

Новые возможности направленной противовирусной терапии COVID-19: результаты многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата Арепливир

Балыкова Л.А.¹, Грановская М.В.², Заславская К.Я.³, Симакина Е.Н.⁴, Агафьина А.С.⁵,
Иванова А.Ю.^{6,7}, Колонтарев К.Б.^{8,9}, Пушкарь Д.Ю.^{8,9}

- ¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», 430005, г. Саранск, Российская Федерация
- ² Институт системной биологии Университетского колледжа Дублина, г. Дублин, Ирландия
- ³ Общество с ограниченной ответственностью «Промомед ДМ», 129090, г. Москва, Российская Федерация
- ⁴ Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Смоленская клиническая больница № 1», 214006, г. Смоленск, Российская Федерация
- ⁵ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Государственная больница № 40 Курортного района», 197706, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 390026, г. Рязань, Российская Федерация
- ⁷ Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Областная клиническая больница», 390039, г. Рязань, Российская Федерация
- ⁸ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, г. Москва, Российская Федерация
- ⁹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.И. Спасокукоцкого» Департамента здравоохранения города Москвы, 127206, г. Москва, Российская Федерация

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность применения препарата фавипиравир (Арепливир) у больных COVID-19 по сравнению с рекомендованной стандартной терапией.

Материал и методы. В исследование были рандомизированы 200 мужчин и женщин в возрасте от 18 до 80 лет с COVID-19. Основную группу составили пациенты, получавшие лечение препаратом фавипиравир, в группе сравнения пациентам назначали этиотропную терапию в соответствии с актуальной версией Временных методических рекомендаций Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Эффективность и безопасность терапии определяли на основании оценки клинического улучшения по Категориальной шкале клинического улучшения Всемирной организации здравоохранения, клинико-лабораторных данных, результатов компьютерной томогра-

Ключевые слова:
коронавирус,
COVID-19,
фавипиравир,
Арепливир

фии (КТ) органов грудной клетки и показателей элиминации вируса SARS-CoV-2. Также оценивали частоту и характер нежелательных явлений, потребность в применении инвазивной и неинвазивной кислородной поддержки и частоту наступления смертельных случаев.

Результаты. Проведенный сравнительный анализ продемонстрировал значимые преимущества терапии фавипиравиром по сравнению со стандартной терапией в отношении скорости улучшения клинического статуса (в среднем на 4 дня), сроков выздоровления и доли выздоровевших на 10-й день терапии (отсутствие клинических признаков заболевания в основной и контрольной группах наблюдалось у 44 и 10% пациентов соответственно), частоты достижения элиминации вируса на 10-й день терапии (98 и 80% в основной и контрольной группах соответственно) ($p=0,00003$). Терапия фавипиравиром сопровождалась значимым улучшением состояния легких по данным КТ, улучшением лабораторных показателей и нормализацией уровня сатурации. Терапия фавипиравиром характеризовалась благоприятным профилем безопасности. В основной группе не зарегистрировано отягощения течения заболевания, серьезных нежелательных явлений, связанных с приемом препарата.

Заключение. Применение фавипиравира для лечения инфекции, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, позволяет сократить период до наступления клинического улучшения в среднем на 4 дня по сравнению со стандартной терапией, достичь улучшения состояния легких по данным КТ и элиминации вируса более чем у 90% пациентов, что способствует ускорению выздоровления. Терапия фавипиравиром характеризуется благоприятным профилем безопасности и хорошей переносимостью. Общая частота нежелательных явлений в группе, получавшей фавипиравир, сопоставима с показателями на фоне стандартной терапии. Выбранная схема терапии может считаться клинически обоснованной, курс терапии является необходимым и достаточным для достижения требуемой эффективности терапии. Своевременное начало терапии фавипиравиром (Арепливир) способствует улучшению прогноза заболевания и снижению глобального социально-экономического бремени текущей пандемии.

Финансирование. Исследование проводилось по инициативе компании Промомед РУС. Спонсор не оказывал влияния на анализ и интерпретацию результатов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Написание текста – Балькова Л.А., Пушкарь Д.Ю.; участие в разработке дизайна исследования и контроль за его проведением – Заславская К.Я.; главные исследователи центров – Балькова Л.А., Симакина Е.Н., Агафьина А.С., Иванова А.Ю., Колонтарев К.Б., Пушкарь Д.Ю.; участие в разработке препарата Арепливир, подбор и анализ материалов для статьи – Грановская М.В.; редактирование – Балькова Л.А., Заславская К.Я., Пушкарь Д.Ю.

