



Попович В.¹, Кошель И.², Гаман Ю.³, Лещак В.³, Малофийчук А.⁴, Капустина Н.⁴, Шевага И.⁵, Шевага О.⁵, Куницкая Т.¹

¹ Заведующий кафедрой оториноларингологии с курсом хирургии головы и шеи, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Ивано-Франковск, Украина

² Кафедра терапии и семейной медицины, Институт последипломного образования Ивано-Франковского национального медицинского университета, Ивано-Франковск, Украина

³ Ужгородский национальный университет, Ужгород, Украина

⁴ Областная клиническая больница им. Гербачевского, Ивано-Франковск, Украина

⁵ Каменец-Подольская городская больница, Каменец-Подольский, Украина

Рандомизированное открытое многоцентровое сравнительное исследование для оценки терапевтической эффективности, безопасности и переносимости экстракта BNO 1030, в состав которого входят корень алтея, цветки ромашки, трава хвоща, листья грецкого ореха, трава тысячелистника, кора дуба, трава одуванчика, в лечении COVID-19 легкого течения

Перепечатка. Данная статья была опубликована в журнале *Clinical Phytoscience*, 2021, 7:72.

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов. Попович В., Кошель И. участвовали в разработке протокола и подготовке документации исследования, решении организационных вопросов и координировании работы с другими исследователями, а также внесли свой вклад в рукопись. Все авторы принимали участие в отборе участников исследования, лечении пациентов и регистрации данных исследования. Все авторы прочли и одобрили окончательный вариант рукописи.

Благодарность. Выражаем благодарность Р. Дуплихину за его вклад в исследование в виде статистической обработки полученных результатов.

Финансирование. Исследование было проведено при поддержке компании «Бионорика СЕ» (Bionorica, SE), Ноймаркт, Германия, предоставившей авторам грант на научно-исследовательскую работу.

Этическое разрешение. Проведение исследования утвердила Комиссия по этике Ивано-Франковского национального медицинского университета.

Согласие на публикацию: не применяется.

Регистрация исследования. Исследование было зарегистрировано на [ClinicalTrials.gov: NCT04797936](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04797936).

Подана: 01.02.2022

Принята: 14.02.2022

Контакты: popovych_ent@ukr.net

Резюме

Введение. Коронавирусная инфекция COVID-19 – это огромное бремя как для медицинской сферы, так и для общества в целом, поскольку специфическая терапия для нее до сих пор не разработана. Большинство пациентов полагаются на симптоматическую терапию, схожую с симптоматическим лечением при обычной респираторной инфекции, например препаратами ацетаминофен или ибупрофен. Во многих случаях COVID-19 развивается в легких формах и не требует госпитализации.

В рандомизированном открытом многоцентровом сравнительном исследовании мы анализировали эффективность, безопасность и переносимость растительного лекарственного средства BNO 1030 при легких формах инфекции COVID-19, чтобы предложить дополнительное средство для облегчения симптомов.

Методы. Было проведено открытое рандомизированное проспективное многоцентровое клиническое исследование. Из 133 прошедших скрининг амбулаторных пациентов в возрасте от 18 до 70 лет с легкими симптомами COVID-19 120 человек были рандомно разделены (1:1) на 2 параллельные группы. Основная группа получала BNO 1030 в дополнение к симптоматической терапии (парацетамол или ибупрофен). Контрольная группа получала только симптоматическую терапию. В окончательный анализ были включены пациенты с лабораторно подтвержденным COVID-19: 47 пациентов в основной группе и 46 в контрольной. Критерием оценки была динамика симптомов: гипертермии, миалгии, заложенности носа, выделений из носа, кашля, потери обоняния (аносмия), ринолалии, боли в горле, длительного применения жаропонижающих средств (клинически значимая лихорадка). Эти симптомы оценивались во время визита к врачу по 4-балльной шкале (0 – отсутствуют, 1 – незначительные, 2 – умеренные, 3 – сильные/выраженные) и по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ) самооценки в дневнике пациента. Первоначальной конечной точкой исследования было снижение средней оценки по сравнению с исходным уровнем, определяемое как терапевтическая польза применения BNO 1030.

Результаты. При сравнении обеих групп в период лечения в основной группе (n=47) было зафиксировано большее уменьшение выраженности симптомов лихорадки, миалгии, заложенности носа, кашля, аносмии и ринолалии, которые оценивались врачом по 4-балльной шкале на В2 (визит 2, день 4) и В3 (визит 3, день 14) по сравнению с соответствующими показателями на В1, а также уменьшение продолжительности приема жаропонижающих средств ($p < 0,05$). Кроме того, были выявлены существенные отличия основной группы с точки зрения результатов самооценки симптомов пациентами. Терапевтическая польза применения BNO 1030 составила 3 дня. Среди пациентов основной группы наблюдается увеличение количества случаев выздоровления с 73,9 до 96,6% согласно средней оценке симптомов, а также уменьшение количества госпитализированных пациентов с 8,6 до 4,4% по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Все пациенты хорошо переносили фитотерапию и не сообщали о побочных реакциях на лекарственное средство.

Заключение. BNO 1030 (Имупрет®) – это препарат для безопасного и эффективного лечения пациентов в возрасте 18–70 лет с легкими формами диагностированного COVID-19 в дополнение к симптоматическому лечению парацетамолом или НПВП. У пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19, получавших BNO 1030 (Имупрет®), было зафиксировано более раннее исчезновение симптомов.

Ключевые слова: фитотерапия, BNO 1030, Имупрет®, легкая форма COVID-19

Popovych V.¹, Koshel I.², Hama Yu.³, Leschak V.³, Malofichuk O.⁴, Kapustina N.⁴, Shevaga I.⁵, Shevaga O.⁵, Kynytska T.¹

¹ Department of ENT Diseases, Head and Neck Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

² Department of Therapy and Family Medicine, Institute of Postgraduate Education, National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

³ Uzhgorod National University, Uzhhorod, Ukraine

⁴ Regional Clinical Hospital of Gerbachevsky, Ivano-Frankivsk, Ukraine

⁵ Kamianets-Podilsky City Hospital, Kamianets-Podilsky, Ukraine

A Randomized, Open-Label, Multicentre, Comparative Study of Therapeutic Efficacy, Safety, and Tolerability of BNO 1030 Extract, Containing Marshmallow Root, Chamomile Flowers, Horsetail Herb, Walnut Leaves, Yarrow Herb, Oak Bark, Dandelion Herb, in the Treatment of Mild Forms of COVID-19

Reprint. This article was published in the Clinical Phytoscience journal, 2021, 7:72.

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution. Popovych V., Koshel I. participated in the protocol and documentation development of the study, solving of organizational issues, coordination with other investigators and manuscript writing. All the authors participated in recruiting, treating patients and registering study data. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements. We thank R. Duplikhin for the statistical processing of the study results.

Funding. This work was supported by the research grant from Bionorica SE, Neumarkt, Germany.

Ethics approval and consent to participate. The study was approved by the Ethics Committee of Ivano-Frankivsk National Medical University.

Consent for publication: not applicable.

Trial registration. This trial was registered in ClinicalTrials.gov: NCT04797936.

Submitted: 01.02.2022

Accepted: 14.02.2022

Contacts: popovych_ent@ukr.net

Abstract

Background: COVID19 is a high burden for medicine and society as still no specific therapy exists. Most patients depend on symptomatic treatment, comparable to the symptomatic treatment in common respiratory infection e.g., Acetaminophen or Ibuprofen. Many cases of COVID19 show mild forms without need of hospitalization. In this randomized, open-label, multicentre, comparative trial we analysed the efficacy, safety, and tolerability of the herbal medicinal product BNO 1030 in mild cases of COVID-19 to offer an additional symptomatic relieve.

Methods: The study was designed as an open label randomized, prospective, multicentred clinical trial. Out of 133 screened outpatients aged 18 to 70 with mild COVID-19 symptoms 120 patients were randomised (1:1) in 2 parallel groups. The main group received BNO 1030 in addition to symptomatic therapy (acetaminophen or ibuprofen). The control group got a symptomatic therapy only. The patients with laboratory proven COVID 19 were included for the final analyses: 47 – in the main group and 46 – in the control one. The evaluation criteria were dynamics of the symptoms: hyperthermia, myalgia, nasal

congestion, nasal discharge, coughing, anosmia, rhinolalia, sore throat, duration of the use of antipyretics (clinically significant fever). These symptoms were assessed during the physician's visit on a 4-point scale (0 – absent, 1 – insignificant, 2 – moderate, 3 – strong/pronounced) and self-assessed via ten-point visual analogue scale (VAS) daily in a patient's diary. The primary endpoint was the decrease of the average score compared to the baseline defined as therapeutic benefit from the usage of BNO 1030.

