРЗ) или его осложнений; смертность по причине ВРЗ или его осложнений; доля пациентов, перенесших острое респираторное заболевание (ОРЗ); доля пациентов, госпитализированных по причине ОРЗ или его осложнений; смертность по причине ОРЗ или его осложнений.
40		

Цели исследования

Основными целями этого исследования является оценка эффекта NTZ, вводимого перорально в дозе 600 мг два раза в сутки в течение 6 недель, в предотвращении симптоматического лабораторно подтвержденного COVID-19 и других ВРЗ у
5 медицинских работников с высоким риском воздействия на рабочем месте по сравнению с таковым в случае приема плацебо.

Вторичные цели этого исследования заключаются в оценке эффекта NTZ, вводимого перорально в дозе 600 мг два раза в сутки в течение 6 недель, в (i) предотвращении смертности от COVID-19 или его осложнений и (ii) снижении доли пациентов (с
10 симптомами или без них) с положительным результатом теста на антитела к SARS-CoV-2 во время визитов на неделе 6 или неделе 8.

Исследовательские задачи включают (i) госпитализацию из-за ВРЗ или его осложнений, (ii) смертность из-за ВРЗ или его осложнений, (iii) долю пациентов с острым респираторным заболеванием (ОРЗ), (iv) госпитализацию из-за ОРЗ или его осложнений
15 и (v) смертность из-за ОРЗ или осложнений.

Другие важные цели включают оценку безопасности NTZ путем анализа нежелательных явлений и оценки взаимосвязи между фармакокинетикой и клиническими или вирусологическими ответами.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

20 Исследование будет представлять собой многоцентровое, стратифицированное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование для оценки эффективности и безопасности NTZ для постконтактной профилактики COVID-19 и других ВРЗ.

Субъекты будут стратифицированы в соответствии с местом их работы, которое
25 является косвенным показателем воздействия SARS-CoV-2 и других ВРЗ. Стратами являются:

Отделение неотложной помощи

Отделение интенсивной терапии

Отделение по уходу за пациентами с COVID

Клиника, принимающая больных без предварительной записи

5 Парамедики и другие лица, оказывающие первую помощь (например, пожарные/бригады скорой помощи)

В пределах страт субъекты будут рандомизированы 1:1 в одну из следующих групп:

Группа 1 (NTZ): Две таблетки NTZ 300 мг 2 р/сут в течение 6 недель

Группа 2 (плацебо): Две таблетки плацебо 2 р/сут в течение 6 недель

10 Выбор инструмента для оценки результатов, сообщаемых пациентом. В этом клиническом исследовании будет использоваться опросник с результатами, сообщаемыми пациентами InFLUenza (FLU-PRO[®]). Опросник FLU-PRO[®] был разработан при поддержке Министерства здравоохранения и социальных служб США через Национальный институт рака и Национальные институты аллергии и инфекционных заболеваний, Национальные институты здравоохранения, в ответ на
15 необходимость улучшения показателей для оценки эффективности лечения в клинических испытаниях лекарственных средств для лечения гриппа и других вирусных заболеваний дыхательных путей. Он был разработан и валидирован в соответствии с руководством Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США под названием «Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical
20 Product Development to Support Labeling Claims». Он также был валидирован для использования на электронном устройстве как часть электронного дневника («eDiary»), который может содержать записи дневника с отметкой времени для обеспечения своевременной записи, тем самым снижая риски ошибки воспоминания. Для этого клинического исследования мы будем использовать электронный дневник. FLU-PRO[®]
25 был отдельно валидирован для использования в популяции с не гриппоподобным заболеванием, а также недавно использовался в исследованиях вакцин с пожилыми людьми для профилактики РСВ (Powers et al. 2018, Yu et al. 2020).

Выбор определения ОРЗ. Первичная конечная точка этого исследования требует установления наличия ОРЗ. Мы определили ОРЗ как «увеличение на $\geq 0,5$ от исходного уровня среднего балла по симптомам для домена FLU-PRO органов грудной клетки/дыхания или увеличение на $\geq 0,5$ от исходного уровня среднего балла по симптомам по меньшей мере для двух из следующих доменов FLU-PRO[©]: тела/системы, носа, горла». При выработке этого определения мы рассмотрели опубликованные данные о среднем балле по симптомам FLU-PRO[©] в течение заболевания РСВ (Yu et al. 2020), а также данные из недавно завершенных клинических испытаний примерно у 3000 пациентов с простудой и гриппом. Определение ОРЗ может потребовать увеличения баллов по симптомам от исходного уровня, хотя величина этого требуемого увеличения ($\geq 0,5$) в средних баллах по доменам является низкой, и может потребоваться, чтобы увеличение среднего балла было достигнуто только для одного или двух из четырех доменов.

Таблица 3: Клинические симптомы, необходимые для подозрения на ОРЗ1 (адаптировано из Yu et al. 2020)

Симптомы со стороны верхних дыхательных путей	Симптомы со стороны нижних дыхательных путей	Системные симптомы
<ul style="list-style-type: none"> • Заложенность носа/ринорея (насморк или капание из носа, заложенность носа или заложенный нос, ощущение сдавленности изнутри в голове, давление в пазухах)² • Боль в горле (боль в горле или болезненное горло)² 	<ul style="list-style-type: none"> • Кашель (кашель, заложенность грудной клетки, стеснение в груди, сухой кашель, мокрый кашель или кашель с мокротой)² • Одышка (затрудненное дыхание)² • Отхождение мокроты (откашливание мокроты или слизи)² • Свистящее дыхание 	<ul style="list-style-type: none"> • Миалгии или артралгии (боли в теле)² • Усталость (слабость или утомляемость, больше сна, чем обычно)² • Головная боль • Снижение аппетита (отсутствие аппетита, нежелание есть)² • Лихорадка (ощущение жара, озноб или дрожь, ощущение холода, потливость)²

Симптомы со стороны верхних дыхательных путей	Симптомы со стороны нижних дыхательных путей	Системные симптомы
---	--	--------------------

¹ Подозрение на ОРЗ требует отчета пациента о любом симптоме со стороны нижних дыхательных путей или по крайней мере об одном симптоме со стороны верхних дыхательных путей вместе с одним системным симптомом.

² В скобках представлены разговорные выражения, используемые в опроснике FLU-PRO[©].

Эффективная профилактика может привести к снижению заболеваемости по меньшей мере на 40%, или по меньшей мере на 50%, или по меньшей мере на 60%, или по меньшей мере на 70%, или по меньшей мере на 80%.

5

Переменные эффективности

Основные параметры эффективности: i. Доля пациентов с симптоматическим лабораторно подтвержденным COVID-19, выявленным после начала лечения и до окончания 6-недельного периода лечения

10 ii. Доля пациентов с симптоматическим лабораторно подтвержденным ВРЗ, выявленным после начала лечения и до конца 6-недельного периода лечения

Вторичные параметры эффективности: i. Смертность от COVID-19 или его осложнений

ii. Доля пациентов (с симптомами или без них) с положительным результатом теста на антитела к SARS-CoV-2 во время визитов на неделе 6 или неделе 8

15 Исследовательские параметры эффективности: Госпитализация в связи с ВРЗ или его осложнениями, смертность в связи с ВРЗ или его осложнениями, доля пациентов с острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ), госпитализация в связи с ОРЗ или его осложнениями, смертность в связи с ОРЗ или его осложнениями.

Определения ответа

20 ОРЗ: увеличение на $\geq 0,5$ от исходного уровня среднего балла по симптомам для домена FLU-PRO органов грудной клетки/дыхания или увеличение на $\geq 0,5$ от исходного

уровня среднего балла по симптомам по меньшей мере для двух из следующих доменов FLU-PRO©: тела/системы, носа, горла.

COVID-19: ОРЗ после начала лечения и до окончания 6-недельного периода лечения в связи с обнаружением SARS-CoV-2 с помощью ОТ-ПЦР мазка из носоглотки.

- 5 ВРИ: ОРЗ после начала лечения и до окончания 6-недельного периода лечения в связи с обнаружением любого респираторного вируса с помощью ОТ-ПЦР мазка из носоглотки.

Анализы эффективности

- 10 Анализ эффективности будет основан на популяции, состоящей из всех рандомизированных пациентов без обнаруженной в лаборатории вирусной респираторной инфекции во время первого визита (популяция «все рандомизированные пациенты согласно назначенному лечению», или популяция ИТТ). Все анализы хи-квадрат будут рассчитываться с соответствующими поправками на непрерывность.

Будет проведено два основных анализа эффективности:

- 15 Доля пациентов с COVID-19 в группе лечения NTZ будет сравниваться с долей пациентов в группе плацебо с использованием двустороннего критерия хи-квадрат Кохрана-Мантеля-Хензеля (СМН) ($\alpha = 0,049$).

- 20 Доля пациентов, у которых наблюдался ВРЗ в группе лечения NTZ, будет сравниваться с долей пациентов в группе лечения плацебо с использованием двустороннего критерия хи-квадрат СМН ($\alpha = 0,001$).

Вторичные анализы будут проводиться следующим образом:

Доля пациентов, перенесших COVID-19 или ВРЗ для группы лечения по сравнению с контролем будет проанализирована в стратах с использованием тестов хи-квадрат Пирсона при нескорректированном $\square = 0,05$.

Будут получены доверительные интервалы (95% доверительный уровень) для общего отношения шансов и для отношения шансов для NTZ по сравнению с плацебо для каждой страты.

Доли пациентов, умерших от COVID-19 или его осложнений, будут сравниваться по группам лечения с использованием двустороннего критерия хи-квадрат Пирсона (нескорректированный $\alpha = 0,05$).

Доли пациентов (с симптомами или без них) с положительным результатом теста на антитела к SARS-CoV-2 во время приемов в клинике на неделе 6 или неделе 8 будут сравниваться по группам лечения с использованием двустороннего критерия хи-квадрат Пирсона (нескорректированное значение $\alpha = 0,05$).

Исследовательские анализы будут проводиться следующим образом:

Доли субъектов, испытывающих каждое из следующих явлений, будут сравниваться по группам лечения с использованием двустороннего хи-квадратичного критерия Пирсона (нескорректированное $\alpha = 0,05$): (i) госпитализация из-за ВРЗ или его осложнений, (ii) смертность из-за ВРЗ или его осложнений, (iii) доля субъектов, испытывающих острое респираторное заболевание (ОРЗ), (vi) госпитализация из-за ОРЗ или его осложнений, (v) смертность из-за ОРЗ или его осложнений.

Режимы приема, введение и продолжительность

Группа 1 (NTZ): Субъекты будут получать две таблетки NTZ 300 мг 2 р/сут с пищей (< 1 часа после приема пищи) и комплекс витаминов группы В (Super B-Complex™, Igenus Healthcare Nutrition, Кембридж, Великобритания) 2 р/сут в течение 6 недель.

Группа 2 (плацебо): Субъекты будут получать две таблетки плацебо два раза в день с пищей (< 1 часа после приема пищи) и комплекс витаминов группы В (Super B-Complex™, Igenus Healthcare Nutrition, Кембридж, Великобритания) два раза в день в течение 6 недель.

Пища перед приемом препарата предпочтительно должна представлять собой пищу с высоким содержанием жиров, но как минимум злаковый батончик.

Все пациенты будут получать комплексную добавку витамина В по одной таблетке два раза в день (дозировка, указанная производителем), чтобы помочь замаскировать любую потенциальную хроматурию, связанную с NTZ, и помочь сохранить слепоту исследования.

5

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ ДЛЯ ПРИМЕРОВ 2 И 3

1. Anderson VR, Curran MP. *Drugs* 2007;67:1947-67.
2. Инструкция по применению АЛИНИИ (нитазоксанида). Romark, L.C., Тампа, Флорида, США, июнь 2019.
3. Ashton LV, et al.. *Vet Med Int* 2010; 2010:891010.
- 10 4. Backman JT, et al. *Pharmacol Rev* 2016; 68:168-241.
5. Braakman I, et al. *Nature* 1992; 356:260-62.
6. Braakman I, et al. *J Cell Biol* 1991; 114:401-11.
7. Cao J, et al. *Antiviral Res* 2015; 114:1-10.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta, GA. Interim Guidance for
15 Influenza Outbreak Management in Long-Term Care and Post-Acute Care Facilities
[Интернет]. [обновлено 18 ноября 2019 г.; цитируется 12 марта 2020 г.].
Доступно по адресу: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/infectioncontrol/ltc-facility-guidance.htm>
9. Chang CW, et al. *J Biomed Sci* 2009; 16:80.
- 20 10. Checovich MM, et al. *J Am Med Dir Assoc* 2020; 21:29-33.
11. Childs A, et al. *BMC Geriatrics* 2019; 19:210.
12. Doms RW, et al. *J Cell Biol* 1987; 105:1957-69.
13. Falsey AR, et al. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56:1281-85.
14. Fendrick AM, et al. *Arch Intern Med* 2003; 163:487-94.
- 25 15. Goodwin K, et al. *Vaccine* 2006; 24:1159-69.
16. Hand J, et al. *Emerg Infect Dis* 2018; 24:1964-66.
17. Hayden FG, et al. *N Engl J Med* 1999; 341:1336-43.
18. Hong SK, et al. *Int Immunopharmacol* 2012; 13:23-27.
19. Jain S, Self WH, et al. *N Engl J Med* 2015; 373:415-27.
- 30 20. Kimball A, et al *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:377-381.