Для цитирования: Балькова Л.А., Грановская М.В., Заславская К.Я., Симакина Е.Н., Агафьина А.С., Иванова А.Ю., Колонтарев К.Б., Пушкарь Д.Ю. Новые возможности направленной противовирусной терапии COVID-19: результаты многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата Арепливир // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 3. С. 16–29. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-16-29>

Статья поступила в редакцию 17.08.2020. **Принята в печать** 02.09.2020.

New possibilities for targeted antiviral therapy for COVID-19. Results of a multicenter clinical study of the efficacy and safety of using the drug Areplivir

Balykova L.A.¹, Granovskaya M.V.², Zaslavskaya K.Ya.³, Simakina E.N.⁴, Agafina A.S.⁵, Ivanova A.Yu.^{6,7}, Kolontarev K.B.^{8,9}, Pushkar D.Yu.^{8,9}

¹ Ogarev Mordovia State University, 430005, Saransk, Russian Federation

² Institute of System Biology of University College of Dublin, Ireland

³ The limited liability company "Promomed DM", 129090, Moscow, Russian Federation

⁴ Smolensk Clinical Hospital No. 1, 214006, Smolensk, Russian Federation

⁵ City Hospital No. 40 of Kurortny District, 197706, Saint Petersburg, Russian Federation

⁶ I.P. Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 390026, Ryazan, Russian Federation

⁷ Regional Clinical Hospital, 390039, Ryazan, Russian Federation

⁸ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 127473, Moscow, Russian Federation

⁹ City Clinical Hospital named after S.I. Spasokukotsky, 127206, Moscow, Russian Federation

The article presents the results of a clinical study of the efficacy and safety of etiotropic therapy in patients hospitalized with a new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus.

The aim – to study the efficacy and safety of favipiravir (Areplivir) in patients with novel coronavirus infection (COVID-19) in comparison with the recommended standard therapy.

Material and methods. 200 men and women with COVID-19 between the ages of 18 and 80 were randomized in the study. The main group consisted of patients receiving treatment with favipiravir, in the comparison group, patients were prescribed etiotropic therapy in accordance with the current version of the Temporary guidelines of the Ministry of Health of Russia "Prevention, diagnosis and treatment of coronavirus infection (COVID-19)". The efficacy and safety of therapy was determined based on the assessment of clinical improvement according to the WHO Categorical Scale of Clinical Improvement, clinical and laboratory data, the results of CT scan of the chest organs and the clearance of the SARS-CoV-2 virus. The frequency and nature of the occurrence of adverse events, the need for invasive and non-invasive oxygen support, and the frequency of deaths were also evaluated.

Results. The performed comparative analysis demonstrated a significant advantage of favipiravir therapy compared with standard therapy in terms of the rate of improvement in clinical status (on average by 4 days), the speed and frequency of recovery on the 10th day of therapy (no clinical signs of the disease in the study and control groups were observed in 44 and 10% of patients, respectively), the frequency of achieving the viral clearance on the 10th day of therapy (98 and 80% in the study and control groups, respectively) ($p=0.00003$). Favipiravir therapy was accompanied by a significant improvement in lung condition according to CT data, improved laboratory parameters and normalization of oxygen saturation levels. Favipiravir therapy was characterized by a favorable safety profile. In the main group, no aggravation of the course of the disease or serious adverse events related to the drug were recorded.

Conclusions. The use of favipiravir for the treatment of infection caused by the SARS-CoV-2 can shorten the period before the onset of clinical improvement by an average of 4 days compared with standard therapy, improve the lung condition according to CT and the viral clearance in more than 90% patients, which contributes to a faster recovery. Favipiravir therapy is characterized by a favorable safety profile and good tolerability. The overall incidence of adverse events in the favipiravir group was comparable to that observed with standard therapy. The selected therapy regimen can be considered clinically justified, the course of therapy is necessary and sufficient to achieve the required therapy efficacy. Timely initiation of therapy with favipiravir (Areplivir) improves the prognosis of the disease and reduces the global socio-economic burden of the current pandemic.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interest.

Funding. The research was carried out at the initiative of the Promomed RUS company. The sponsor had no influence on the analysis and interpretation of the results.

Contribution: writing text – Balykova L.A., Pushkar D.Yu.; participation in the development of research and control over its conduct – Zaslavskaya K.Ya.; principal investigators responsible for recruitment of patients, study treatment, and data collection in compliance with the protocol – Balykova L.A., Simakina E.N., Agafina A.S., Ivanova A.Yu., Kolontarev K.B., Pushkar D.Yu.; participation in the development of Areplivir, chose and analysis of materials for the article – Granovskaya M.V.; editing – Balykova L.A., Zaslavskaya K.Ya., Pushkar D.Yu.