Results: In the comparison of both groups over the treatment time, the main group (n=47) showed a greater decrease in the severity of symptoms of fever, myalgia, nasal congestion, coughing, anosmia and rhinolalia, assessed by the doctor on a 4-point scale on V2 (4th day) and V3 (14th day) compared to those on V1, as well as a reduction of the antipyretics intake duration ($p < 0.05$). Significant differences of the main group were obtained, too, based on the results of symptoms self-assessment by the patient. The therapeutic benefit from the use of BNO 1030 was 3 days. There is an increase in the number of recovered patients from 73.9–96.6 % according to the average symptom score, and a decrease in the number of hospitalized patients from 8.6–4.4 % in the main group, as compared to the data of the control group ($p < 0.05$). All patients tolerated the herbal medicine well, with no adverse drug reactions being reported.

Conclusions: BNO 1030 (Imupret®) offers a safe and effective treatment benefit in patients with mild forms of diagnosed COVID-19 aged 18–70 in addition to symptomatic treatment with acetaminophen or NSAIDs. COVID 19 positive patients treated with Imupret showed an earlier relive of symptoms when being treated with BNO 1030.

Keywords: phytotherapy, BNO 1030, Imupret®, mild COVID-19

■ ВВЕДЕНИЕ

Для пациентов с легкой формой COVID-19, не входящих в группу факторов риска, ВОЗ и национальные рекомендации предлагают амбулаторное лечение с соблюдением режима самоизоляции. Рекомендации по лечению включают соблюдение соответствующей диеты, использование жаропонижающих средств (парацетамол, ибупрофен) при гипертермии и боли [1, 2], а также других лекарственных средств для симптоматической терапии (если показано). Однако эти симптоматические средства не охватывают весь спектр патогенетических механизмов воспаления, связанных с COVID-19. Кроме того, несколько исследователей выразили обеспокоенность тем, что ибупрофен может вызвать более тяжелое течение коронавирусной болезни, хотя убедительные доказательства, которые могли бы это подтвердить или опровергнуть, отсутствуют [3, 4]. Учитывая это, необходимо применять комбинированные препараты. С этой точки зрения важным источником лекарственных средств для лечения COVID-19 в период пандемии могут быть определенные соединения растительного происхождения. Изменение показаний к применению лекарственных средств имеет несколько потенциальных преимуществ, включая сокращение сроков разработки, снижение затрат и нормативно-правовое обеспечение для более быстрого вывода средства для лечения на рынок, что может облегчить бремя существующей пандемии. Экспериментальное исследование *in vitro* и *in silico* показало, что комбинации куркумина с разрабатываемыми препаратами имеют противовирусную активность против SARS-CoV-2 [5]. Растительные лекарственные средства могут препятствовать

разным этапам цикла репликации вируса и/или ускорять процессы выздоровления и регенерации благодаря мультимодальной модуляции иммунного ответа хозяина. Кроме того, растительные лекарственные средства хорошо переносятся из-за низкого уровня побочных реакций. Многие растительные компоненты, в частности флавоноиды, терпеноиды, полисахариды или различные гликозилированные метаболиты, эффективны против респираторных и воспалительных заболеваний благодаря непосредственному противовирусному или противовоспалительному действию. В растительных экстрактах, содержащих многие молекулярные компоненты, могут сочетаться различные противовирусные свойства, что позволяет им действовать аддитивно или даже синергетически. В сентябре 2020 г. экспертный комитет ВОЗ утвердил протокол клинических исследований лекарственных растений для лечения коронавирусной инфекции COVID-19 [6]. Понятно, что существует очень ограниченное количество клинических исследований эффективности растительных лекарственных средств, соответствующих стандартам надлежащей клинической практики (GCP), однако после появления соответствующих рекомендаций ситуация изменилась [7]. Поскольку случаям легкого течения заболевания уделяют меньше внимания, несмотря на то что, согласно современным данным, у 40–80% пациентов с диагнозом COVID-19 заболевание характеризуется легким течением [8, 9], это исследование призвано определить способность растительных лекарственных средств с доказанной безопасностью оптимизировать симптоматическое лечение легких форм COVID-19. Скорость появления мутированных штаммов вируса SARS-CoV-2 растет, а процесс вакцинации продвигается медленно. Доля бессимптомных форм заболевания среди людей, инфицированных COVID-19, и скорость распространения инфекции являются высокими [10, 11]. Кроме того, возможное прогрессирование легкой формы COVID-19 остается актуальной проблемой, поскольку варианты тяжелого течения заболевания развиваются из относительно легких симптомов. Сокращение периода от появления первых симптомов до их обострения и госпитализации связано с худшим результатом лечения у пациентов с COVID-19, а информации о фактическом течении и лечении легких форм заболевания все еще недостаточно [12, 13]. В то же время в обновленной тактике сдерживания распространения COVID-19 ВОЗ говорится о необходимости диагностики и эффективного лечения пациентов с легкой и средней степенью тяжести заболевания [1]. Легкое течение COVID-19 характеризуется определенными неспецифическими симптомами, похожими на обычную простуду или грипп, такими как лихорадка, кашель, боль в горле, заложенность носа, тошнота, головная боль, миалгия, аносмия, при отсутствии симптомов пневмонии и дефицита кислорода [1, 14]. Эти симптомы характерны для нетяжелких острых вирусных инфекций верхних дыхательных путей, острого назофарингита, которые приводят к уже известным коронавирусам человека, в частности hCoV-229E, -OC43, -NL63 и -HKU1 [15, 16]. К сожалению, эффективного средства лечения COVID-19 пока не существует. Механизмы действия потенциальных лекарственных средств связаны с противовирусным действием (ремдесивир, лопинавир, ритонавир, интерферон бета), блокадой слияния вирусной и клеточной мембран (рекомбинантный ангиотензинпревращающий фермент человека, гидроксихлорохин и некоторые другие препараты), но их рассматривают для лечения тяжелых форм заболевания [17–19]. Некоторые из этих препаратов не продемонстрировали клинической пользы [20–22].

В сентябре 2020 г. экспертный комитет ВОЗ утвердил протокол клинических исследований лекарственных растений для лечения коронавирусной инфекции

COVID-19 [6]. Растительные лекарственные средства могут препятствовать различным этапам цикла репликации вируса и ускорять процессы выздоровления и регенерации благодаря мультимодальной модуляции иммунного ответа хозяина. Кроме того, растительные лекарственные средства хорошо переносятся из-за низкого уровня побочных реакций. Многие растительные компоненты, в частности флавоноиды, терпеноиды, полисахариды или различные гликозилированные метаболиты, эффективны против респираторных и воспалительных заболеваний благодаря непосредственному противовирусному или противовоспалительному действию. В растительных экстрактах, содержащих многие молекулярные компоненты, могут сочетаться различные противовирусные эффекты, что позволяет им действовать аддитивно или даже синергетически. Понятно, что существует очень ограниченное количество клинических исследований эффективности растительных лекарственных средств, соответствующих стандартам надлежащей клинической практики (GCP), однако после появления необходимых рекомендаций ситуация изменилась [7]. В клинической практике используется фитониринговый экстракт BNO 1030, в состав которого входят 7 лекарственных трав, а именно: корень алтея (*Radix Althaeae*), цветки ромашки (*Flores Chamomillae*), трава хвоща (*Herba Equiseti*), листья грецкого ореха (*Foli*), тысячелистника (*Herba Millefolii*), кора дуба (*Cortex Quercus*), трава одуванчика (*Herba Taraxaci*), известный под названием Имупрет® (в некоторых странах – под названием Тонзилгон® Н). Компоненты лекарственного средства оказывают противовирусное, антибактериальное, противовоспалительное действие и способствуют активации неспецифических факторов иммунитета [23–29]. Показания к применению препарата включают лечение заболеваний верхних дыхательных путей и профилактику осложнений и рецидивов при вирусных респираторных инфекциях. Сегодня накоплен опыт применения препарата Имупрет® для лечения острых вирусных инфекций лимфаденоидного глоточного кольца: острого назофарингита и тонзиллита [30]. Целью этого исследования было оценить эффективность растительного экстракта BNO 1030 (Имупрет®) как дополнительного средства терапии к стандартному лечению по сравнению с эффективностью стандартной симптоматической терапии легких форм COVID-19 (острый назофарингит), рекомендованной ВОЗ и национальными рекомендациями [1, 2].