21. Kirkpatrick GL. *Prim Care* 1996; 23:657-75.
22. Lee JH, et al.. *Int J Obes* 2017; 41:645-51.
23. Longtin J, et al. *Emerg Infect Dis* 2010; 16:1463-65.
24. Mannick JB, et al. *Sci Transl Med* 2018; 10:eaq1564.
- 5 25. McMichael TM, et al. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:339-342.
26. Mirazimi A, Svensson L. *J Virol* 2000; 74:8048-52.
27. McGeer A, et al. *Can J Infect Dis* 2000; 11:187-92.
28. Monto AS, et al. *J Infect Dis* 1987; 156:43-49.
29. Peters PH Jr, et al. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49:1025-31.
- 10 30. Piacentini S, et al. *Sci Rep* 2018; 8:10425.
31. Powers JH, et al. *PLoS ONE* 2018 13(3):d0194180.
32. Инструкция по применению РЕЛЕНЗЫ (занамивир). ГлахоSmithKline, Рисеч Трайангл Парк, Северная Каролина, США, июнь 2018 г.
33. Rossignol JF, van Baalen C. [тезисы доклада]. Представлены на 2-м
15 Международном совещании по респираторным патогенам (2nd International Meeting on Respiratory Pathogens). Сингапур, 7-9 марта 2018 года.
34. Rossignol JF. *J Infect Public Health* 2016; 9:227-30.
35. Rossignol JF. *Antiviral Res* 2014; 110:94-103.
36. Rossignol JF, et al. *J Biol Chem* 2009; 284:29798-808.
- 20 37. Sag D, et al. *J Immunol* 2008; 181:8633-41.
38. Sleeman K, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:2045-51.
39. Инструкция по применению ТАМИФЛЮ (осельтамивир). Genentech, Inc., Южный Сан-Франциско, Калифорния, США, август 2019 г.
40. Thompson WW, et al. *JAMA* 2003; 289:179-86.
- 25 41. Tilmanis D, et al. *Antivir Res* 2017; 147:142-48.
42. Troy NM, Bosco A. *Resp Res* 2016; 17:156.
43. Turner RB. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78:531-40.
44. Министерство труда США, Бюро статистики труда. Калькулятор потребительской инфляции. Доступен по адресу:
30 https://www.bls.gov/data/inflation_calculator.htm
45. Ursic T, et al. *BMC Infect Dis* 2016; 16:637.

46. Uyeki TM, et al. Clin Infect Dis 2019; 68:e1–47.
47. Wang M, et al. Cell Res 2020; 30:269-71.
48. Wang W, et al. J Biol Chem 2003; 278:27016-23.
49. Worrall G. Can Fam Physician 2011; 57:1289-90.
- 5 50. Yu J, et al. Value Health 2020; 23:227-35.

Таблица 4. Сокращения

НЯ	Нежелательное явление
ALT (АЛТ)	Аланинаминотрансфераза
ОРЗ	Острое респираторное заболевание
AST (АСТ)	Аспаратаминотрансфераза
АТФ	Аденозинтрифосфат
2 р./сут.	Два раза в сутки
АМК	Азот мочевины крови
СМН	Тест Кохрана-Мантеля-Хензеля
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь легких
COVID-19	Коронавирусная болезнь 2019 (вызванная SARS-CoV-2)
ИРК	Индивидуальная регистрационная карта
EC50	Половинная максимальная эффективная концентрация
EDC	Электронный сбор данных
EV/RV	Риновирус/энтеровирусы
FDA	Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США
FLU-PRO	Опросник результатов, сообщаемых пациентами InFLUenza
GCP	Стандарты проведения клинических исследований
GGT	Гамма-глутамилтрансфераза
ЛПВП	Липопротеин высокой плотности
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
hMPV	Метапневмовирус человека
IC50	Половинная максимальная ингибирующая концентрация
ФИС	Форма информированного согласия

ICH	Международный совет по гармонизации
НКМД	Независимый комитет по мониторингу данных
ИЛ	Интерлейкин
ЭСО	Экспертный совет организации
ЛПНП	Липопротеин низкой плотности
MDCK	Клетки Мадин-Дарби почек собак
NTZ	Нитазоксанид
РСВ	Респираторно-синцитиальный вирус
ОТ-ПЦР	Полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией
SARS-CoV-2	Коронавирус 2 тяжелого острого респираторного синдрома
ВРЗ	Респираторное вирусное заболевание

ПРИМЕР 4

РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ
НИТАЗОКСАНИДА ПРИ ЛЕЧЕНИИ COVID-19 ЛЕГКОЙ ИЛИ УМЕРЕННОЙ
СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

5

Название исследования:	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 3 для оценки эффективности и безопасности нитазоксанида при лечении COVID-19 легкой или умеренной степени тяжести
• Наименование испытуемого препарата:	• Нитазоксанид, таблетки 300 мг
• Наименование действующего вещества:	• Нитазоксанид
• Номер IND:	• 149166
• Задачи	

<p>Главные по степени важности: Оценка эффекта NTZ на сокращение времени до устойчивого ответа по сравнению с плацебо у пациентов с легкой или умеренной формой COVID-19</p> <p>Вторые по степени значимости задачи: Оценка эффекта NTZ на снижение уровня прогрессирования до тяжелой формы заболевания COVID-19 по сравнению с плацебо</p> <p>Исследовательские задачи: Оценить:</p> <ol style="list-style-type: none"> i. Долю пациентов с положительным результатом на SARS-CoV-2 по TCID₅₀ в каждый из дней 4 и 10 ii. Изменение TCID₅₀ SARS-CoV-2 по сравнению с исходным уровнем в каждый из дней 4 и 10 iii. Влияние NTZ на снижение уровня госпитализации по сравнению с плацебо iv. Влияние NTZ на снижение уровня смертности по сравнению с плацебо <ul style="list-style-type: none"> • Задачи, касающиеся безопасности: Безопасность оценивают путем анализа нежелательных явлений. 	
<p>• МЕТОДОЛОГИЯ</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Дизайн исследования 	<ul style="list-style-type: none"> • Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование
<ul style="list-style-type: none"> • Способы лечения: 	<ul style="list-style-type: none"> • Субъекты должны быть рандомизированы 1:1 в одну из следующих групп: <p>Группа 1 (NTZ): Две таблетки NTZ по 300 мг два раза в сутки в течение 5 дней перорально с пищей.</p> <p>Группа 2 (плацебо): Две таблетки плацебо два раза в сутки в течение 5 дней перорально с пищей.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Продолжительность исследования: 	<ul style="list-style-type: none"> • Пациенты получают по 2 таблетки два раза в сутки в течение 5 дней (10 доз). Период наблюдения продлится до окончания предусмотренного исследованием визита в 22-й день исследования.

<p>• ПОПУЛЯЦИЯ ПАЦИЕНТОВ</p>	
<p>Количество запланированных пациентов: Не менее 350-400 пациентов с лабораторно подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2. Для этого может потребоваться включение до 800 человек в исследование.</p>	
<p>Критерии включения</p> <p>Мужчины или женщины в возрасте не менее 12 лет</p> <p>Субъективное ощущение лихорадки, о котором пациент сообщал в течение последних 12 часов, или температура в полости рта не менее 99,4°F (~37,4°C)</p>	

Наличие клинических признаков и/или симптомов, соответствующих ухудшению или стабилизации легкой или умеренной степени COVID-19 (требуется один из следующих):

Наличие по меньшей мере двух доменов респираторных симптомов (голова, горло, нос, грудная клетка, кашель) с баллом ≥ 2 по результатам скрининга FLU-PRO ИЛИ

Наличие по меньшей мере одного домена респираторных симптомов (голова, горло, нос, грудная клетка, кашель) с баллом ≥ 2 по результатам скрининга FLU-PRO с частотой пульса ≥ 90 ИЛИ

Наличие по меньшей мере одного домена респираторных симптомов (голова, горло, нос, грудная клетка, кашель) с баллом ≥ 2 по результатам скрининга FLU-PRO с частотой дыхания ≥ 16

И пациент сообщил о том, что по его оценке симптомы присутствуют, симптомы не соответствуют обычному состоянию здоровья субъекта, симптомы мешают осуществлять нормальную жизнедеятельность, и симптомы ухудшились или остались такими же по сравнению с предыдущим днем, что подтверждается ответами на вопросы в скрининге FLU-PRO.

Появление симптомов не более чем за 72 часа до включения в исследование. Появление симптомов определяется как самое раннее время из следующего: первое появление у пациента субъективного ощущения лихорадки или любого респираторного симптома (головная боль/ощущение сдавленности изнутри в голове, симптомы со стороны горла, симптомы со стороны носа, симптомы со стороны грудной клетки, кашель).

Субъект готов и способен предоставить письменное информированное согласие (включая согласие законного опекуна, если он младше 18 лет) и соблюдать требования протокола, включая заполнение дневника пациента и все протокольные процедуры.

Критерии исключения

Лица с любыми клиническими признаками или симптомами, свидетельствующими о тяжелом системном заболевании COVID-19, в том числе:

одышка в покое,
пульс в покое ≥ 125 ударов в минуту,
частота дыхания в покое ≥ 30 вдохов в минуту, или
 $SpO_2 \leq 93\%$ при дыхании комнатным воздухом на уровне моря.

Пациенты, которые перенесли предыдущий эпизод острой инфекции верхних дыхательных путей, отит, бронхит или синусит или получали антибиотики для этих состояний в течение двух недель до 1 дня исследования и включая этот день.

Лица с тяжелым иммунодефицитом, включая следующих:

Пациенты с иммунологическими расстройствами или получающие иммуносупрессивную терапию (например, для трансплантации органов или костного мозга, иммуномодулирующую терапию при некоторых аутоиммунных заболеваниях)

Пациенты с ВИЧ-инфекцией без лечения или с ВИЧ-инфекцией с лечением, но с количеством CD4 ниже 350 клеток/ mm^3 за последние шесть месяцев

Пациенты, активно проходящие системную химиотерапию или лучевую терапию по поводу злокачественных новообразований

Субъекты, использующие стероиды в качестве поддерживающей терапии для хронических состояний

Пациенты с активной респираторной аллергией или пациенты, которым, как ожидается, потребуются противоаллергические препараты в течение периода исследования для лечения респираторной аллергии.

Женщины детородного возраста, которые либо беременны, либо сексуально активны без использования методов контрацепции.

Пациенты с историей COVID-19 или про которых известно, что у них развились антитела против SARS-CoV-2.

Субъекты, проживающие в одном домохозяйстве с другим субъектом, участвующим в исследовании.

Лечение любым исследуемым препаратом или вакцинной терапией в течение 30 дней до скрининга и готовность избегать их в ходе исследования.

Получение любой дозы NTZ в течение семи дней до скрининга.

Известная чувствительность к NTZ или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав исследуемого лекарственного средства.

Пациенты, не способные проглатывать пероральные таблетки или капсулы.

Пациенты с известными тяжелыми заболеваниями сердца, легких, неврологическими или другими системными заболеваниями, которые, по мнению исследователя, могут препятствовать безопасному участию.

Пациенты, которые, вероятно или предположительно, нуждаются в госпитализации, не связанной с COVID-19, в течение периода исследования.

Пациенты, которые, по мнению исследователя, вряд ли будут соблюдать требования настоящего протокола, включая заполнение дневника пациента.

• ОЦЕНКА

Эффективность

- Пациенты заполняют дневник, регистрируя температуру в полости рта два раза в день, и один раз в день вечером фиксируют результаты из опросника FLU-PRO[®] при помощи специального инструмента в течение 21 дня для оценки эффективности.
- Сотрудники исследовательского центра ежедневно связываются с пациентами в дни исследования 2-7 для выявления прогрессирования тяжелого заболевания или других осложнений.

Вирусология: Образцы мазков из носоглотки отбирают в каждый из дней исследования 1, 4 и 10 для анализа вирусологических конечных точек.

Безопасность Безопасность введения исследуемого лекарственного средства контролируется путем оценки нежелательных явлений от исходного уровня до дня выхода из исследования 22, клинико-лабораторных испытаний на исходном уровне и на день 10, физических осмотров и оценки основных показателей жизнедеятельности при скрининге на день 10 и день 22, а также путем телефонного мониторинга/визитов на дому в дни с 2 по 7.

Фармакокинетика Утром в день 4 перед введением дозы отбирают пробы плазмы.

ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 5 Главная по степени важности: Оценка эффекта NTZ на сокращение времени до устойчивого ответа по сравнению с плацебо у пациентов с легкой или умеренной формой COVID-19
- Вторичная цель: Оценка эффекта NTZ на снижение уровня прогрессирования до тяжелой формы заболевания COVID-19 по сравнению с плацебо
- Исследовательские задачи: Оценить:
- 10 i. Долю пациентов с положительным результатом на SARS-CoV-2 по TCID₅₀ в каждый из дней 4 и 10
- ii. Изменение TCID₅₀ SARS-CoV-2 по сравнению с исходным уровнем в каждый из дней 4 и 10
- 15 iii. Влияние NTZ на снижение уровня госпитализации по сравнению с плацебо
- iv. Влияние NTZ на снижение уровня смертности по сравнению с плацебо
- 20 Цели безопасности: Безопасность оценивается путем анализа нежелательных явлений.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Обзор дизайна исследования

25 Данное исследование представляет собой многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, предназначенное для оценки эффективности и безопасности NTZ 600 мг, вводимого перорально два раза в день в

течение пяти дней, по сравнению с плацебо для лечения легкой или умеренной формы COVID-19.

Субъекты должны быть стратифицированы по следующим критериям:

Тяжесть заболевания COVID-19:

5

- Легкие заболевания, определяемые как оценки на исходном уровне (1) по меньшей мере один респираторный домен* с баллом на исходном уровне ≥ 2 и (2) пульс в состоянии покоя < 90 ударов в минуту и (3) частота дыхания в состоянии покоя < 20 вдохов в минуту.

10

- Умеренное заболевание, определяемые как оценки на исходном уровне (1) по меньшей мере один респираторный домен* с баллом на исходном уровне ≥ 2 и или (2) пульс в состоянии покоя ≥ 90 ударов в минуту или (3) частота дыхания в состоянии покоя ≥ 20 вдохов в минуту.

15

* Для этой цели респираторные домены включают следующие 5 доменов/поддоменов FLU-PRO: грудная клетка, кашель, нос, горло и голова.

20

Время от появления симптомов до рандомизации:

< 36 часов/ ≥ 36 часов

Риск тяжелой болезни (согласно Центру по контролю и профилактике заболеваемости (CDC)):

25

- Подвергаются повышенному риску: Пациенты с ХОБЛ, сахарным диабетом 2 типа, ожирением (ИМТ ≥ 30), хроническим заболеванием почек, серповидно-клеточной анемией или серьезными заболеваниями сердца (такими как сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца или кардиомиопатия), астмой (умеренной или тяжелой), цереброваскулярным заболеванием, муковисцидозом, гипертонзией или высоким кровяным давлением, ослабленным состоянием (из-за иммунодефицитов, ВИЧ, использования кортикостероидов или других ослабляющих иммунитет препаратов), неврологических состояниями (например, деменцией), заболеванием печени, фиброзом легких, курением в прошлом или в настоящее

30

35

40

время, талассемией или сахарным диабетом 1 типа. Пациенты в возрасте ≥ 65 лет.

- Не подвергаются повышенному риску: Пациенты, у которых нет ни одного из указанных выше состояний

5

В пределах страт субъекты будут рандомизированы 1:1 в одну из следующих групп:

- Группа 1 (NTZ): Две таблетки NTZ 300 мг 2 р./сут. в течение 5 суток
- Группа 2 (плацебо): Две таблетки плацебо 2 р./сут. в течение 5 дней

ИССЛЕДУЕМАЯ ПОПУЛЯЦИЯ

10

Критерии включения

1. Амбулаторные пациенты мужского или женского пола в возрасте не менее 12 лет

2. Субъективное ощущение лихорадки в течение последних 12 часов или температура в полости рта не менее 99,4°F (~37,4°C)

15

3. Наличие клинических признаков и/или симптомов, соответствующих ухудшению или стабилизации легкой или умеренной степени COVID-19 (требуется одно из следующего):

а) Наличие по меньшей мере двух доменов респираторных симптомов (голова, горло, нос, грудная клетка, кашель) с баллом ≥ 2 по результатам скрининга FLU-PRO ИЛИ

20

б) Наличие по меньшей мере одного домена респираторного симптома (голова, горло, нос, грудь, кашель) с баллом ≥ 2 по результатам скрининга FLU-PRO с частотой пульса ≥ 90 ИЛИ

с) Наличие по крайней мере одного домена респираторных симптомов (голова, горло, нос, грудь, кашель) с баллом ≥ 2 по результатам скрининга FLU-PRO с частотой дыхания ≥ 16

25

И пациент сообщил о том, что по его оценке симптомы присутствуют, симптомы не соответствуют обычному состоянию здоровья субъекта, симптомы мешают осуществлять нормальную жизнедеятельность, и симптомы ухудшились или остались

такими же по сравнению с предыдущим днем, что подтверждается ответами на вопросы в скрининге FLU-PRO.

4. Возникновение симптомов не более чем за 72 часа до включения в исследование. Появление симптомов определяется как самое раннее время из первого появления у субъекта субъективного ощущения лихорадки или любого респираторного симптома (симптомы головы, горла, носа, грудной клетки или кашля).

5. Субъект готов и способен предоставить письменное информированное согласие (включая согласие законного опекуна, если он моложе 18 лет) и соблюдать требования протокола, включая заполнение дневника пациента и все протокольные процедуры.

10

Критерии исключения

1. Лица с любыми клиническими признаками или симптомами, свидетельствующими о тяжелом системном заболевании COVID-19, включая следующее:

а) затрудненное дыхание в состоянии покоя,

15 б) пульс в состоянии покоя ≥ 125 ударов в минуту,

с) частота дыхания в состоянии покоя ≥ 30 вдохов в минуту, или

d) $SpO_2 \leq 93\%$ при дыхании комнатным воздухом на уровне моря.

2. Пациенты, которые перенесли предыдущий эпизод острой инфекции верхних дыхательных путей, отит, бронхит или синусит или получали антибиотики для этих состояний в течение двух недель до 1 дня исследования и включая этот день.

20

3. Лица с тяжелым иммунодефицитом, включая следующих:

а) Пациенты с иммунологическими нарушениями или получающие иммуносупрессивную терапию (например, для трансплантации органов или костного мозга, иммуномодулирующую терапию при некоторых аутоиммунных заболеваниях)

25 б) Пациенты с ВИЧ-инфекцией без лечения или ВИЧ-инфекцией с лечением с количеством CD4 ниже 350 клеток/ mm^3 за последние шесть месяцев

с) Пациенты, активно проходящие системную химиотерапию или лучевую терапию по

поводу злокачественных новообразований

d) Субъекты, использующие стероиды в качестве поддерживающей терапии при хронических заболеваниях

4. Пациенты с активной респираторной аллергией или пациенты, которым, как ожидается, потребуются противоаллергические препараты в течение периода исследования для лечения респираторной аллергии.

5. Женщины детородного возраста, которые либо беременны, либо сексуально активны без использования методов контрацепции. Женщины с детородным потенциалом, которые являются сексуально активными, должны иметь отрицательный исходный тест на беременность и должны согласиться практиковать приемлемые методы контрацепции в течение всего исследования и в течение 1 месяца после лечения. Двойной барьерный метод, пероральные противозачаточные таблетки, вводимые в течение не менее 2 ежемесячных циклов до введения исследуемого препарата, ВМС или медроксипрогестерона ацетат, вводимые внутримышечно в течение не менее одного месяца до введения исследуемого препарата, являются приемлемыми методами контрацепции для включения в исследование. Женщины считаются обладающими детородным потенциалом, если они не находятся в постменопаузе (отсутствие менструального кровотечения в течение 1 года - или 6 месяцев при лабораторном подтверждении гормонального статуса), или которым проведена гистерэктомия, двусторонняя перевязка маточных труб или двусторонняя овариэктомия.

6. Пациенты с историей COVID-19 или про которых известно, что у них развились антитела против SARS-CoV-2.

7. Субъекты, проживающие в одном домохозяйстве с другим субъектом, участвующим в исследовании.

8. Лечение любым исследуемым препаратом или вакцинальной терапией в течение 30 дней до скрининга и готовность избегать их в ходе исследования.

9. Получение любой дозы NTZ в течение семи дней до скрининга.

10. Известная чувствительность к NTZ или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав исследуемого лекарственного средства.

11. Субъекты, не способные проглатывать пероральные таблетки или капсулы.

12. Пациенты с известными тяжелыми заболеваниями сердца, легких, неврологическими или другими системными заболеваниями, которые, по мнению исследователя, могут 5 препятствовать безопасному участию.

13. Пациенты, которые, вероятно или предположительно, нуждаются в госпитализации, не связанной с COVID-19, в течение периода исследования.

14. Пациенты, которые, по мнению исследователя, вряд ли будут соблюдать требования 10 настоящего протокола, включая заполнение дневника пациента.

Дозирование и введение

Группа 1 (NTZ): Пациенты будут получать две таблетки NTZ 300 мг 2 р/сут с пищей (< 1 ч после приема пищи) и комплекс витаминов группы В (Super B-Complex™, Igennus Healthcare Nutrition, Кембридж, Великобритания) 2 р/сут в течение 5 дней

15 Группа 2 (плацебо): Пациенты будут получать две таблетки плацебо два раза в сутки с пищей (< 1 ч после приема пищи) и комплекс витаминов группы В (Super B-Complex™, Igennus Healthcare Nutrition, Кембридж, Великобритания) два раза в сутки в течение 5 дней.

20 Пища перед приемом препарата предпочтительно должна представлять собой пищу с высоким содержанием жиров, но как минимум злаковый батончик.

Все пациенты будут получать комплексную добавку витамина В по одной таблетке два раза в день, чтобы помочь замаскировать любую потенциальную хроматурию, связанную с NTZ, и помочь сохранить слепоту исследования.

Диагностическое вирусологическое тестирование

Диагностическое вирусологическое тестирование будет проводиться с использованием образцов мазков из носоглотки, собранных на исходном уровне, в день 4 и день 10.

5 Панель респираторных возбудителей ePlex[®] (GenMark, Карлсбад, Калифорния, США) будет применена для обнаружения гриппа А (неспецифического по подтипу); гриппа А Н1, Н1Н1 (2009), подтипов Н3; гриппа В; РСВ А и В; парагриппа 1, 2, 3 и 4; hMPV; аденовируса; EV/RV человека; коронавируса NL63, HKU1, 229Е и OC43; *Chlamydomphila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*.

10 Для выявления SARS-CoV-2 используют анализ Aptima[®] SARS-CoV-2 (Hologic, Inc., Сан-Диего, Калифорния, США).

Все мазки из носоглотки на исходном уровне будут проверены с помощью обоих анализов ПЦР. Если исходный мазок из носоглотки дает положительный результат на SARS-CoV-2, образец, полученный на 4-й и 10-й день, будет протестирован на SARS-CoV-2.

15 Количественное вирусологическое тестирование

Образцы мазка из носоглотки с положительным результатом теста на SARS-CoV-2 будут подвергнуты TCID₅₀ для анализа количественных изменений вирусной нагрузки.

Серологический анализ

20 Образцы крови, взятые на исходном уровне и в день 22, будут проверены на наличие количественных антител к SARS-CoV-2.

План мониторинга вирусной резистентности

Если какой-либо образец мазка из носоглотки на день 10 окажется положительным на SARS-CoV-2 по анализу на SARS-CoV-2, образцы мазка из носоглотки на исходном уровне и на день 10 будут проверены на снижение чувствительности к тизоксаниду
25 после лечения.

Переменные эффективности

5	Первичный параметр эффективности:	Время от первой дозы до устойчивого ответа на основе инструмента для оценки результатов, сообщаемых пациентом FLU-PRO.
	Вторичный параметр эффективности:	Доля пациентов, прогрессирующих до тяжелого заболевания COVID-19.
10	Исследовательские параметры эффективности:	i. Доля пациентов с положительным результатом на SARS-CoV-2 по культурам в дни 4 и 10.
		ii. Средние изменения TCID ₅₀ SARS-CoV-2 по сравнению с исходным уровнем.
15		iii. Доля пациентов, госпитализированных в связи с COVID-19 или его осложнениями.
		iv. Доля пациентов с летальным исходом из-за COVID-19 или его осложнений.

Определения ответа

20	Устойчивый ответ:	Снижение общего балла FLU-PRO по сравнению с предыдущий дневниковой записью с оценкой пациента, что симптомы по крайней мере «несколько лучше, чем вчера», отсутствие температуры в полости рта $\geq 100,4^{\circ}\text{F}$ ($\sim 38^{\circ}\text{C}$) в предыдущие 24 часа и отсутствие будущего увеличения любого из доменов FLU-PRO, за исключением следующих уровней:
25		

Домен FLU-PRO*	Фоновый уровень
• Тело/Система	• 0,56
• Горло	• 0,67
• Глаза	• 0,67
• Желудочно-кишечный	• 2,00
• Голова	• 2,00
• Нос	• Оценка на момент ответа или 0,75, в зависимости от того, что больше

Домен FLU-PRO*	Фоновый уровень
• Грудная клетка	• Оценка на момент ответа
• Кашель	• Оценка на момент ответа или 1,75, в зависимости от того, что больше

* Схема структуры доменов/поддоменов FLU-PRO представлена на фиг. 5.