For citation: Balykova L.A., Granovskaya M.V., Zaslavskaya K.Ya., Simakina E.N., Agafina A.S., Ivanova A.Yu., Kolontarev K.B., Pushkar D.Yu. New possibilities for targeted antiviral therapy for COVID-19. Results of a multicenter clinical study of the efficacy and safety of using the drug Areplivir. *Infectzionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2020; 9 (3): 16–29. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-16-29> (in Russian)

Received 17.08.2020. **Accepted** 02.09.2020.

Keywords:
coronavirus,
SARS-CoV-2,
COVID-19,
favipiravir,
Areplivir

Вспышки инфекций, обусловленных новыми смертельно опасными вирусами, происходящие в последние десятилетия, заставили задуматься о том, что даже в XXI в. существует глобальная уязвимость человечества к возникающим болезням, причем некоторые могут иметь пандемический характер и нести выраженное социально-экономическое бремя. Существующие подходы в борьбе с вирусными возбудителями, включающие вакцины и ряд противовирусных препаратов, зачастую оказываются неэффективными в связи с высоким уровнем изменчивости вирусного генома и повышением резистентности к методам терапии. Дополнительную угрозу представляет собой перспектива появления новых, неизвестных видов вирусов, для которых разработка

специфического лечения не будет успевать за распространением вызываемых ими заболеваний. D. Carrol и соавт. было показано, что в настоящее время известно 111 семейств вирусов, из них 25 могут инфицировать человека и привести к развитию опасных эпидемий [1]. Одними из лидеров по заболеваемости и смертности по всему миру являются РНК-вирусы, к которым, в частности, относятся коронавирусы. В 2002 г. угрозу представлял тяжелый острый респираторный синдром (SARS), а начиная с 2012 г. во многих азиатских странах наблюдали вспышки ближневосточного респираторного синдрома (MERS), вызванные коронавирусами. Только в январе 2020 г. это заболевание было выявлено у 2500 человек [2], примерно 35% случаев закончилось летальным

исходом [3], однако до сих пор нет однозначно эффективного метода лечения или вакцины против коронавирусной инфекции.

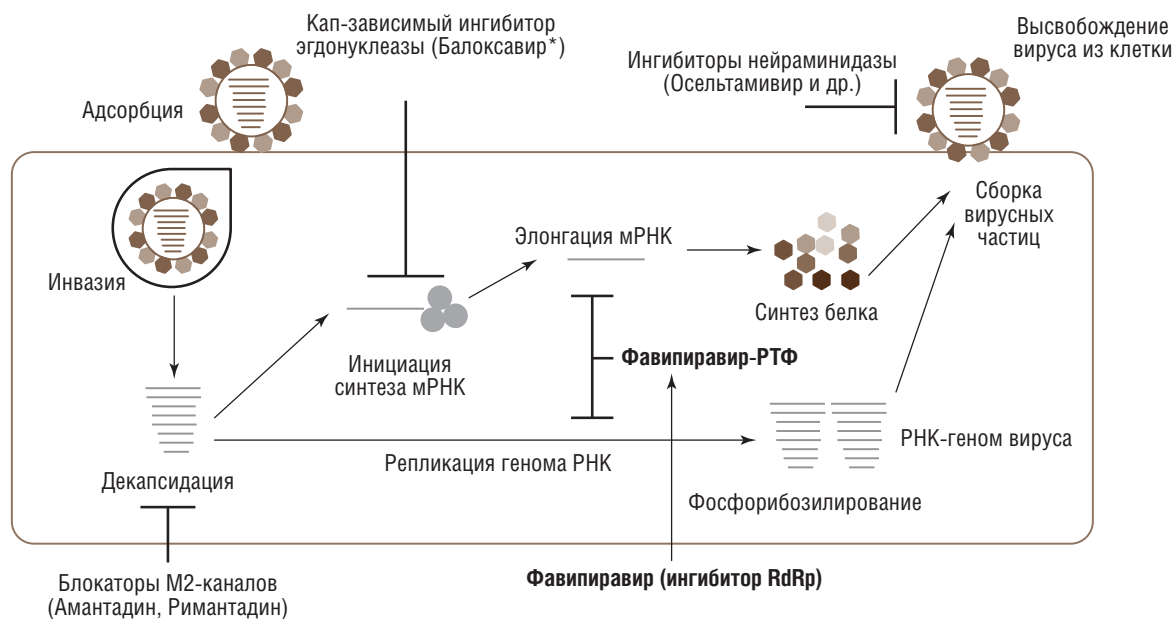
Человечество столкнулось с пандемией новой корона-вирусной инфекции, вызывающей заболевание, названное COVID-19 [4]. Согласно последним опубликованным дан-ным на 16.08.2020, в 216 странах мира было зарегистрировано 21 680 015 случаев этого заболевания и 770 087 смертельных исходов [5]. На территории РФ на 16.08.2020 зарегистрировано 922 853 подтвержденных случая инфицирования SARS-CoV-2, из них 15 685 случаев с леталь-ным исходом [5]. Новый коронавирус SARS-CoV-2 пред-ставляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус и относится к семейству *Coronaviridae* линии Beta-CoV B. Вирус отнесен ко II группе патогенности, как и некото-рые другие представители этого семейства (SARS-CoV, MERS-CoV) [6]. В настоящее время сведения об эпидемио-логии, клинических особенностях, профилактике и лечении COVID-19 ограничены.