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Открытое поисковое сравнительное многоцентровое рандомизированное проспективное исследование в параллельных группах проводилось в 4 амбулаторных отделениях при больницах Украины с июня по декабрь 2020 г. Это исследование осуществлялось в соответствии со стандартами GCP и Хельсинкской декларации, и его проведение утвердила Комиссия по этике во всех исследовательских центрах. Каждый участник исследования предоставил письменное согласие на участие в исследовании перед выполнением любых связанных с ним процедур.

Участники

Исследование предусматривало скрининг 133 пациентов с симптомами легкой формы инфекции COVID-19 и рандомизацию 120 амбулаторных пациентов в возрасте 18–70 лет, у которых была диагностирована легкая форма COVID-19 на основании

клинических данных: клинических симптомов и предварительного контакта с лицом с подтвержденным инфицированием nCoV-19. Пациентов случайным образом разделили на 2 группы: основную, которая в дополнение к стандартной терапии получала BNO 1030 – стандартизированный экстракт из 7 лекарственных растений (Имупрет®), и контрольную, получавшую только стандартную симптоматическую терапию. 18 мужчин (30,0%) и 42 женщины (70,0%) (средний возраст $32,98 \pm 13,12$) рандомно распределили в основную группу ($n=60$), и 19 мужчин (31,7%) и 41 женщину (68,3%) (средний возраст $33,90 \pm 11,79$) – в контрольную ($n=60$).

Критерии включения: мужчины и женщины 18–70 лет с типичными симптомами коронавирусной инфекции COVID-19. Обязательные симптомы включали внезапное появление признаков заболевания, расстройство обоняния (аносмия, гипосмия) и задокументированный контакт с больным с подтвержденной инфекцией COVID-19. Дополнительными типичными симптомами заболевания в зависимости от его распространенности могут быть гипертермия, миалгия, кашель, заложенность носа, выделения из носа (передняя или задняя ринорея). Среди дополнительных критериев включения в исследование были отсутствие признаков вирусной пневмонии или гипоксии, возможность самоизоляции в условиях амбулатории, готовность и способность пациента соблюдать протокол исследования, подписанное информированное согласие. Клинические симптомы в условиях включения соответствовали диагностическим критериям легкой формы COVID-19 и рекомендациям ВОЗ, изложенным в национальных клинических рекомендациях [1, 20]. Рандомно распределенные пациенты прошли лабораторный анализ для подтверждения COVID-19. Диагноз считался подтвержденным при наличии как минимум одного положительного результата анализов ПЦР, IgM и IgG.

Критерии невключения: показания к стационарному лечению, иммунодефициты, онкологические заболевания, хронические заболевания сердечно-сосудистой или бронхолегочной систем, сахарный диабет, индивидуальная непереносимость компонентов лекарственного средства.

Критерии исключения пациента из исследования: решение пациента прекратить участие в исследовании и отзыв письменного информированного согласия, потеря связи с пациентом, индивидуальная непереносимость исследуемого лекарственного средства и стандартной схемы лечения, появление серьезных и/или непредсказуемых побочных явлений/реакций у пациентов, развитие осложнений основного заболевания, что, по мнению врача, требует прекращения участия в исследовании, отрицательный результат лабораторных анализов на коронавирусную инфекцию.

Лечение

Пациентам 2 групп, которые находились на самоизоляции, назначали щадящую диету, исключение назофарингеальных раздражителей, промывание носа изотоническим солевым раствором 4 раза в день в течение 14 дней, жаропонижающие средства (парацетамол или ибупрофен в соответствии с национальными рекомендациями Минздрава Украины) (при наличии клинически значимой лихорадки (более 38°C) и/или миалгии с оценкой >3 баллов по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ)). Пациентам основной группы дополнительно назначали препарат BNO 1030 (Имупрет®) – капли для перорального применения из одной партии в следующей дозировке: 25 капель 6 раз в день.

BNO 1030 – капли для перорального применения – это стандартизированный водно-спиртовой экстракт. Действующие вещества: 100 г капель содержат 29 г водно-спиртового экстракта (экстрагент: этанол 59% (об./об.)), изготовленного из следующих лекарственных растений:

- корня алтея (*Radix Althaeae*) 0,4 г;
- цветов ромашки (*Flores Chamomillae*) 0,3 г;
- травы хвоща (*Herba Equiseti*) 0,5 г;
- листьев грецкого ореха (*Folia Juglandis*) 0,4 г;
- травы тысячелистника (*Herba Millefolii*) 0,4 г;
- коры дуба (*Cortex Quercus*) 0,2 г;
- травы одуванчика (*Herba Taraxaci*) 0,4 г.

Вспомогательные вещества: этанол 19% (об./об.), вода очищенная.

Наименование и адрес производителя: «Бионорика СЕ», Кершенштейнер штрассе 11–15, 92318, Ноймаркт, Германия (Bionorica SE, Kerschensteinerstrasse 11–15, 92318 Neumarkt, Germany).

Лекарственное средство зарегистрировано в Украине и отпускается без рецепта. Следовательно, состав, процесс производства, упаковки и маркировки лекарственного средства отвечают принципам надлежащей производственной практики (GMP) и действующим национальным требованиям Украины. Подробное описание всех аспектов качества и безопасности препарата BNO 1030 является частью соответствующих характеристик лекарственного средства.

В Украине утверждены показания к применению препарата, которые включают лечение заболеваний верхних дыхательных путей (тонзиллит, фарингит, ларингит) и профилактику осложнений и рецидивов при вирусных респираторных инфекциях.

Во время исследования запрещено применять другие растительные препараты, иммуностимуляторы, противовирусные средства, кортикостероиды, иные иммуностимулирующие препараты.

В исследовании принимали участие практикующие лор-специалисты со стажем работы не менее 5 лет.

Критерии оценки эффективности

Все данные оценивал врач в ходе 3 визитов в течение 14 дней (табл. 1).

Пациент имел возможность позвонить врачу в любой день. Можно было нанести внеплановый визит при ухудшении состояния пациента: сохранении или усилении симптомов, в том числе при подъеме температуры, измеренной в подмышечной впадине, выше 38,0 °С, на 3-й день и/или в последующие дни лечения.

Продолжительность наблюдения за 1 пациентом не превышала 14±1 день (период самоизоляции пациента).

Оценивали симптомы, включенные в шкалу проявлений легкой формы COVID-19, например гипертермию, миалгию, заложенность носа, выделения из носа, кашель, аносмию, ринолалию, боль в горле.

Все симптомы во время запланированного визита врач оценивал по 4-балльной шкале (0 баллов – отсутствуют, 1 балл – легкие, 2 балла – умеренные, 3 балла – тяжелые/выраженные). Гипертермию оценивали следующим образом: 0 (отсутствует) – <37 °С, 1 – от 37 до 37,5 °С, 2 – от 37,5 до 38 °С, 3 – >38 °С. Кроме того, пациент самостоятельно ежедневно оценивал свои симптомы по степени тяжести лихорадки,

Рандомизированное открытое многоцентровое сравнительное исследование для оценки терапевтической эффективности, безопасности и переносимости экстракта BNO 1030, в состав которого входят корень алтея, цветки ромашки, трава хвоща, листья грецкого ореха, трава тысячелистника, кора дуба, трава одуванчика, в лечении COVID-19 легкого течения

Таблица 1
График обследований
Table 1
Schedule of assessments

B1			B2										B3
день 1	день 2	день 3	день 4	день 5	день 6	день 7	день 8	день 9	день 10	день 11	день 12	день 13	день 14
Основная группа Стандартное лечение + Имупрет®													
Контрольная группа Стандартное лечение													

B1 день 1 Скрининг, рандомизация, назначение лечения

B2 день 4±1 Телефонный/онлайн-контакт – уточнение состояния пациента, необходимости внепланового визита

B3 день 14±1 Оценка эффективности лечения, завершение лечения

миалгии, заложенности носа, выделений из носа, кашля, аносмии и боли в горле по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и фиксировал эту оценку в дневнике. Выраженность симптомов оценивали согласно ВАШ следующим образом: <3 баллов – легкие, 3–7 баллов – умеренные, >7 баллов – тяжелые.

Основными критериями эффективности исследуемого лекарственного средства были день начала ответа на лечение, уменьшение тяжести симптомов заболевания, которые оценивались по соответствующей шкале во время каждого визита по сравнению с показателями 1-го визита, динамика оценки врача и самооценки симптомов пациентом. Вторичные критерии: динамика потребности в применении жаропонижающих средств, оценка терапевтической пользы применения BNO 1030, результаты лечения, наличие или отсутствие показаний к госпитализации.