5	Время устойчивого ответа:	Время первой дневниковой записи, в которой выполняются все критерии устойчивого ответа.
	Время до устойчивого ответа:	Время (часы) от приема первой дозы исследуемого препарата до времени устойчивого ответа.
10	Тяжелое заболевание COVID-19:У	субъекта должно быть (1) одышка в состоянии покоя и (2) $SpO_2 \leq 93\%$ при дыхании комнатным воздухом или $PaO_2/FiO_2 < 300$.

Статистическая методология

Анализ эффективности

15 Анализ эффективности будет основываться на популяции, состоящей из всех рандомизированных пациентов, которые получили по меньшей мере одну дозу исследуемого препарата и имеют положительный результат на SARS-CoV-2 по ПЦР на исходном уровне. Для анализа времени до наступления события будет проведен тест значимости (как описано ниже) с предоставлением описательной статистики, включая
20 использование кривых Каплана-Мейера.

Будет проведен один первичный анализ эффективности:

- 25 Время до устойчивого ответа в группе лечения NTZ будет сравниваться с таковым в группе лечения плацебо с использованием стратифицированного критерия Гехана-Вилкоксона ($\alpha=0,05$), где стратификация будет следовать за стратификацией, используемой для рандомизации. Пациенты без зарегистрированного устойчивого ответа будут рассматриваться как цензурированные по состоянию на последнюю дневниковую запись без задокументированного устойчивого ответа.

Если первичный анализ является значимым на уровне 0,05, ключевой вторичный анализ эффективности будет официально оценен на уровне 0,05 следующим образом:

- Доли пациентов, прогрессирующих до тяжелой формы COVID-19, будут сравниваться между группами лечения с использованием теста Кохрана-Мантеля-Хензеля (СМН), стратифицированного по стратам рандомизации.

Исследовательские анализы будут проводиться следующим образом:

- Доли пациентов с положительным результатом на SARS-CoV-2 по культурам (TCID₅₀) в день исследования 4 и день 10 будут сравниваться между группами лечения с использованием теста Кохрана-Мантеля-Хензеля (СМН), стратифицированного по стратам рандомизации.
- Средние изменения TCID₅₀ SARS-CoV-2 по сравнению с исходным уровнем в день 4 и день 10 будут сравниваться с помощью t-критерия.
- Доли пациентов, госпитализированных в связи с COVID-19 или его осложнениями, будут сравниваться в группах лечения с использованием теста СМН, стратифицированного по стратам рандомизации.
- Доли пациентов со смертностью, связанной с COVID-19 или его осложнениями, будут сравниваться в группах лечения с использованием теста СМН, стратифицированного по стратам рандомизации.

Фармакокинетический анализ популяции

В день 4 образцы плазмы будут собраны перед утренней дозой (в нижней точке) для определения концентрации лекарственного средства. Эти данные позволят проанализировать взаимосвязь между минимальными концентрациями в плазме и клиническим и вирусологическим ответом.

Минимальные концентрации тизоксанида и тизоксанида глюкуронида в плазме будут обобщены описательно для пациентов, получавших NTZ. Будут проведены исследовательские анализы для оценки взаимосвязи между концентрациями в плазме и возрастом, расой, полом, массой тела, индексом массы тела, ВРЗ и нежелательными явлениями.

Анализы безопасности

Безопасность препарата оценивают у всех рандомизированных пациентов, которые получили по меньшей мере одну дозу исследуемого препарата. Анализ безопасности проводят описательно.

5

Список литературы:

1. Инструкция по применению АЛИНИИ (нитазоксанида). Romark, L.C., Тампа, Флорида, США, июнь 2019.
2. Anderson VR, Curran MP. *Drugs* 2007;67:1947-67.
3. Ashton LV, et al. *Vet Med Int* 2010; 2010:891010.
- 10 4. Braakman I, Helenius J, Helenius A. Role of ATP and disulphide bonds during protein folding in the endoplasmic reticulum. *Nature* 1992; 356:260-62.
5. Braakman I, et al. *J Cell Biol* 1991; 114:401-11.
6. Cao J, et al *Res* 2015; 114:1-10.
7. Центры по контролю и профилактике заболеваний. Коронавирусная болезнь
15 2019 (COVID-19): COVIDView – основные обновления за 22 неделю, заканчивающуюся 30 мая 2020 года.
8. Центры по контролю и профилактике заболеваний. Коронавирусная болезнь
2019 (COVID-19): симптомы коронавируса. По состоянию на 12 июня 2020 г.
Доступно по адресу: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>
- 20 9. Chang CW, et al *J Biomed Sci* 2009; 16:80.
10. Chen L , et al. Clinical Characteristics of Pregnant Women with COVID-19 in Wuhan, China. *NEJM* 2020; 382:e100.
11. Doms RW, et al. *J Cell Biol* 1987; 105:1957-69.
- 25 12. Goldberg B. New York survey suggests nearly 14% in state may have coronavirus antibodies. Reuters. (23 Apr 2020). Доступно по адресу:
<https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-usa-new-york/new-york-survey-suggests-nearly-14-in-state-may-have-coronavirus-antibodies-idUSKCN2252WN?il=0>

13. Goldman JD et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe COVID-19. NEJM 2020. Опубликовано онлайн 27 мая 2020. Доступно по адресу: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2015301>
14. Hadad GM, et al. J Chromatogr Sci. 2012;50:509-15.
- 5 15. Hong SK, et al. Int Immunopharmacol 2012; 13:23-27.
16. Johns Hopkins University and Medicine COVID-19 map. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. По состоянию на 12 июня 2020. Доступно по адресу: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
17. Lee JH, et al. Int J Obes 2017; 41:645-51.
- 10 18. Li, X, Ma, X. Crit Care 24, 198 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02911-9>
19. Mirazimi A, Svensson L. J Virol 2000; 74:8048-52.
20. OECD. OECD Economic Outlook, June 2020 – The world economy on a tightrope. По состоянию на 12 июня 2020. Доступно по адресу: <http://www.oecd.org/economic-outlook/june-2020/>
- 15 21. Piacentini S, et al. Sci Rep 2018; 8:10425.
22. Powers JH, et al. PLoS ONE 2018 13(3):d0194180.
23. Rossignol JF, et al J Biol Chem 2009; 284:29798-808.
24. Rossignol JF, van Baalen C. Представлено на 2-м Международном совещании по респираторным патогенам. Сингапур, 7-9 марта 2018 года.
- 20 25. Rossignol JF. J Infect Public Health 2016; 9:227-30.
26. Rossignol JF.. Antiviral Res 2014; 110:94-103.
27. Sag D, et al. J Immunol 2008; 181:8633-41.
28. Sleeman K, et al. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58:2045-51.
29. Sood N, Simon P, Ebner P. Seroprevalence of SARS-CoV-2-Specific Antibodies
25 Among Adults in Los Angeles County, California, on April 10-11, 2020. (англ.)
JAMA 2020. Опубликовано онлайн 18 мая 2020 года. Доступно по адресу:
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766367>
30. St. Jude Children’s Research Hospital. Infections in Immunocompromised Patients.
По состоянию на 22 июня 2020. Доступно по адресу:
30 <https://www.stjude.org/treatment/patient-resources/caregiver-resources/infection-tips/infections-immunocompromised-patients.html>

31. Tilmanis D, et al. Antivir Res 2017; 147:142-48.
32. van der Vries E, et al. PLoS Pathog. 2013;9(5):e1003343.
33. Wang M, et al. Cell Res 2020; 30:269-71.
34. Wang W, et al. J Biol Chem 2003; 278:27016-23.
- 5 35. Wölfel, R., et al. Nature 581, 465–469 (2020).
36. Yu J, et al. Value Health 2020; 23:227-35.
37. Zhu N, et al. NEJM 2020; 382:727-733.

ПРИМЕР 5

Раннее лечение нитазоксанидом предотвращает ухудшение легкой и умеренной степени
10 COVID-19 и последующую госпитализацию

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Существует потребность в лечении, которое может предотвратить прогрессирование до тяжелой формы COVID-19 и госпитализацию пациентов с легкой или умеренной формой COVID-19

15 Методы: В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании в 36 центрах в США и Пуэрто-Рико исследовали безопасность и эффективность перорального нитазоксанида в дозе 600 мг два раза в сутки в течение 5 дней у амбулаторных пациентов с симптомами легкой или умеренной формы COVID-19, принятых в исследование в течение 72 часов после появления
20 симптомов. Ключевыми целями были сокращение продолжительности симптомов (основная цель) и прогрессирование до тяжелой формы заболевания (ключевая вторичная).

РЕЗУЛЬТАТЫ В исследовании принимали участие 1092 пациента, а также 379 пациентов с лабораторно подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2. В целом время до
25 устойчивого клинического восстановления было одинаковым для обеих групп. Введение нитазоксанида было связано с 85%-ным снижением прогрессирования до тяжелой формы COVID-19 (1/184, [0,5%] по сравнению с 7/195, [3,6%], $p=0,07$) и 82%-ным снижением уровня госпитализации, посещения отделения неотложной помощи или

5 смерти (1/184 [0,5%] по сравнению с 6/195 [3,1%], p=0,12). У пациентов с легкой формой заболевания на исходном уровне лечение также было связано с сокращением на 3,1 день медианного времени до устойчивого клинического восстановления и сокращением на 5,2 дня времени до возвращения к обычному состоянию здоровья. Нитазоксанид был безопасным и хорошо переносился.

Выводы: Лечение COVID-19 легкой или умеренной степени тяжести пятидневным курсом нитазоксанида перорально было безопасным и хорошо переносилось и было связано с 85%-ным снижением прогрессирования до тяжелой формы заболевания и 3-5-дневным сокращением продолжительности заболевания легкой степени тяжести.

10

ВВЕДЕНИЕ

Достигнут значительный прогресс в разработке эффективных вакцин против инфекции SARS-CoV-2. Сочетание эффективных методов лечения с программами вакцинации может быть важным для борьбы с пандемией.¹ Однако до сих пор значительные усилия по разработке новых методов лечения, особенно в амбулаторных условиях, дали 15 ограниченные результаты. Многообещающие результаты были достигнуты с моноклональными антителами, но эти методы лечения являются дорогостоящими, подвержены влиянию вирусной резистентности и введение может осуществляться только в клинических условиях²⁻⁴. Следовательно, сохраняется потребность в лекарственных средствах, которые можно распространять в широких масштабах и в 20 условиях ограниченных ресурсов здравоохранения, чтобы предотвратить ухудшение симптомов COVID-19 легкой или умеренной степени тяжести и последующую госпитализацию.

Нитазоксанид одобрен для применения в Соединенных Штатах для лечения диареи, вызванной инфекциями *Cryptosporidium parvum* и *Giardia intestinalis*, и используется по 25 всей Латинской Америке и Азии для лечения кишечных паразитарных инфекций. За 25 лет, прошедших с момента первого введения нитазоксанида, во всем мире было проведено лечение примерно 500 миллионов человек, и препарат продемонстрировал благоприятные показатели безопасности как у взрослых, так и у детей.

Настоящее многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование предоставляет доказательства того, что нитазоксанид предотвращает прогрессирование тяжелого заболевания и госпитализацию и сокращает продолжительность легкого заболевания при введении пациентам в течение 72 часов
5 симптоматической инфекции SARS-CoV-2.

МЕТОДЫ:

Дизайн исследования и пациенты

Это было рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проведенное в 36 амбулаторных медицинских клиниках в США и Пуэрто-Рико в
10 соответствии с действующей надлежащей клинической практикой и применимыми правилами.

Пациенты в возрасте не менее 12 лет, у которых в течение 72 часов появились симптомы легкой или умеренной степени тяжести COVID-19, имели право участвовать в исследовании. Минимальные требования к симптомам были следующими: по крайней
15 мере два домена респираторных симптомов (голова, горло, нос, грудная клетка, кашель) с баллом ≥ 2 по результатам опросника InFLUenza (FLU-PRO[®])²¹, проведенного при скрининге (только один домена должен иметь балл ≥ 2 , если частота пульса ≥ 90 ударов в минуту или частота дыхания ≥ 16 вдохов в минуту), без улучшения общей тяжести симптомов по сравнению с предыдущим днем. Ключевыми критериями исключения
20 были: (i) признаки или симптомы, свидетельствующие о тяжелом COVID-19, включая одышку в состоянии покоя, частоту пульса в состоянии покоя ≥ 125 ударов в минуту, частоту дыхания в состоянии покоя ≥ 30 вдохов в минуту или SpO₂ $\leq 93\%$ при дыхании комнатным воздухом на уровне моря; (ii) предыдущая инфекция COVID-19, (iii) иммунодефицит; и (iv) беременные женщины и сексуально активные женщины
25 детородного возраста, не использующие методы контрацепции.

Нитазоксанид вводили в виде двух таблеток с пролонгированным высвобождением 300 мг (600 мг на дозу) перорально с пищей два раза в сутки в течение пяти дней.