Объем выборки

Дизайн клинического исследования предполагал получение надежного описания эффективности активного (дополнительного) применения препарата BNO 1030 in vivo по сравнению со стандартной терапией. Согласно полученным данным, было проведено несколько предварительных описательных и статистических анализов. На основе упрощенных предположений, например все данные пациента поддаются оценке, $\alpha=0,05$, применим двусторонний t-критерий и предполагаются равные дисперсии в обеих группах, размер выборки ($n=120$) способен выявить даже незначительную разницу средних между группами лечения 0,37 и более. Лечение назначали в соотношении 1:1.

Рандомизация

Пациентов рандомно распределяли в группы возможных методов лечения в соответствии с первоначальным перечнем. Рандомизацию проводили с помощью программного обеспечения (StatSoft – генератор случайных чисел) для каждого пациента, подписавшего информированное согласие.

Статистические методы

Чтобы проанализировать однородность групп, использовались методы описательной статистики для представления исходного состояния в основной и контрольной группах (для количественных параметров: n, среднее арифметическое, медиана,

стандартное отклонение, минимальное и максимальное значение; для качественных параметров: частота и доля в %). Подтверждение нормальности распределения данных в группах проводилось для количественных параметров с помощью критерия Шапиро – Уилка. Если данные в группах характеризовались нормальным распределением согласно определенным параметрам, группы сравнивали по этим параметрам с помощью критерия Стьюдента для независимых выборок. В противном случае (если распределение данных отличалось от нормального) сравнение групп проводилось в соответствии с критерием Манна – Уитни. По категориальным параметрам группы сравнивали с помощью критерия хи-квадрата Пирсона или точного критерия Фишера.

Для анализа эффективности параметры описательной статистики рассчитывали в каждой группе (n, среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значение) для всех визитов в соответствии с графиком обследований пациента.

Анализ динамики указанных параметров в каждой группе проводился с помощью двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA) по следующей схеме: фактор «Визит» фиксированный (уровни: визит 1... визит n); фактор «Пациент» рандомный.

Результаты последующих визитов сравнивали с данными визита 1 посредством анализа контрастов, используя простые контрасты.

Сравнение параметров между 2 группами в динамике проводилось с помощью разницы $dTi = (T \text{ визит } n - T \text{ визит } 1)$ оцениваемых параметров с использованием критерия Манна – Уитни.

Уровень значимости для критерия Шапиро – Уилка был принят равным 0,01, а для остальных критериев – 0,05.

Анализ проводили с помощью программных средств IBM SPSS 22.0.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Выборка исследования

Для участия в исследовании скрининг прошли 133 пациента, из которых 120 амбулаторных пациентов в возрасте 18–65 лет были рандомно распределены в группы (рис. 1).

13 человек из 133 пациентов, прошедших скрининг, отвечали критериям не включения. Остальные 120 пациентов с клинически диагностированной коронавирусной инфекцией легкой степени были распределены в контрольную группу (n=60) или основную (n=60). 3 пациента (2,5%) были исключены из исследования. Причиной стало наличие критериев исключения – потеря связи с пациентом (n=1 из контрольной группы и n=2 из основной). 24 пациента (20%) были исключены из окончательного анализа результатов (n=11 в основной группе и n=13 в контрольной). Причиной послужило отсутствие лабораторного подтверждения инфицирования COVID-19. Таким образом, из 120 пациентов, распределенных в группы с июня по декабрь 2020 г., в анализе результатов были учтены данные 93 пациентов (77,5%) (n=47 в основной группе и n=46 в контрольной) с лабораторно подтвержденной инфекцией COVID-19.

В табл. 2 приведено распределение пациентов по полу в обеих группах с лабораторно подтвержденной инфекцией COVID-19: 16 мужчин (32,65%) и 33 женщины (67,35%) из 49 пациентов в основной группе и 15 мужчин (31,91%) и 32 женщины (68,09%) из 47 пациентов в контрольной.

Рандомизированное открытое многоцентровое сравнительное исследование для оценки терапевтической эффективности, безопасности и переносимости экстракта BNO 1030, в состав которого входят корень алтея, цветки ромашки, трава хвоща, листья грецкого ореха, трава тысячелистника, кора дуба, трава одуванчика, в лечении COVID-19 легкого течения

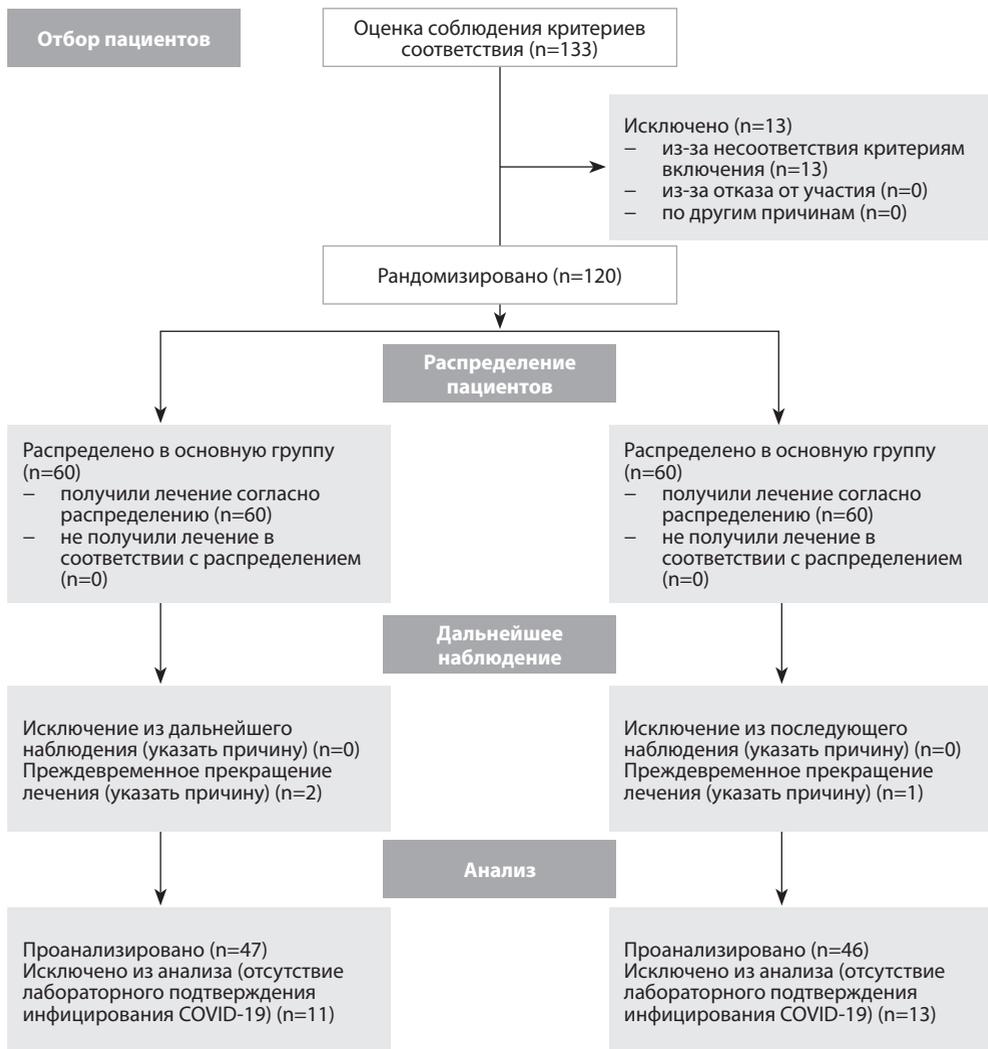


Рис. 1. Диаграмма CONSORT: пациенты, включенные в скрининг и рандомизацию и исключенные из исследования

Fig. 1. CONSORT diagram: patients included in screening and randomization and excluded from the study

В общей сложности среди пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 в основной и контрольной группах женщин было больше, чем мужчин (67,72% по сравнению с 32,28%). Группы статистически сравнимы.

В табл. 3 приведено распределение пациентов по возрасту в обеих группах: средний возраст пациентов составлял $33,08 \pm 12,34$ в основной группе и $33,62 \pm 11,75$ в контрольной.

В общем не было значимого различия в демографических характеристиках среди пациентов в основной и контрольной группах на исходном уровне (день 1) ($p > 0,05$).

Результаты заболевания и интерпретация

В табл. 4 приведена сравнительная характеристика динамики симптомов COVID-19 легкой степени у пациентов основной и контрольной групп, которые оценивались врачом по 4-балльной шкале.

Не было значимого различия в основных клинических проявлениях заболевания, таких как лихорадка, миалгия, заложенность носа, выделения из носа, кашель, аносмия, ринолалия, боль в горле, между пациентами основной и контрольной групп на исходном уровне (В1) ($p>0,05$).

На В2 гипертермия у пациентов основной группы продемонстрировала значительно быстрое регрессирование: $-41,4\%$ по сравнению с $-7,3\%$ в контрольной группе ($p<0,05$). На В3 разница была незначительной.

На В2 показатель миалгии у пациентов основной группы снизился на $24,5\%$, а у пациентов контрольной увеличился: $+6,1\%$. На В3 у пациентов основной группы миалгия уменьшилась на $97,1\%$, а у пациентов контрольной группы – на $67,6\%$ ($p<0,05$). Похожая динамика наблюдалась и при заложенности носа: на В2 симптом уменьшился на $17,4\%$ в основной группе, а в контрольной группе увеличился: $+27,2\%$. На В3 у пациентов основной группы миалгия уменьшилась на $95,4\%$, а у пациентов контрольной группы – на $65,4\%$ ($p<0,05$).

На В2 кашель увеличился в обеих группах пациентов: $+43,9\%$ в основной группе и $+28,1\%$ в контрольной ($p>0,05$). На В3 кашель полностью исчез у пациентов основной группы и уменьшился на $51,0\%$ у пациентов контрольной ($p<0,05$).

На В2 было зафиксировано значительное увеличение степени тяжести аносмии у пациентов обеих групп: $+170,0\%$ в основной группе и $+177,2\%$ в контрольной ($p>0,05$). Позже у пациентов основной группы обоняние улучшилось и аносмия снизилась на $11,3\%$ по сравнению с исходным уровнем (на В1). У пациентов контрольной группы также была зафиксирована тенденция к улучшению обоняния, но аносмия оставалась на $74,7\%$ более выраженной, чем на исходном уровне по В1.

На В2 показатель тяжести ринолалии улучшился на $13,1\%$ в основной группе, а в контрольной группе он увеличился на $23,0\%$ ($p<0,05$). Однако на В3 динамика сравнялась, и выраженность симптомов у пациентов не имела значимой разницы: $-90,2\%$ в основной группе и $-65,1\%$ в контрольной ($p>0,05$).

Динамика регрессирования боли в горле во время всех визитов продемонстрировала лучшую тенденцию у пациентов основной группы: $-51,6\%$ по сравнению с $-34,7\%$ на В2 и $-100,0\%$ по сравнению с $-90,9\%$ на В3. Однако разница не была значима: $p>0,05$ во время всех визитов. В табл. 5 приведена сравнительная характеристика динамики тяжести симптомов, включенных в шкалу проявлений легкой формы COVID-19 (согласно результатам самооценки пациентов).

Основными клиническими симптомами, наиболее значимыми при удаленном наблюдении за состоянием амбулаторного пациента в условиях изоляции, являются лихорадка и миалгия, отражающие плохое общее самочувствие. После 3 дней лечения пациенты отметили значимую разницу в тяжести лихорадки, и эта разница сохранялась до дня 8 периода лечения. Начиная со дня 9 показатели не имели значимой разницы. Показатели миалгии продемонстрировали значительную разницу у пациентов сравнивавшихся групп начиная со дня 3 и до конца периода наблюдения. Динамика тяжести заложенности носа по результатам самооценки соответствует

Рандомизированное открытое многоцентровое сравнительное исследование для оценки терапевтической эффективности, безопасности и переносимости экстракта ВНО 1030, в состав которого входят корень алтея, цветки ромашки, трава хвоща, листья грецкого ореха, трава тысячелистника, кора дуба, трава одуванчика, в лечении COVID-19 легкого течения

Таблица 2
Распределение пациентов по полу

Table 2
Gender distribution of the patients

Пол	Основная группа (n=49)		Контрольная группа (n=47)		Хи-квадрат	p-значение
	n	%	n	%		
Мужчины	16	32,65	15	31,91	0,006	0,9384
Женщины	33	67,35	32	68,09		

Вывод сделан на уровне значимости 0,05.

Таблица 3
Распределение пациентов по возрасту

Table 3
Age distribution of the patients

Показатель	Группа	Статистические показатели					
		n	Среднее арифметическое	Медиана	Стандартное отклонение	Мин.	Макс.
Возраст	Основная	49	33,08	29	12,34	18	63
	Контрольная	47	33,62	31	11,75	18	65
	Статистический t-критерий	Степень свободы	Двусторонний критический t-критерий	p-значение			
	0,2175	94	1,9855	0,8282			

Вывод сделан на уровне значимости 0,05.

динамике по оценке врача (табл. 4 и 5). Значительные отличия наблюдались между группами начиная со дня 3 в течение всего периода наблюдения.

Боль в горле – еще один диагностически важный симптом у пациентов с COVID-19. Со дня 2 по день 4 между группами было зафиксировано значимое различие. Начиная со дня 5 разница была незначительной. Динамика ринореи, кашля и аносмии по результатам самооценки у пациентов исследуемых групп не имела значимых отличий.

Как известно, наличие таких симптомов, как лихорадка и миалгия, является важным критерием оценки тяжести заболевания и одним из основных показаний для приема пациентами нестероидных противовоспалительных препаратов или жаропонижающих средств. Мы проанализировали динамику приема НПВП или жаропонижающих средств в зависимости от тяжести лихорадки и/или миалгии на основе результатов самооценки пациентов (рис. 2).

Как видно на рис. 3, лихорадка средней степени тяжести (более 3 баллов), требующая назначения жаропонижающих средств, наблюдалась у пациентов обеих групп в течение первых 3 дней развития заболевания. Начиная со дня 4 пациенты основной группы сообщали о снижении лихорадки менее 3 баллов, что делало потребление НПВП ненужным. Начиная со дня 6,5 пациенты контрольной группы имели схожие показатели. Кроме того, в первые 3 дня наблюдения контрольная группа продемонстрировала тенденцию к усилению гипертермии.

Тяжесть миалгии свыше 3 баллов, что требовало приема ацетаминофена или НПВП, длилась до дня 7 у пациентов основной группы и до дня 10 у пациентов контрольной группы. Кроме того, контрольная группа продемонстрировала тенденцию к увеличению тяжести миалгии с 5,55 балла в день 1 до 5,74 балла в день 4. Таким

образом, терапевтическая польза приема BNO 1030 для лечения симптомов гипертермии и миалгии составляет 3 дня.

Режим самоизоляции пациента предполагал возможность дистанционного консультирования. Пациенты имели возможность связаться с врачом по телефону в любое время, поэтому количество дополнительных телефонных контактов может служить критерием эффективности лечения. Количество дополнительных консультативных контактов с врачом в контрольной группе было значительно выше, чем в основной: 32 по сравнению с 16. Наиболее распространенными причинами дистанционного консультирования были гипертермия и миалгия.

Таблица 4

Сравнение групп по динамике тяжести основных симптомов согласно оценке врача (% U-критерия Манна – Уитни)

Table 4

Comparison of the groups by the dynamics of the main symptoms severity according to the physician's assessment (% of the Mann – Whitney U test)

Показатель	День	Основная группа, %	Контрольная группа, %	U-критерий Манна – Уитни	Критерий Вилкоксона W	Статистика для Z	p-значение	Значимость разницы*
Гипертермия	B1	100	100	1096,00	2224,00	-0,420	0,675	Незначительная
	B2-B1	-41,4	-7,3	765,50	1990,50	-2,979	0,003	Значительная
	B3-B1	-98,0	-89,5	1003,00	2228,00	-1,124	0,261	Незначительная
Миалгия	B1	100	100	1003,00	2131,00	-1,127	0,260	Незначительная
	B2-B1	-24,5	6,1	586,00	1811,00	-4,471	0,000	Значительная
	B3-B1	-97,1	-67,6	697,00	1922,00	-3,415	0,001	Значительная
Заложенность носа	B1	100	100	1455,00	3285,00	-1,854	0,064	Незначительная
	B2-B1	-17,4	27,2	644,50	1869,50	-4,009	0,000	Значительная
	B3-B1	-95,4	-65,4	714,00	1939,00	-3,274	0,001	Значительная
Выделения из носа	B1	100	100	959,50	2184,50	-1,539	0,124	Незначительная
	B2-B1	-25,5	-29,7	1062,50	2190,50	-0,743	0,457	Незначительная
	B3-B1	-92,7	-85,7	999,00	2127,00	-1,223	0,221	Незначительная
Кашель	B1	100	100	862,00	2087,00	-1,127	0,215	Незначительная
	B2-B1	43,9	28,1	1126,50	2351,50	-0,203	0,839	Незначительная
	B3-B1	-100,0	-51,0	1083,00	2211,00	-2,560	0,005	Значительная
Потеря обоняния (аносмия)	B1	100	100	1129,00	2354,00	-0,192	0,848	Незначительная
	B2-B1	170,0	177,2	1121,50	2346,50	-0,226	0,821	Незначительная
	B3-B1	-11,3	74,7	952,00	2177,00	-3,498	0,000	Значительная
Ринолалия	B1	100	100	1147,00	2372,00	-0,034	0,973	Незначительная
	B2-B1	-13,1	23,0	946,00	2171,00	-1,985	0,004	Значительная
	B3-B1	-90,2	-65,1	1021,00	2246,00	-0,994	0,320	Незначительная
Боль в горле	B1	100	100	1113,00	2241,00	-0,294	0,769	Незначительная
	B2-B1	-51,6	-34,7	973,00	2198,00	-1,457	0,145	Незначительная
	B3-B1	-100,0	-90,9	1049,50	2274,50	-0,780	0,435	Незначительная

*Вывод сделан на уровне значимости 0,05.