Рандомизация и маскировка

Соответствующие требованиям субъекты были централизованно рандомизированы с использованием интерактивной системы веб-ответа 1:1 для получения лечения нитазоксанидом или соответствующими таблетками плацебо. В дополнение к
5 исследуемому препарату все субъекты получали комплексную добавку витамина В (Super B-Complex™, Igennus Healthcare Nutrition, Кембридж, Великобритания) два раза в день, чтобы замаскировать любую потенциальную хроматурию, связанную с нитазоксанидом. Список рандомизации был скрыт от участников исследования, спонсора, исследователей, мониторов исследования и персонала лаборатории до тех
10 пор, пока база данных не была закрыта.

Рандомизация была стратифицирована в соответствии с тяжестью заболевания COVID-19 на исходном уровне (легкая или умеренная), временем от появления симптомов (<36 часов или ≥ 36 часов) и наличием у пациентов факторов риска тяжелого заболевания на основе критериев CDC, действующих на момент начала исследования (см.
15 Дополнительный материал *ниже* по критериям CDC). Умеренное заболевание определялось пульсом в состоянии покоя ≥ 90 ударов в минуту и/или частотой дыхания в состоянии покоя ≥ 20 вдохов в минуту.

Процедуры исследования

После рандомизации подходящие пациенты прошли физическое обследование, сбор
20 мазков из носоглотки и образцов крови и мочи для лабораторного анализа безопасности и оценки титров антител к SARS-CoV-2. Исследуемый препарат был выдан, и за пациентами наблюдали в течение 28 дней. Пациентам было поручено заполнять электронные дневники, регистрирующие температуру в полости рта два раза в день и тяжесть симптомов один раз в день вечером в течение 21 дня, и сотрудники центра
25 ежедневно связывались с ними по телефону в дни исследования 2-7 и 28 для проверки соблюдения и скрининга на прогрессирование тяжелого заболевания или других осложнений. Повторные мазки из носоглотки собирали на 4 и 10 дни исследования. Последующие образцы крови и мочи для лабораторного анализа безопасности и оценки титров антител к SARS-CoV-2 собирали на 22 день исследования. Пациентам

разрешалось использовать ацетаминофен и/или декстрометорфан для облегчения симптомов наряду со стандартными лекарственными средствами. Данные о нежелательных явлениях непрерывно собирались на протяжении всего исследования и отслеживались до тех пор, пока явления не прекратились.

- 5 В отсутствие какого-либо инструмента для оценки результатов, сообщаемых пациентом, который был бы валидирован специально для сбора данных для измерения симптомов COVID-19, данные о симптомах собирались с помощью опросника симптомов FLU-PRO Plus[®]. Опросник результатов, сообщаемых пациентами InFLUenza (FLU-PRO[®]), был разработан в соответствии с передовой психометрической практикой и
- 10 руководством Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США по измерению симптомов гриппа²¹. Последующие информационные литературы и анализ клинических данных подтверждают содержательную и конструктивную обоснованность инструмента для заболеваний, вызванных негриппозными респираторными вирусами, включая аденовирус,
- 15 эндемичные коронавирусы, энтеровирусы, включая риновирусы, парагрипп и респираторно-синцитиальный вирус. Анкета заполнялась с помощью приложения для электронного дневника, загруженного на смартфон каждого субъекта или на предусмотренное электронное устройство, чтобы записи в дневнике были отмечены меткой времени для обеспечения своевременной записи, тем самым снижая риски
- 20 ошибки воспоминания.

Образцы мазков из носоглотки, собранные на исходном уровне, в день 4 и день 10, тестировали при помощи анализа Aptima[®] SARS-CoV-2 (Hologic, Inc., Сан-Диего, Калифорния, США) и панели респираторного патогена ePlex[®] («ePlex RPP», GenMark, Карлсбад, Калифорния, США). Образцы мазков из носоглотки на исходном уровне, на

25 4-й и 10-й день, положительные на SARS-CoV-2 по анализу Aptima[®] SARS-CoV-2, подвергали ОТ-ПЦР для анализа количественных изменений вирусной нагрузки. Образцы крови, собранные на исходном уровне и на 22 день, тестировали на количественное содержание антител против SARS-CoV-2.

Первичные и вторичные исходы

Первичной конечной точкой было время от первой дозы до устойчивого ответа (TSR), показатель значимого внутрисубъектного улучшения симптомов, разработанный и подтвержденный у пациентов с инфекцией гриппа. Рабочие характеристики инструмента FLU-PRO и пригодность фоновых уровней у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 были подтверждены слепым анализом данных дневника для этого исследования после закрытия базы данных и до раскрытия слепых данных.

Ключевой вторичной конечной точкой был уровень прогрессирования тяжелого заболевания COVID-19 (одышка в состоянии покоя и $SpO_2 \leq 93\%$ при дыхании комнатным воздухом или $PaO_2/FiO_2 < 300$). Было выбрано это определение, а не определение, включающее госпитализацию, в связи с изменчивостью, которая присутствует в решениях врачей относительно госпитализации.

Статистический анализ

Анализ эффективности был основан на модифицированной популяции пациентов согласно назначенному лечению (mITT) с положительным результатом теста на SARS-CoV-2 на исходном уровне. Все пациенты, получавшие по меньшей мере одну дозу исследуемого препарата, были включены в анализ безопасности.

В первичном анализе TSR для группы лечения нитазоксанидом сравнивали с TSR для группы плацебо с использованием стратифицированного критерия Гехана-Вилкоксона ($\alpha=0,05$), где стратификация следовала за стратификацией, используемой для рандомизации. Пациенты без зарегистрированного устойчивого ответа были отцензурированы по состоянию на последнюю заполненную дневниковую запись, за исключением пациентов, которые были госпитализированы или умерли во время исследования, которые были подвергнуты цензуре в день 21.

В отсутствие предыдущего опыта с субъектами с COVID-19 размер выборки определялся на основе данных двух предыдущих клинических исследований нитазоксанида у субъектов с вирусными респираторными заболеваниями, вызванными гриппом или риновирусами. Размер выборки из 312 субъектов (156 на группу) был

рассчитан для обеспечения 90% мощности для обнаружения статистически значимой разницы в распределении выживаемости между группами нитазоксанида и плацебо (ранговый тест Гехана, двусторонний $\alpha = 0,05$).

В ключевом вторичном анализе доли пациентов, прогрессирующих до тяжелой формы заболевания COVID-19, сравнивались между группами лечения с использованием теста Кохрана-Мантеля-Хензеля (СМН), стратифицированного по стратам рандомизации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

1092 пациента были включены в исследование в 36 центрах в США и Пуэрто-Рико, в том числе 379 пациентов с лабораторно подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 (фиг. 6). Демографические и связанные с заболеванием характеристики популяции, инфицированной SARS-CoV-2, обобщены в таблице 5.

Таблица 5: Обобщение исходных демографических и связанных с заболеванием характеристик, популяция ITT

	Нитазоксанид (N=184)	Плацебо (N=195)	Все субъекты mITT (N=379)
Мужчины, N (%)	83 (45,1%)	82 (42,1%)	165 (43,5%)
Медианный (диапазон) возраст (лет)	38 (12-83)	42 (13-81)	40 (12-83)
Раса или этническая группа, N (%)			
Белые	117 (63,6%)	116 (59,5%)	233 (61,5%)
Испаноязычные или латиноамериканцы	59 (32,1%)	71 (36,4%)	130 (34,3%)
Чернокожие или афроамериканцы	4 (2,2%)	4 (2,1%)	8 (2,1%)
Азиаты	2 (1,1%)	4 (2,1%)	6 (1,6%)
Прочие	2 (1,1%)	0 (0,0%)	2 (0,5%)
Медианный (МКИ) ИМТ	28,7 (25,3, 33,5)	29,1 (25,7, 33,6)	28,9 (25,5, 33,5)
Медианное время от появления симптомов, часы	43,9	46,5	45,9
Умеренная тяжесть заболевания, N (%)	68 (37,0%)	65 (33,3%)	133 (35,2%)
С риском тяжелого заболевания в соответствии с рекомендациями CDC, N (%)	112 (60,9%)	126 (64,6%)	238 (62,8%)

	Нитазоксанид (N=184)	Плацебо (N=195)	Все субъекты mITT (N=379)
Вирусная нагрузка, log ₁₀ копий РНК/мл Медианное значение (МКИ)	6,38 (4,71, 7,40 ¹)	6,34 (4,40, 7,40 ¹)	6,36 (4,62, 7,40 ¹)
Положительные по антителам к SARS-CoV-2, N (%)	18 (4,7%)	20 (5,3%)	38 (10,0%)

¹ 7,40 log₁₀ копий/мл - верхний предел количественного определения анализа.

Первые по степени значимости результаты. Девяносто два процента (92%) всех возможных ежедневных опросников FLU-PRO были заполнены, и только 22 (5,8%) пациента были отцензурированы при первичном анализе из-за отсутствия данных дневника до визита на 22 день. Медианное (МКИ) TSR составило 13,28 (6,26 - >21) и 12,35 (7,18 - >21) дней для групп нитазоксанида и плацебо, соответственно (p=0,88).

Вторые по степени значимости результаты. Восемь пациентов соответствовали критериям прогрессирования до тяжелой формы COVID-19, Таблица 6. Лечение нитазоксанидом было связано с 85%-ным снижением прогрессирования тяжелого заболевания по сравнению с плацебо (1/184 [0,5%] для группы нитазоксанида по сравнению с 7/195 [3,6%] для группы плацебо, p= 0,07), таблица 7.

Таблица 6: Пациенты с прогрессированием до тяжелого заболевания COVID-19

Группа лечения	Возрастная группа	Пол	ИМТ	Вирусная нагрузка ¹ День 1/День 4	Сопутствующие заболевания	День исследования	Потребованная медицинская помощь	Вторичный диагноз	SpO ₂
Плацебо	70-80	М	31,7	6,18 / ≥7,40	Сахарный диабет 2 типа, болезнь Паркинсона, нейропатия, рак толстой кишки/повторное сечение толстой кишки, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ожирение	7	Госпитализация	Пневмония, вызванная COVID-19	88%
NTZ	70-80	М	25,5	7,39 / 4,79	Артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, двусторонние стенты в подвздошной области, сахарный диабет 2 типа, заболевание периферических сосудов, гиперлипидемия, снижение функции почек, холецистэктомия, рак предстательной железы с простатэктомией, гипогонадизм, подагра	5	Госпитализация	Пневмония, вызванная COVID-19	91%
Плацебо	50-60	Ж	22,8	5,96 / ≥7,40	Гипертензия, тревожность, мигрень, курение	3	Госпитализация	Обморок	93%
Плацебо	60-70	Ж	36,4	6,54 / 7,06	Гиперлипидемия, остеоартрит, бессонница, тревожность, ожирение	10	Отделение неотложной помощи	Пневмония, вызванная COVID-19	93%
Плацебо	60-70	М	33,0	НВ / НВ	Гипертония, гиперхолестеринемия, преддиабет, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, остеоартрит, тревожность, рак предстательной железы и хирургическое вмешательство, двусторонняя артропластика тазобедренного сустава, катаракта, ожирение	7	Госпитализация	Одышка	88%
Плацебо	50-60	М	26,8	≥7,40 / НС	Сахарный диабет 2 типа, пограничное снижение функции почек, ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование, нейропатия, гипотиреоз, грыжи	9	Госпитализация	Пневмония, вызванная COVID-19	84%
Плацебо	30-40	М	35,4	≥7,40 / НЕОПР	Эссенциальная гипертензия, повышенный уровень печеночных ферментов, астма, ожирение	5	Посещение клиники	Астма (обострение)	93%
Плацебо	50-60	М	34,9	6,47 / НВ	Гипертония, повышенный уровень печеночных ферментов, предшествующий инсульт, субкаринальная аденопатия, мигрень, проблемы с нервами из-за травмы, ожирение	7	Госпитализация	Пневмония, вызванная COVID-19	90%

¹log₁₀ копий РНК/мл, верхний предел количественного определения анализа составил 7,40 log₁₀ копий РНК/мл

²НВ = Не выполнено из-за недостаточного количества образца; НС = образец не собран (визит пропущен), НЕОПР = неопределенный результат ОТ-ПЦР

Таблица 7: Анализ пациентов с прогрессированием тяжелой формы COVID-19 в подгруппах на основе различных определений риска

	Плацебо	NTZ	Относительное сокращение
Все SARS-CoV-2-положительные субъекты	7/195 (3,6%)	1/184 (0,5%)	85%
Подгруппы:			
«Возможно» или «с повышенным риском» тяжелого заболевания, вызванного COVID-19, по данным CDC (определяемый протоколом фактор стратификации)	7/126 (5,6%)	1/112 (0,9%)	84%
С повышенным риском тяжелого заболевания, вызванного COVID-19, по данным CDC	7/121 (5,8%)	1/104 (1,0%)	83%
С высоким риском прогрессирования до тяжелой формы COVID-19 и/или госпитализации (согласно документам EUA для моноклональных антител) ¹	6/69 (8,7%)	1/60 (1,7%)	81%

¹ возраст ≥ 65 лет, ИМТ ≥ 35 кг/м², хроническое заболевание почек, диабет, иммуносупрессивное заболевание, получение иммуносупрессивного лечения в данный момент или возраст ≥ 55 лет с по меньшей мере одним сердечно-сосудистым заболеванием, гипертонией или хронической обструктивной болезнью легких или другим хроническим респираторным заболеванием

Исследовательские результаты. С лечением нитазоксанидом связано снижение уровня госпитализации, посещения отделения неотложной помощи или смерти на 82% (p = 0,11) (таблица 8).