Мы сравнили результаты лечения (например, необходимость госпитализации, продление периода болезни и т. п.) между группами в день 14, т. е. в конце периода самоизоляции (табл. 6).

По состоянию на день 14 из 47 пациентов основной группы 45 (96,6%) поправились, 2 пациента (4,4%) были госпитализированы. 34 (73,9%) из 46 пациентов контрольной группы выздоровели, а 4 пациента (8,6%) были госпитализированы.

К тому же 8 пациентов (17,3%) в контрольной группе жаловались на сохранение остаточных симптомов (от 1 до 3 баллов по 10-балльной ВАШ) в день 14 (завершение лечения). Показатели результата лечения продемонстрировали значимую разницу ($p < 0,05$).

Таблица 5
Сравнение динамики симптомов в группах наблюдения по самооценке (U-критерий Манна – Уитни)

Table 5
Comparison of the symptoms dynamics in the observation groups according to the self-assessment (Mann – Whitney U-test)

Показатель	Контрольная точка	U-критерий Манна – Уитни	Критерий Вилкоксона W	Статистика для Z	p-значение	Значимость разницы*
Лихорадка	День 2 – день 1	1085,50	2310,50	-0,696	0,487	Незначительная
	День 3 – день 1	1001,50	2226,50	-1,276	0,202	Незначительная
	День 4 – день 1	812,00	2037,00	-2,584	0,010	Значительная
	День 5 – день 1	806,00	2031,00	-2,594	0,009	Значительная
	День 6 – день 1	774,00	1999,00	-2,807	0,005	Значительная
	День 7 – день 1	824,50	2049,50	-2,434	0,015	Значительная
	День 8 – день 1	868,50	2093,50	-2,103	0,035	Значительная
	День 9 – день 1	892,00	2117,00	-1,928	0,054	Незначительная
	День 10 – день 1	978,50	2203,50	-1,288	0,198	Незначительная
	День 11 – день 1	994,00	2219,00	-1,172	0,241	Незначительная
	День 12 – день 1	1067,50	2292,50	-0,625	0,532	Незначительная
	День 13 – день 1	1095,50	2320,50	-0,417	0,677	Незначительная
	Миалгия	День 2 – день 1	1069,50	2294,50	-0,883	0,377
День 3 – день 1		903,00	2128,00	-2,117	0,034	Значительная
День 4 – день 1		630,50	1855,50	-4,058	0,000	Значительная
День 5 – день 1		653,50	1878,50	-3,734	0,000	Значительная
День 6 – день 1		599,00	1824,00	-4,104	0,000	Значительная
День 7 – день 1		674,00	1899,00	-3,555	0,000	Значительная
День 8 – день 1		638,00	1863,00	-3,797	0,000	Значительная
День 9 – день 1		684,00	1909,00	-3,463	0,001	Значительная
День 10 – день 1		656,50	1881,50	-3,664	0,000	Значительная
День 11 – день 1		658,50	1883,50	-3,653	0,000	Значительная
День 12 – день 1		679,00	1904,00	-3,498	0,000	Значительная
День 13 – день 1		700,00	1925,00	-3,342	0,001	Значительная
Заложенность носа		День 2 – день 1	1130,00	2355,00	-0,227	0,821
	День 3 – день 1	867,00	2092,00	-2,465	0,014	Значительная
	День 4 – день 1	720,50	1945,50	-3,400	0,001	Значительная

Окончание таблицы 5

Заложенность носа	День 5 – день 1	669,50	1894,50	-3,637	0,000	Значительная
	День 6 – день 1	596,50	1821,50	-4,160	0,000	Значительная
	День 7 – день 1	608,50	1833,50	-4,055	0,000	Значительная
	День 8 – день 1	616,00	1841,00	-3,979	0,000	Значительная
	День 9 – день 1	629,50	1854,50	-3,877	0,000	Значительная
	День 10 – день 1	643,00	1868,00	-3,781	0,000	Значительная
	День 11 – день 1	691,50	1916,50	-3,415	0,001	Значительная
	День 12 – день 1	720,00	1945,00	-3,200	0,001	Значительная
Боль в горле	День 2 – день 1	911,00	2136,00	-2,536	0,011	Значительная
	День 3 – день 1	834,00	2059,00	-2,679	0,007	Значительные
	День 4 – день 1	866,00	2091,00	-2,267	0,023	Значительная
	День 5 – день 1	995,50	2220,50	-1,211	0,226	Незначительная
	День 6 – день 1	970,50	2195,50	-1,397	0,162	Незначительная
	День 7 – день 1	1026,50	2251,50	-0,956	0,339	Незначительная
	День 8 – день 1	1034,50	2259,50	-0,893	0,372	Незначительная
	День 9 – день 1	1038,50	2263,50	-0,858	0,391	Незначительная
	День 10 – день 1	1078,50	2303,50	-0,555	0,579	Незначительная
	День 11 – день 1	1069,00	2294,00	-0,628	0,530	Незначительная
	День 12 – день 1	1116,00	2341,00	-0,271	0,787	Незначительная
	День 13 – день 1	1100,00	2325,00	-0,391	0,696	Незначительная

*Вывод сделан на уровне значимости 0,05.

Безопасность и переносимость

Анализ безопасности и переносимости показывает, что терапия переносилась хорошо. Во время 3-го, заключительного, визита 2 пациента из группы лечения и 1 пациент из контрольной группы отметили, что у них возникли временные симптомы дискомфорта в животе: тошнота, изжога, умеренная боль. 1 пациент в группе лечения сообщил об эпизоде диареи. Все эти симптомы были легкими и не привели к изменению порядка приема лекарственных средств.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование показало, что среди пациентов с легкой формой COVID-19 женщин было больше (67,72% по сравнению с 32,28%), а средний возраст пациентов составил $33,35 \pm 12,04$ года. Согласно опубликованным данным [30], COVID-19 у мужчин ассоциируется с большей тяжестью заболевания и более высокими показателями смертности [8, 30]. Доля мужчин с тяжелым течением заболевания в разных возрастных группах тоже оказалась выше, чем женщин [30–32]. Также было установлено, что возраст является еще одним фактором, влияющим на тяжесть заболевания пациентов, госпитализированных с COVID-19: пожилые люди чаще болеют тяжелой формой. Поэтому между группами пациентов с разной тяжестью заболевания существуют важные различия с точки зрения возраста и пола и такие пациенты нуждаются в различных подходах к лечению с учетом возможного амбулаторного лечения в условиях самоизоляции пациента.

Рекомендации по фармакотерапии легких форм COVID-19 включают только средства для облегчения симптомов, в частности жаропонижающие (парацетамол или ибупрофен) [1, 2]. В то же время в случае нетяжелых острых вирусных инфекций верхних дыхательных путей некоторые фитопрепараты доказали свою эффективность [30]. В этой связи возникла необходимость провести исследование эффективности фитотерапевтических средств, отвечающих требованиям GCP, в частности BNO 1030, при лечении легкой формы коронавирусной инфекции.

Исследование показало, что применение фитопрепарата BNO 1030 в дополнение к стандартной симптоматической терапии может быть эффективным. У пациентов в группе, получавшей BNO 1030, наблюдалось значительное уменьшение выраженности симптомов, например гипертермии, миалгии, заложенности носа, кашля, аносмии, ринолалии, которые оценивались врачом по 4-балльной шкале на В2 и В3, по сравнению с данными В1 и контрольной группы.

Динамика регрессирования симптомов и результаты самооценки пациента продемонстрировали значимую разницу.

Важным и интересным выводом является то, что у пациентов контрольной группы, в отличие от пациентов основной группы, наблюдалось увеличение степени тяжести клинических симптомов, в частности гипертермии и миалгии, в течение первых 3–4 дней периода наблюдения. Это привело к увеличению частоты дополнительных дистанционных консультаций пациентов. Многие исследователи придерживаются мнения, что слабая динамика регрессирования и тем более увеличение тяжести симптомов острой респираторной инфекции обуславливают неоправданное назначение врачами антибиотиков и желание самих пациентов прибегнуть к антибиотикотерапии, являющейся одной из основных причин глобальной проблемы антибиотикорезистентности [34]. Согласно некоторым исследованиям, более 90%

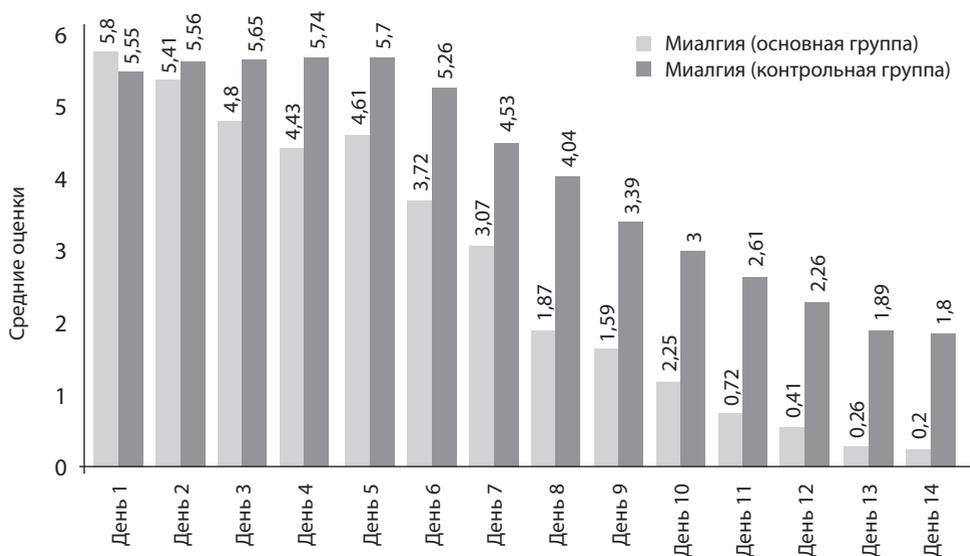


Рис. 2. Динамика тяжести миалгии в группах по результатам самооценки

Fig. 2. Myalgia severity dynamics in the groups according to the self-assessment results

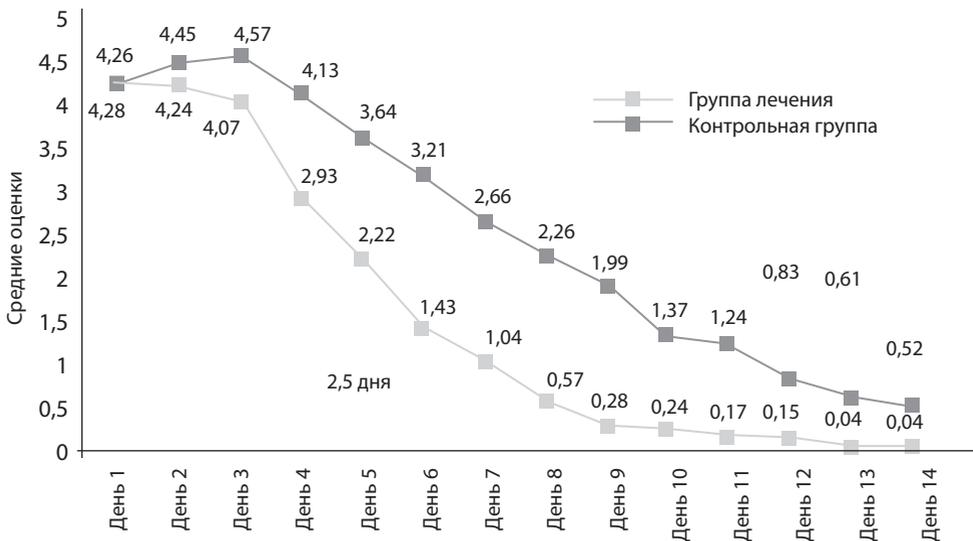


Рис. 3. Динамика тяжести лихорадки в группах по результатам самооценки
Fig. 3. Fever severity dynamics in the groups according to the self-assessment results

пациентов с COVID-19 получают антибиотики, включая комбинированную терапию и парентеральные препараты, вводимые в условиях амбулатории. В этой связи ВОЗ рекомендует применять антибактериальную терапию только в условиях стационара при наличии бактериальной инфекции [35].

Полученные нами результаты при лечении легкой формы COVID-19 с помощью BNO 1030 соответствуют данным, опубликованным в литературе [30]. Результаты этих исследований указывают на то, что препарат BNO 1030 (Имупрет®) эффективен для лечения острых респираторных вирусных инфекций. Наши результаты также подтверждаются данными, полученными в ходе немецкого обсервационного исследования, которое продемонстрировало эффективность и безопасность препарата с участием более 1100 пациентов с рецидивирующими острыми инфекциями верхних дыхательных путей [36].

Важным и интересным результатом этого исследования является то, что из-за более выраженного регрессирования таких симптомов, как лихорадка и миалгия, пациенты группы BNO 1030 в меньшей степени нуждались в системных НПВП (ибупрофен) или ацетаминофене. Терапевтическая польза составляет 3 дня. Некоторые исследователи выразили обеспокоенность тем, что ибупрофен может вызвать более тяжелое течение коронавирусной инфекции [3, 4]. Сокращенная продолжительность приема НПВП вместе с другими эффектами лекарственного средства являются залогом успеха в улучшении результатов лечения. Пациенты основной группы продемонстрировали значительно лучшие результаты лечения. По состоянию на день 14 поправились 96,6% пациентов основной группы, 4,4% были госпитализированы. 73,9% пациентов контрольной группы поправились, а 8,6% были госпитализированы. Кроме того, у 17,3% пациентов контрольной группы в день 14 (завершение лечения) все еще сохранялись симптомы, что было причиной дополнительной фармакотерапии и наблюдения.

Таблица 6
Анализ групп по результатам лечения
Table 6
Group analysis by treatment outcome

Результат	Основная группа (n=47)		Контрольная группа (n=46)		Хи-квадрат	p-значение
	n	%	n	%		
Выздоровление	45	96,6	34	73,9	–	0,0418*
Госпитализация	2	4,4	4	8,6		
Продолжение периода болезни	–		8	17,3		

Вывод сделан на уровне значимости 0,05.

* Динамику симптомов сравнивали с использованием точного критерия Фишера.

Таким образом, эффективность BNO 1030, определенная в настоящем исследовании, в целом соответствует результатам предыдущих исследований у пациентов с острыми вирусными инфекциями.

Однако такое лечение является предпочтительным при легкой инфекции COVID-19, установленной согласно соответствующим критериям. Исследование группы пациентов, рандомно распределенных и включенных в анализ, сходных по диагнозу и клиническим проявлениям, позволило сделать обоснованные выводы по оценке общих результатов лечения. Количество выздоровевших пациентов в основной группе значительно выше, чем в контрольной. Терапевтическая польза по критерию симптоматического лечения гипертермии и миалгии у пациентов основной группы составляет 3 дня, что говорит о значительном преимуществе по количеству выздоровевших пациентов. Это позволяет снизить количество пациентов с длительным течением заболевания и необходимость дальнейшей изоляции и фармакотерапии до полного регрессирования симптомов, что является критическим условием с точки зрения распространения инфекции, поскольку уменьшение средней продолжительности периода заражения может предотвратить в среднем от 442 852 до 44,4 млн случаев SARS-CoV-2, что, в свою очередь, может изменить долю случаев, требующих лечения, уменьшить среднюю продолжительность инфекционного периода и репродуктивной способности вируса. Считается, что лечение до 75% всех случаев инфицирования, включая бессимптомные инфекции с R0 2,5, позволяет предотвратить 35,9 млн случаев заболевания и 4 млн госпитализаций, экономя 48,8 млрд долл. США [37].

Дизайн предусматривал сравнительное исследование без контроля плацебо. Исследуемый препарат сравнивали с методом лечения, соответствующим клиническим рекомендациям, предусматривающим обязательное симптоматическое лечение жаропонижающими средствами [1, 2]. Учитывая вышеизложенное, все отличия в результатах лечения можно связать с клиническими эффектами BNO 1030.