Таблица 8: Анализ пациентов, перенесших госпитализацию, визит в отделение неотложной помощи или смерть с подгруппами на основе различных определений риска

	Плацебо	NTZ	Относительное сокращение
Все SARS-CoV-2-положительные субъекты	6/195 (3,1%)	1/184 (0,5%)	82%
Подгруппы:			
«Возможно» или «с повышенным риском» тяжелого заболевания, вызванного COVID-19, по данным CDC (определяемый протоколом фактор стратификации)	6/126 (5,6%)	1/112 (0,9%)	81%

	Плацебо	NTZ	Относительное сокращение
С повышенным риском тяжелого заболевания, вызванного COVID-19, по данным CDC	6/121 (5,8%)	1/104 (1,0%)	81%
С высоким риском прогрессирования до тяжелой формы COVID-19 и/или госпитализации (согласно документам EUA для моноклональных антител) ¹	5/69 (8,7%)	1/60 (1,7%)	77%

¹ возраст ≥ 65 лет, ИМТ ≥ 35 кг/м², хроническое заболевание почек, диабет, иммуносупрессивное заболевание, получение иммуносупрессивного лечения в данный момент или возраст ≥ 55 лет с по меньшей мере одним сердечно-сосудистым заболеванием, гипертонией или хронической обструктивной болезнью легких или другим хроническим респираторным заболеванием

Девяносто четыре процента (94%) и 70% субъектов дали положительный результат на РНК SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки, собранных в дни исследования 4 и 10, соответственно. Качественные и количественные тесты для выявления SARS-CoV-2 существенно не отличались между группами лечения в эти моменты времени, таблица 9.

Таблица 9: Вирусологические данные по временным точкам

Временная точка	NTZ			Плацебо		
	К-во проанализированных образцов	К-во положительных, %	Среднее (СО) изменение вирусной нагрузки от исходного уровня (log ₁₀ копий/мл)	N проанализированных образцов	К-во положительных, %	Среднее (СО) изменение вирусной нагрузки от исходного уровня (log ₁₀ копий/мл)
День 4	177	94%	-0,70 (1,573)	178	94%	-1,02 (1,668)
День 10	177	73%	-2,49 (1,582)	182	71%	-2,61 (1,604)

У 246 пациентов (65%) с легкой формой заболевания на исходном уровне лечение нитазоксанидом было связано со снижением медианного TSR на 3,1 дня (медиана [МКИ] = 10,3 дня [6,2->21] для нитазоксанида [n=116] по сравнению с 13,4 дня [7,4->21] для группы плацебо [n=130], p= 0,0932) и со снижением медианного времени с первой дозы

до тех пор, пока пациенты не сообщали о возвращении к обычному состоянию здоровья на 5,2 дня (медиана [МКИ] = 13,2 дня [9,2- >21] для нитазоксанида по сравнению с 18,4 дня [11,4- >21] для группы плацебо, $p= 0,0075$), фиг. 7. У 133 пациентов (35%) с умеренным заболеванием на исходном уровне лечение нитазоксанидом было связано с более длительным TSR и временем возвращения к обычному состоянию здоровья. Ни у одного из 68 пациентов с умеренным заболеванием в группе нитазоксанида не наблюдалось прогрессирования до тяжелой формы заболевания, в то время как у двух из 65 пациентов в группе плацебо прогрессирование наблюдалось.

Безопасность Нитазоксанид был безопасным и хорошо переносился. Шестьдесят три пациента (13,3%) в группе нитазоксанида и 75 (16,2%) в группе плацебо сообщили по крайней мере об одном нежелательном явлении, которое было классифицировано преимущественно как легкое или умеренное по степени тяжести и не было связано или возможно было связано с исследуемым лекарственным средством. Только диарея была зарегистрирована у $\geq 2\%$ в любой группе лечения ($n=16$ [3,4%] в группе нитазоксанида и $n=10$ [2,2%] в группе плацебо). Частота, тяжесть и оценка связи нежелательных явлений с исследуемым лекарственным средством были одинаковыми для всех групп лечения. У двух пациентов, получавших нитазоксанид, и у семи пациентов, получавших плацебо, сообщалось о серьезных нежелательных явлениях, не связанных с исследуемым препаратом. Два пациента (оба в группе лечения нитазоксанидом) умерли во время исследования, один из-за тяжелого COVID-19, а другой (SARS-CoV-2 отрицательный) после аспирации через 19 дней после завершения терапии. Ни одно из явлений не было сочтено связанным с исследуемым лекарственным средством. Два пациента, получавших нитазоксанид, и три пациента, получавших плацебо, прекратили прием исследуемого препарата из-за нежелательных явлений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 продолжается с всплесками, вызванными вариантами SARS-CoV-2, а уровень госпитализации представляет собой серьезную угрозу для систем здравоохранения во многих странах. Несмотря на разработку вакцин, которые становятся доступными в настоящее время, потребуется время, чтобы широкомасштабная вакцинация была внедрена во всем мире и стала полностью предотвращать инфекцию. Таким образом, существует острая потребность в безопасном, простом в применении противовирусном лекарственном средстве, которое

можно распространять через аптеки и которое можно вводить на ранней стадии для лечения COVID-19 легкой или умеренной степени – в идеале в противовирусном средстве, направленном на хозяина, с высоким барьером устойчивости, которое может обеспечить линию защиты от возникающих вариантов вируса.

5 Сообщается о многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в 36 амбулаторных центрах в Соединенных Штатах и Пуэрто-Рико. В исследовании использовался параллельный контроль плацебо и был охвачен широкий круг пациентов в возрасте не менее 12 лет, 63% из которых имели факторы риска, повышающие риск развития тяжелой формы COVID-19. Пациенты были включены в исследование на основе симптомов, чтобы 10 обеспечить раннее лечение и избежать ограничений, связанных с наличием и задержкой диагностического тестирования, и 379 пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 были проанализированы на эффективность. Исследование было надлежащим образом ослеплено, и пациенты находились под тщательным наблюдением в течение 15 дней. Исследование было разработано на ранней стадии пандемии, когда еще не было предыдущего опыта работы с COVID-19, тем не менее, конечные точки были объективными, релевантными и четко определенными, и использовались строгие процедуры сбора данных.

Лечение нитазоксанидом в дозе 600 мг перорально два раза в сутки в течение пяти дней 20 было связано с 85% снижением уровня прогрессирования до тяжелого заболевания (7/195 по сравнению с 1/184, $p=0,07$). Все тяжелые заболевания были клинически значимыми, причем шесть из восьми потребовали госпитализации. Каждое из восьми тяжелых заболеваний возникло в период между 3 и 10 днями исследования у пациентов с высоким риском тяжелого заболевания в соответствии с критериями CDC. Хотя 25 количество наблюдаемых явлений невелико, они количественно и качественно аналогичны или превосходят те, которые используются для обоснования экстренного применения первых моноклональных антител для лечения COVID-19 легкой или умеренной степени в США^{2,3,23,24}.

Эти результаты подтверждаются еще одним многоцентровым, рандомизированным, 30 двойным слепым, плацебо-контролируемым исследованием, недавно проведенным у пациентов, госпитализированных с COVID-19 от умеренной до тяжелой степени тяжести, в котором лечение нитазоксанидом в дозе 600 мг два раза в сутки в течение

семи дней было связано со снижением уровней смертности и механической вентиляции легких, продолжительности приема дополнительного кислорода и времени до выписки из больницы по сравнению с плацебо²⁰.

В настоящее время нет единого мнения в отношении конечной точки, основанной на симптомах, для использования в испытаниях терапевтических средств у пациентов с легкой или умеренной формой COVID-19. Для этого исследования мы использовали опросник FLU-PRO Plus для сбора данных о симптомах в течение 21 дня и конечную точку, определенную на основании доказательств ее значимости для пациентов. Лечение нитазоксанидом было связано с трех-пятидневным сокращением продолжительности заболевания у пациентов с легкой формой заболевания на исходном уровне, но не у пациентов с умеренной формой. Учитывая имеющиеся знания о стадиях/фазах заболевания COVID-19 и их значимости для принятия решений о лечении, разумно, что пациенты с легкой формой заболевания могут достичь полного выздоровления быстрее после эффективного лечения, чем пациенты с умеренной формой заболевания. Подгруппа с легкой формой заболевания на исходном уровне представляла собой более крупную и более однородную популяцию и, вероятно, была связана с меньшей изменчивостью во времени до полного выздоровления, чем пациенты с умеренной формой заболевания. Мы отмечаем, что ни один из пациентов, получавших нитазоксанид, с умеренным заболеванием на исходном уровне не прогрессировал до тяжелого заболевания, в то время как в группе плацебо было два таких пациента.

Мы не наблюдали различий между группами лечения в качественной или количественной РНК SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки на день исследования 4 или 10. В то время как другие сообщали о умеренном снижении количественного или качественного уровня РНК в мазках из носоглотки в разные моменты после окончания лечения нитазоксанидом^{20,25,26}, методы, используемые для сбора, обработки образцов и измерения вирусной нагрузки в мазках из носоглотки в крупных многоцентровых клинических исследованиях, не были подтверждены или не было показано, что они являются прогностическими факторами вирусной нагрузки, воспаления или симптомов в легких или клинических исходов на уровне пациента или исследования. Также неясна точность измерения инфекционного вируса методом ОТ-ПЦР, поскольку вирусная РНК может сохраняться в течение некоторого времени даже при отсутствии репликационно-компетентного вируса. Это может быть особенно важным ограничением в контексте

направленного на хозяина терапевтического средства, такого как нитазоксанид, которое влияет на сборку вируса.

В данном исследовании нитазоксанид был безопасен и хорошо переносился, что соответствует его хорошо установленному профилю безопасности. Безопасность будет важным атрибутом для терапевтического лечения легкой или умеренной степени COVID-19.

Предотвращение прогрессирования до тяжелой формы COVID-19 является ключевым фактором для борьбы с пандемией. Только моноклональные антитела, направленные на вирусный спайковый белок, показали перспективность при применении на ранней стадии инфекции, однако уже наблюдалось появление устойчивости SARS-CoV-2 к этим антителам, что требует разработки коктейлей антител или отмены разрешения на экстренное использование ²⁻⁴. В данном исследовании нитазоксанид снижал прогрессирование до тяжелой степени COVID-19 и госпитализацию аналогично моноклональным антителам.

Население сельских и/или экономически неблагополучных общин, а также расовые и этнические меньшинства в США и во всем мире непропорционально пострадали от пандемии COVID-19 по многим причинам. Пероральное стабильное при хранении лекарственное средство для лечения COVID-19, которое можно вводить в домашних условиях людям из этих уязвимых группах населения, может облегчить бремя ограниченного доступа к ресурсам здравоохранения, таким как учреждение, где можно проводить инфузии, или аптека с холодным хранением, которые необходимы для введения моноклональных антител.

Доказательства, представленные в этом исследовании, являются значимыми, надежными и согласуются с ожиданиями терапии, которая может принести потенциальную пользу пациентам с высоким риском прогрессирования до тяжелого COVID-19 и/или госпитализации. Тем не менее, эти результаты должны быть подтверждены более крупными испытаниями. Наличие безопасного, перорального, масштабируемого, направленного на хозяина противовирусного лекарственного средства для раннего лечения COVID-19 может сыграть важную роль в сокращении числа тяжелых заболеваний и госпитализаций во время этого продолжающегося крупного кризиса общественного здравоохранения.

Список литературы:

1. Kim PS, et al. 2020; 324:2149-50.
2. Bamlanivimab and Etesevimab Fact Sheet for Health Care Providers Emergency Use Authorization. Eli Lilly, Indianapolis, IN. Доступно по адресу:
5 <http://pi.lilly.com/eua/bam-and-ete-eua-factsheet-hcp.pdf>.
3. REGEN-COV Fact Sheet for Health Care Providers Emergency Use Authorization. Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY. Доступно по адресу:
<https://www.fda.gov/media/145611/download>.
4. Chen RE, et al. Nat Med. 2021 Apr;27(4):717-726
- 10 5. Rossignol JF. Antiviral Res 2014;110:94-103.
6. Cao J, et al. Antiviral Res 2015;114:1-10.
7. Rossignol JF. J Infect Public Health 2016;9:227-30.
8. Rossignol JF, van Baalen C. [реферат]. Представлен на 2-м Международном
совещании по респираторным патогенам (2nd International Meeting on
15 Respiratory Pathogens). Сингапур, 7-9 марта 2018 года.
9. Hong SK, et al. Int Immunopharmacol 2012; 13:23-27.
10. Wang M, et al. Cell Res 2020;30:269-71.
11. Riccio A, et al. bioRxiv 2021 Apr 12: 04.12.439201.
12. Bobrowski T, et al. Mol Ther 2021 Feb 3;29(2):873-85.
- 20 13. Mostafa A, et al. 2020 Dec 4;13(12):443.
14. Lian E, et al. bioRxiv 2020 Nov 26: 11.25.399055.
15. Rossignol JF, et al. J Biol Chem 2009;284:29798-808.
16. Piacentini S, et al. Sci Rep 2018;8:10425.
17. Korba BE, et al. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:4069-71.
- 25 18. Landolt G, et al. Forum Infect Dis, 2016; 3(S1):S136.
19. Risner KH, et al. bioRxiv 2020 Aug 13: 2020.08.12.246389.
20. Blum VF, et al. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100981>.
21. Powers JH, et al. PLoS One 2018;13:e0194180.
22. Haffizulla J, et al. Lancet Infect Dis 2014;14:609-18.
- 30 23. Chen P, et al. N Engl J Med 2021;384:229-37.
24. Weinreich DM, et al. N Engl J Med 2021;384:238-51.
25. Rocco PRM, et al. Eur Respir J. 2021 14;2003725.
26. Silva M, et al. medRxiv 2021 Mar 5: 03.03.21252509.

Дополнительные материалы

Определение субъектов, подверженных риску тяжелого заболевания, согласно Центру по контролю и профилактике заболеваний США (CDC):

5 Субъекты в возрасте ≥ 65 лет; субъекты с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), сахарным диабетом 2 типа, ожирением (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30), хроническим заболеванием почек, серповидно-клеточной анемией, серьезными заболеваниями сердца (такими как сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца или кардиомиопатия), астмой (умеренной или тяжелой), цереброваскулярным заболеванием, муковисцидозом, гипертонией или высоким кровяным давлением, 10 иммунокомпрометизированным состоянием (из-за иммунодефицита, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), применения кортикостероидов или применения других препаратов, ослабляющих иммунную систему), неврологическими состояниями (например, деменцией), заболеванием печени, фиброзом легких, курением в прошлом или в настоящем времени, талассемией или сахарным диабетом 1 типа.

15

* * *

Хотя вышеизложенное относится к конкретным предпочтительным вариантам реализации настоящего изобретения, следует понимать, что настоящее изобретение не ограничено только ими. Специалистам в данной области техники будет понятно, что описанные варианты реализации настоящего изобретения можно подвергать различным 20 модификациям, и что такие модификации включены в объем настоящего изобретения.

Все публикации, патентные заявки и патенты, упоминаемые в настоящем описании, включены в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения заболевания, вызванного вирусом, принадлежащим к семейству *Coronaviridae*, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества тиазолидного агента с получением эффективной концентрации тизоксанида в плазме субъекта, при этом указанный субъект проявляет один или более симптомов заболевания.
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный один или более симптомов дополнительно включают один или более респираторных симптомов, выбранных из группы, состоящей из кашля, боли в горле и заложенности носа.
3. Способ по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что указанный один или более симптомов дополнительно включают один или более конституциональных симптомов, выбранных из группы, состоящей из усталости, головной боли, миалгии и лихорадочного состояния.
4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что температура в полости рта составляет не менее 37,3°C.
5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что температура в полости рта составляет не менее 37,7°C.
6. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что указанный вирус, принадлежащий к семейству *Coronaviridae*, является единственной причиной указанного заболевания.
7. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что указанный вирус относится к роду *Alphacoronavirus*.
8. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что указанный вирус относится к роду *Betacoronavirus*.
9. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что указанный вирус выбран из группы, состоящей из коронавируса NL63, коронавируса HKU1, коронавируса 229E

и коронавируса ОС43.

10. Способ предотвращения вирусного респираторного заболевания, включающий введение субъекту, у которого не проявляется симптом вирусного респираторного заболевания, эффективного количества тиазолидного агента с получением эффективной концентрации тизоксанида в плазме указанного субъекта.
- 5
11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что указанное вирусное респираторное заболевание вызвано вирусом, принадлежащим к семейству *Coronaviridae*.
12. Способ лечения легкого или умеренного заболевания, вызванного коронавирусом 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-COV-2), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества тиазолидного агента с получением эффективной концентрации тизоксанида в плазме субъекта.
- 10
13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что указанное введение снижает прогрессирование субъекта от легкого или умеренного заболевания до тяжелого заболевания.
- 15
14. Способ по п. 12 или 13, отличающийся тем, что указанное введение уменьшает продолжительность симптомов легкого или умеренного заболевания.
15. Способ по любому из пп. 12-14, отличающийся тем, что указанное введение начинают в течение 72 часов после появления симптома легкого или умеренного заболевания у субъекта.
- 20
16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что указанное введение начинают менее чем через 36 часов после появления симптомов легкого или умеренного заболевания у субъекта.
17. Способ по любому из пп. 1-16, отличающийся тем, что указанный тиазолидный агент содержит тизоксанид или его фармацевтически приемлемую соль.
- 25
18. Способ по любому из пп. 1-16, отличающийся тем, что указанный тиазолидный

агент содержит пролекарство тизоксанида.

19. Способ по любому из пп. 1-16, отличающийся тем, что указанный тиазолидный агент содержит RM-5061.

20. Способ по любому из пп. 1-16, отличающийся тем, что указанный тиазолидный агент содержит нитазоксанид.

21. Способ по п. 20, отличающийся тем, что указанное введение включает введение фармацевтической композиции, содержащей нитазоксанид.

22. Способ по п. 21, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция представляет собой фармацевтическую композицию с пролонгированным высвобождением.

23. Способ по п. 21 или 22, отличающийся тем, что указанную фармацевтическую композицию вводят перорально.

24. Способ по любому из пп. 21-23, отличающийся тем, что суточная доза нитазоксанида составляет примерно 1200 мг.

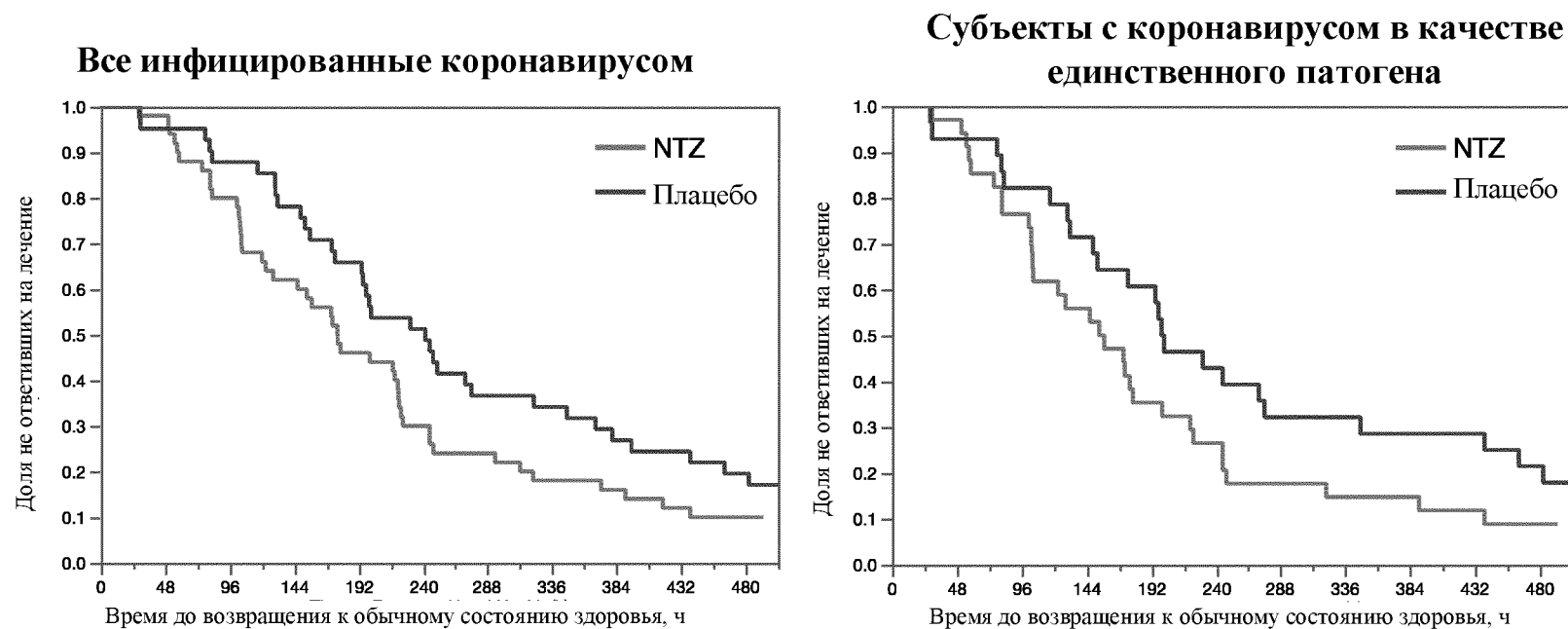
25. Способ по п. 24, отличающийся тем, что указанную суточную дозу вводят дважды в день.

26. Способ по любому из пп. 24-25, отличающийся тем, что указанное введение осуществляют в течение по меньшей мере 5 дней.

27. Способ по любому из пп. 1-9 и 12-26, отличающийся тем, что указанное введение уменьшает время от начала введения тиазолидного соединения до возвращения субъекта к обычному состоянию здоровья.

28. Способ по любому из пп. 1-9 и 12-26, отличающийся тем, что указанное введение уменьшает время от начала введения тиазолидного соединения до того времени, пока субъект сможет осуществлять нормальную жизнедеятельность.

ФИГУРА 1



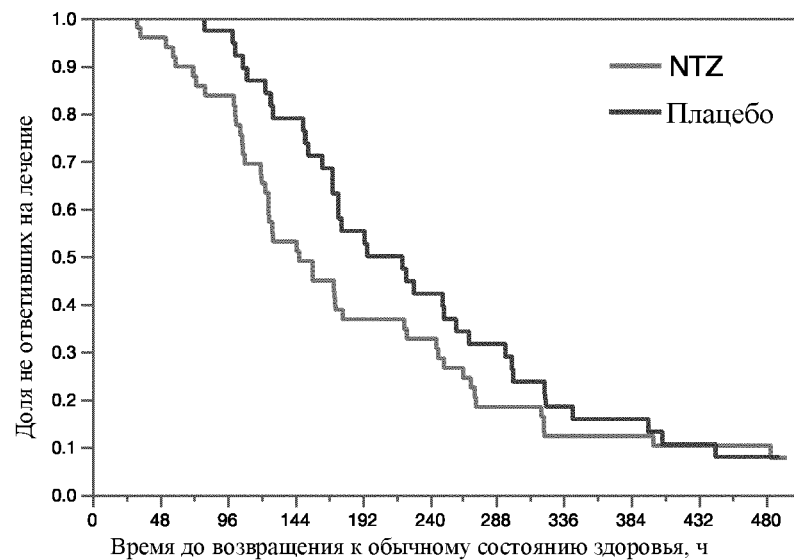
Все инфицированные коронавирусом

Коронавирус – единственный патоген

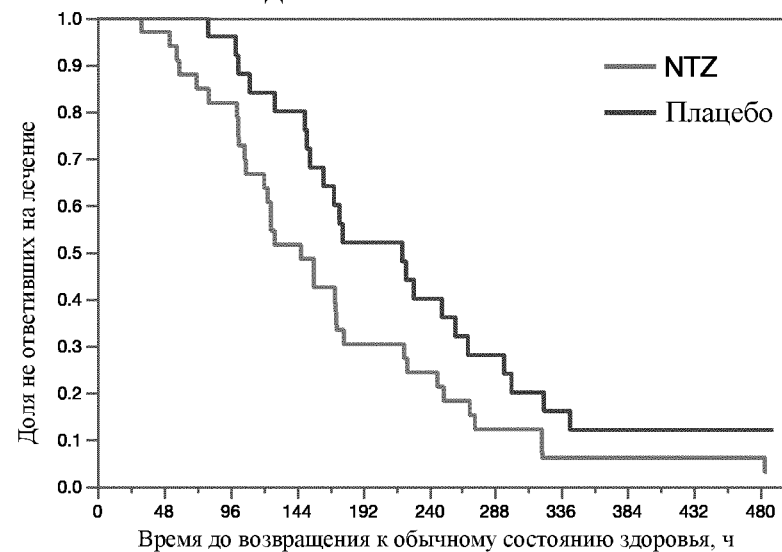
	NTZ	Плацебо	NTZ	Плацебо
N (цензурированные)	51 (6)	41 (6)	35 (4)	28 (4)
Медиана (МКИ)	176.3 (104-248)	241.6 (152-395)	155.2 (101-245)	200.6 (131-452)
P-уровень, Вилкоксон	0.0469		0.0893	