Ограничения

Ограничения исследования включают в себя дизайн открытого исследования из-за недоступности плацебо. Первоначально диагноз был поставлен на основании клинических данных, и лишь спустя несколько дней стали доступны лабораторные данные. Ограниченное количество пациентов в исследовании не позволило оценить

влияние дополнительного приема растительного препарата на риск развития тяжелых форм заболевания.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дополнительный прием некоторых растительных лекарственных средств, таких как ВНО 1030 (Имупрет®), может быть полезен при лечении COVID-19 легкой степени, значительно облегчая клинические симптомы, улучшая общее состояние пациента, сокращая продолжительность лечения и уменьшая потребность в жаропонижающих средствах с приемлемым профилем безопасности. Лекарственное средство может быть рекомендовано для включения в схему лечения пациентов с COVID-19 легкой степени тяжести, однако чтобы лучше оценить влияние такого лечения на симптомы заболевания индивидуально, а также его безопасность, необходимы дополнительные исследования с большим количеством пациентов и плацебо-контролем.

Целью дополнительных исследований будет изучение влияния лекарственного средства на длительность периода изоляции при вирусной инфекции.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization (WHO). Therapeutics and COVID-19: living guideline. Living guidance. 2020. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/therapeutics-and-covid-19-living-guideline>.
2. Popovych V.I., Koshel I.V., Haman Y., Leschak V., Duplichin R. Diagnostic accuracy and predictive value of clinical symptoms for the diagnosis of mild COVID-19. *MedRxiv*. 2020. Available at: https://www.dec.gov.ua/wpcontent/uploads/2020/12/2020_722_standart_covid_19.pdf.
3. Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ*. 2020;17:m1086. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1086>.
4. Lund L.C., Kristensen K.B., Reilev M., Christensen S., Thomsen R.W., Christiansen C.F. Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs who tested positive for SARS-CoV-2: A Danish nationwide cohort study. *PLoS Med*. 2020;17(9):e1003308. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003308>.
5. Roshdy W.H., Rashed H.A., Kandeil A., Mostafa A., Moatasim Y., Kutkat O. EGYVIR: An immunomodulatory herbal extract with potent antiviral activity against SARS-CoV-2. *PLoS One*. 2020;15(11):e0241739. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241739>.
6. World Health Organization (WHO). Available at: <https://www.afro.who.int/news/expert-panel-endorses-protocol-covid-19-herbal-medicine-clinical-trials>.
7. Gagnier J.J., Boon H., Rochon P., Moher D., Barnes J., Bombardier C. Recommendations for reporting randomized controlled trials of herbal interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*. 2006;59(11):1134–49. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2005.12.020>.
8. Alshukry A., Ali H., Ali Y., Al-Taweel T., Abu-Farha M., AbuBaker J. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients in Kuwait. *PLoS One*. 2020;15(11):e0242768. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242768>.
9. *EpiCentro Epidemia COVID-19*. Aggiornamento nazionale del 2 Aprile 2020. Istituto Superiore di Sanità, Rom, Italy. 2020. Available at: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_2-aprile-2020.pdf.
10. Yanes-Lane M., Winters N., Fregonese F., Bastos M., Perlman-Arrow S., Campbell J.R. Proportion of asymptomatic infection among COVID-19 positive persons and their transmission potential: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(11):e0241536. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241536>.
11. Buitrago-García D., Egli-Gany D., Counotte M.J., Hossmann S., Imeri H., Ipekci A.M. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2020;17(9):e1003346. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003346>.
12. Alshami A., Alattas R., Anan H., Alhalimi A., Alfaraj A., Alqahtani H. Silent disease and loss of taste and smell are common manifestations of SARS-CoV-2 infection in a quarantine facility: Saudi Arabia. *PLoS One*. 2020;15(10):e0241258. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241258>.
13. European society of clinical microbiology and infectious diseases. Meeting ESCMID Conference on Coronavirus Disease. Available at: https://eurekalert.org/pub_releases/2020-09/esoc-stf092520.php.
14. Tang D., Comish P., Kang R. The hallmarks of COVID-19 disease. *PLoS Pathog*. 2020;16(5):e1008536. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008536>.
15. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
16. Richman D.D., Whitley R.J., Hayden F.G. *Clinical virology*. 4th ed. Washington: ASM Press; 2016.
17. Sheahan T.P., Sims A.C., Leist S.R., Schäfer A., Won J., Brown A.J. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11:222. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>.
18. Monteil V., Kwon H., Prado P., Hagelkruys A., Wimmer R.A., Stahl M. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell*. 2020;181(4):905–913.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.004>.
19. Gautret P., Lagier J.C., Parola P., Hoang V.T., Meddeb L., Mailhe M. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: Results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(1):105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.

Рандомизированное открытое многоцентровое сравнительное исследование для оценки терапевтической эффективности, безопасности и переносимости экстракта BNO 1030, в состав которого входят корень алтея, цветки ромашки, трава хвоща, листья грецкого ореха, трава тысячелистника, кора дуба, трава одуванчика, в лечении COVID-19 легкого течения

20. Mahévas M., Tran V.-T., Roumier M., Chabrol A., Paule R., Guillaud C. Noevidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalised for COVID-19 infection and requiring oxygen: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. *MedRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060699>.
21. Tang W., Cao Z., Han M., Wang Z., Chen J., Sun W. Hydroxychloroquine in patients mainly with mild to moderate COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. *MedRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060558>.
22. Borba M., Val F., Sampaio V., Alexandre M., Melo G., Brito M. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study). *MedRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20056424>.
23. Kommission E. Monographie *Matricariae flos* (Kamillenblüten), inkl. Berichtigung. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. *Bundesanzeiger*. 1984;228. 1990;50.
24. Kommission E. Monographie *Equiseti herba* (Schachtelhalmkraut). Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. *Bundesanzeiger*. 1986;173.
25. Kommission E. Monographie *Althaeae radix* (Eibischwurzel). Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. *Bundesanzeiger*. 1989;43.
26. Kommission E. Monographie *Achillea millefolium* (Schafgarbe). Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. *Bundesanzeiger*. 1990;22.
27. Kommission E. Monographie *Juglandis folium* (Walnußblätter). Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. *Bundesanzeiger*. 1990;101.
28. Kommission E. Monographie *Quercus cortex* (Eichenrinde). Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. *Bundesanzeiger*. 1990;22.
29. Kommission E. Monographie *Taraxi herba* (Löwenzahnkraut). Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. *Bundesanzeiger*. 1992;162.
30. Popovich V.I. Acute nasopharyngitis associated with herpesvirus infection. *Paediatrics. Eastern Europe*. 2017;4:656–669.
31. Popovich V.I., Koshel I.V., Malofichuk A.N. A randomized, open-label, multicenter, comparative study of therapeutic efficacy, safety and tolerability of BNO 1030 extract, containing *Althea* root, *Cammomile* flowers, *horsetail* herb, *walnut* leaves, *yarrow* herb, *oak* bark, *dandelion* herb in the treatment of acute non-bacterial tonsillitis in children aged 6 to 18 years. *American Journal of Otolaryngology*. 2018;40:265–273. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2018.10.012>.
32. Goodacre S., Thomas B., Lee E., Sutton L., Loban A., Waterhouse S. Characterisation of 22445 patients attending UK emergency departments with suspected COVID-19 infection: Observational cohort study. *PLoS One*. 2020;15(11):e0240206. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240206>.
33. Altonen B.L., Arreglado T.M., Leroux O., Murray-Ramcharan M., Engdahl R. Characteristics, comorbidities and survival analysis of young adults hospitalized with COVID-19 in New York City. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243343. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243343>.
34. Lakbar I., Luque-Paz D., Mege J.-L., Einav S., Leone M. COVID-19 gender susceptibility and outcomes: A systematic review. *PLoS One*. 2020;15(11):e0241827. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241827>.
35. RMCullough A., Pollack A.J., Hansen M.P., Glasziou P.P., Looke D.F.M., Britt H.C., Del Mar C.B. Antibiotics for acute respiratory infections in general practice: comparison of prescribing rates with guideline recommendations. *Med JAust*. 2017;207(2):65–69. <https://doi.org/10.5694/mja16.01042>.
36. World Health Organization (WHO). Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters?fbclid=IwAR094DVyzt9WrpWnKn1K5jZB5y8nGtMEmsG4hi0q2EckU0lc6Y2gYA7X1oU>.
37. Berger T. Verträglichkeit und Wirksamkeit eines pflanzlichen Kombinationspräparats. *MMW-Fortschr Med II*. 2008;150:85–90.
38. Lee B.Y., Bartsch S.M., Ferguson M.C., Wedlock P.T., O'Shea K.J., Siegmund S.S. The value of decreasing the duration of the infectious period of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *PLoS Comput Biol*. 2021;17(11):e1008470. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008470>.