ФИГУРА 2

Все инфицированные коронавирусом



Субъекты с коронавирусом в качестве единственного патогена

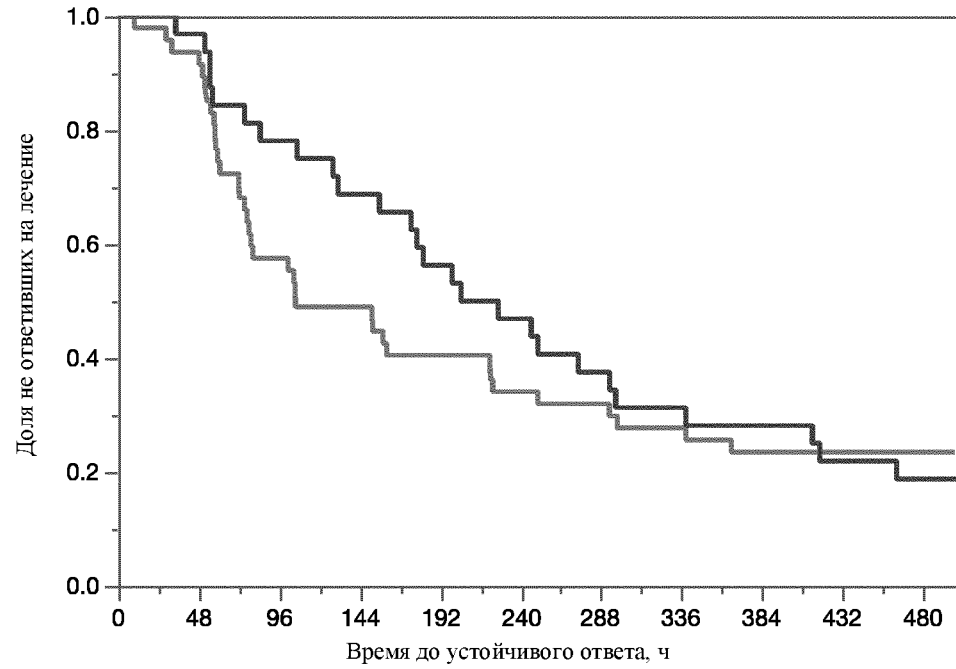


Все инфицированные коронавирусом

Коронавирус – единственный патоген

	NTZ	Плацебо	NTZ	Плацебо
N (цензурированные)	49 (4)	39 (4)	33 (1)	26 (4)
Медиана (МКИ)	147.3 (107-264)	208.2 (152-300)	147.3 (103-224)	220.6 (152-294)
P-уровень, Вилкоксон	0.0342		0.0351	

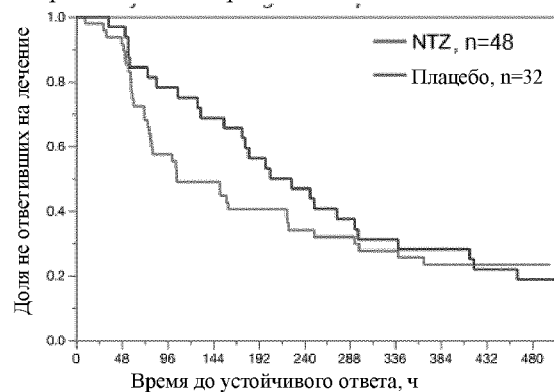
ФИГУРА 3



	NTZ	Плацебо
N (цензурированные)	48 (12)	32 (6)
Медиана (МКИ)	105.7 (59-366)	215.6 (117-416)
Степень улучшения	110 (58, 50)	
P-уровень, Вилкоксон	0.1827	
P-уровень, логранг.	0.5510	

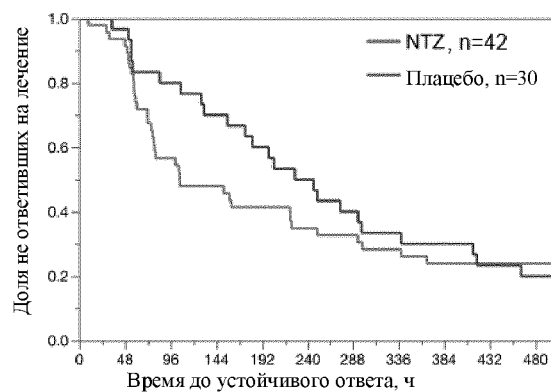
ФИГУРА 4

А. Все инфицированные коронавирусом субъекты с лихорадкой, заполнившие опросник с 4 вопросами



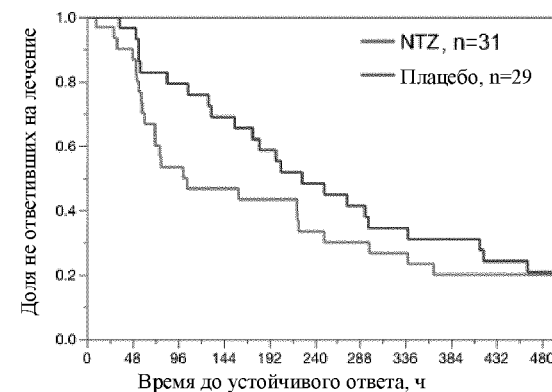
Медианная (МКИ) степень улучшения: 110 (58, 50) часов

В. По меньшей мере один респираторный домен¹ с баллом ≥ 2



Медианная (МКИ) степень улучшения: 131 (69, 53) часов

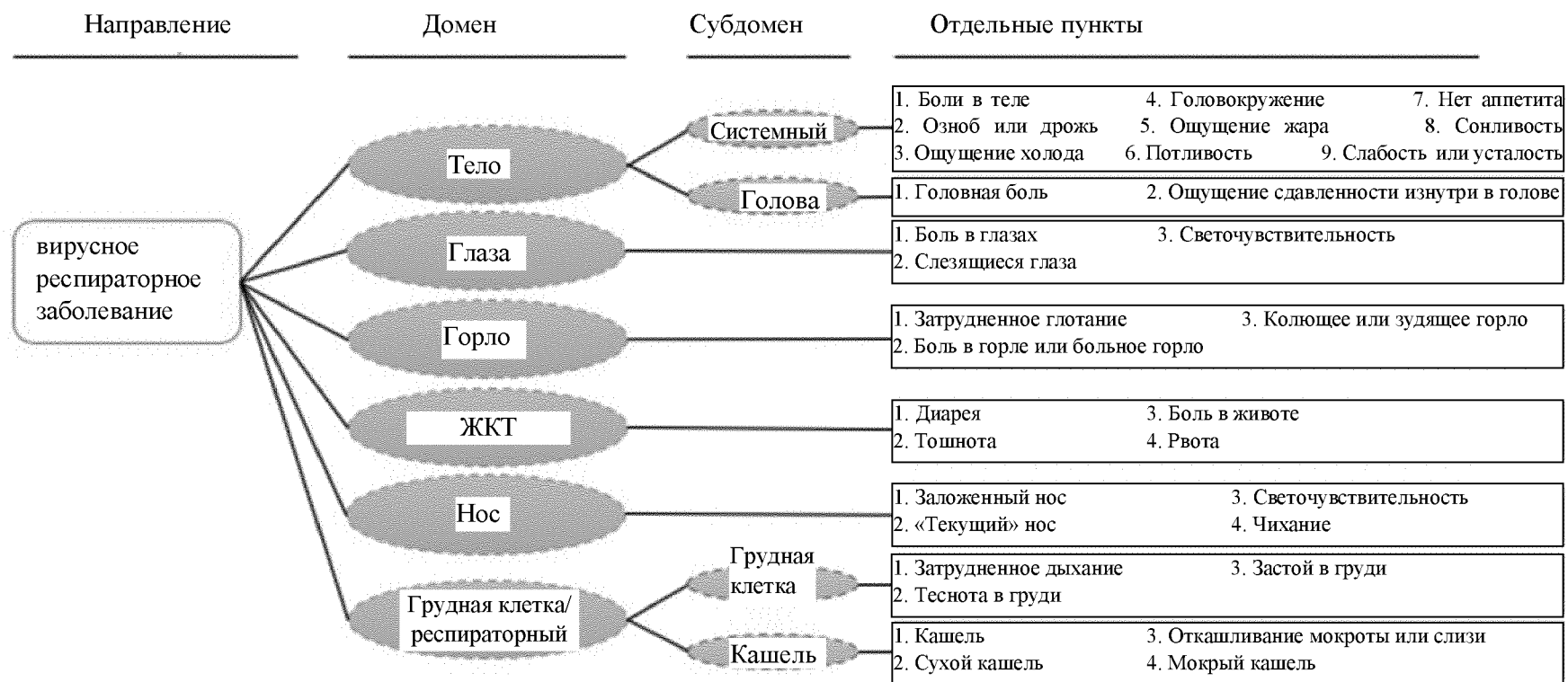
В. По меньшей мере один респираторный домен¹ с баллом ≥ 3



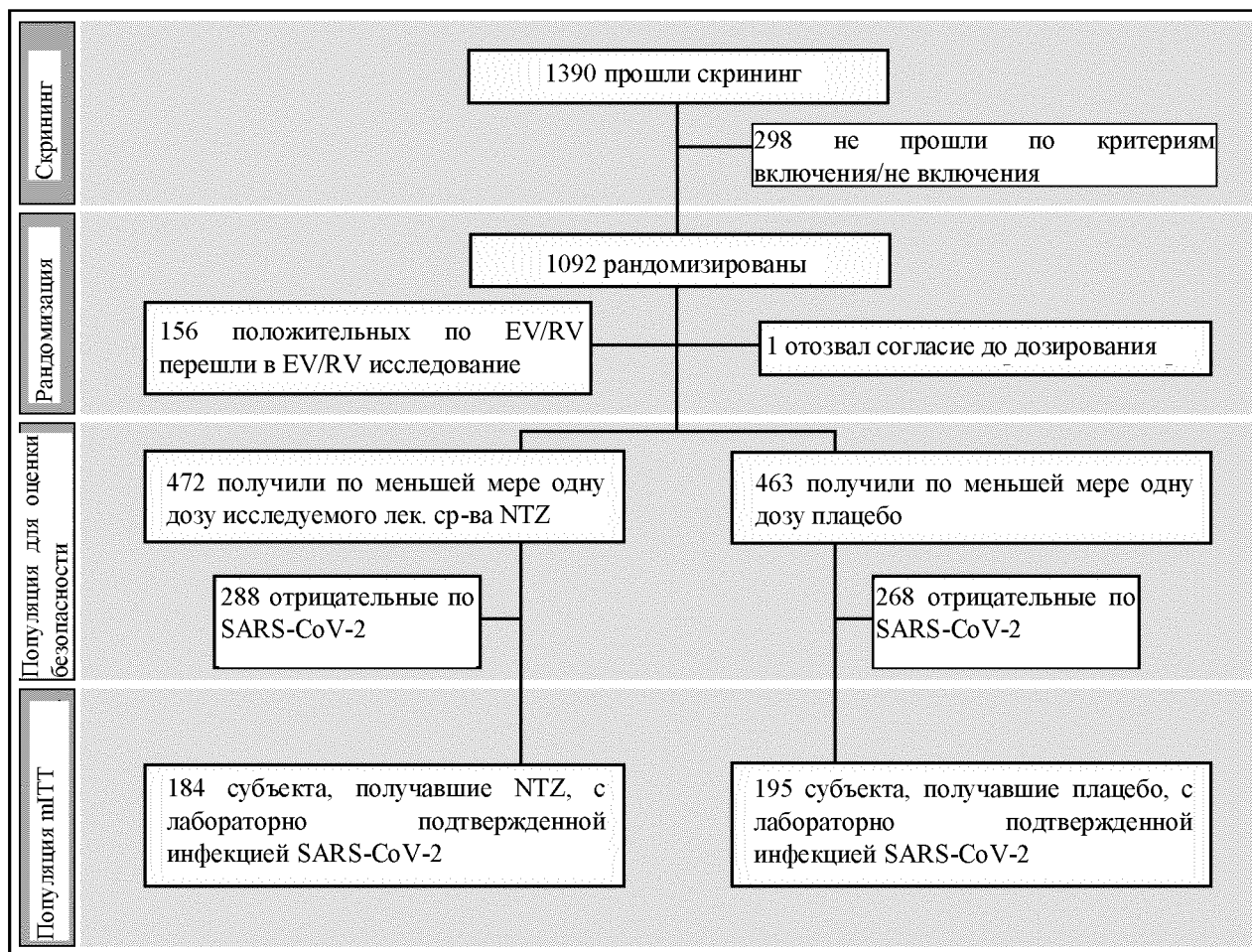
Медианная (МКИ) степень улучшения: 121 (70, 80) часов

¹ для этой цели респираторные домены включают грудную клетку, кашель, нос, горло и голову

ФИГУРА 5



ФИГУРА 6



ФИГУРА 7