Известно, что наиболее распространенное клиническое проявление нового варианта коронавирусной инфекции – двусторонняя пневмония, у 3–4% пациентов зарегистриро-вано развитие острого респираторного дистресс-синдрома.

На сегодняшний день лечение пациентов с COVID-19 заключается в применении этиотропной, поддерживаю-щей патогенетической и симптоматической терапии [6]. Анализ данных литературы по клиническому опыту веде-ния пациентов с атипичной пневмонией, ассоциированной с коронавирусами SARS-CoV и MERS-CoV, позволяет выде-лить несколько этиотропных препаратов, которые реко-мендовано использовать в комбинации. К ним относятся хлорохин, гидроксихлорохин, лопинавир + ритонавир, ази-тромицин (в комбинации с гидроксихлорохином), препараты интерферонов.

К препаратам этиотропной терапии относится и фа-випиравир. Фавипиравир (6-флуоро-3-гидрокси-2-пиазин-карбоксамид) – это синтетический противовирусный лекар-ственный препарат, селективный ингибитор РНК-поли-меразы, активный в отношении широкого спектра РНК-содержащих вирусов [7, 8]. Эффективность фавипиравира показана в большом количестве испытаний на животных и клинических исследований, включающих штаммы вируса гриппа (в том числе наиболее опасный пандемический штамм H1N1, высокопатогенные вирусы гриппа птиц H5N1, H7N9, устойчивые к воздействию других противовирус-ных средств), филловирусы, буньявирусы (включая острую лихорадку с тромбоцитопеническим синдромом), аренави-русы, норовирусы, флавивирусы, альфавирусы, гантавирусы и другие РНК-вирусы, а также возбудители, для которых не определено эффективных методов лечения, в частности возбудитель лихорадки Эбола [9–15].

Фавипиравир представляет собой пролекарство, кото-рое метаболизируется до рибофуранозил-5'-трифосфата (фавипиравир-РТФ) [16, 17]. Активная форма фавипира-вира селективно взаимодействует с РНК-зависимой РНК-полимеразой (RdRp) вируса и действует в двух направле-ниях. С одной стороны, фавипиравир-РТФ может включаться в растущую цепь вирусной РНК или связываться с сохранен-ными доменами полимеразы, что предотвращает реплика-цию вирусной РНК. Этот комплекс РНК-фавипиравир-РТФ-(-RdRp) не восстанавливается корректирующим ферментом и утилизируется как ненужная РНК, что ведет к исчезно-ванию вирусного генома и снижению передачи инфекции. С другой стороны, включение фавипиравира-РТФ в репли-цирующуюся РНК вируса приводит к летальному мутагенезу из-за неоднозначного спаривания оснований или обрыва цепи, что ускоряет время достижения элиминации вируса и выздоровление в целом (рис. 1).



* Не зарегистрирован в Российской Федерации.

Рис. 1. Механизм действия противовирусных средств (адаптировано по [18])

Таким образом, среди существующих противовирусных препаратов только фавипиравир направленно действует на процессы жизнедеятельности вируса в организме, что объясняет универсальность возможностей его применения при лечении различных заболеваний, вызываемых РНК-вирусами.

Анализ безопасности применения фавипиравира показал, что препарат не воздействует на человеческую ДНК-полимеразу α , β , и γ в концентрации до 100 мг/мл, и это говорит о высоком потенциале эффективности и высокой безопасности препарата [16].

В связи с полученными в экспериментах на животных данными о негативном влиянии на плод фавипиравир противопоказан беременным и кормящим женщинам. Перед применением препарата необходимо получить отрицательный тест на беременность и пользоваться надежными контрацептивными средствами весь период приема препарата [19, 20]. Однако стоит отметить, что подобные противопоказания характерны для многих лекарственных средств, в том числе противовирусных (>300 противовирусных препаратов относятся к категориям C, D и X по классификации Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, FDA). А в свете текущей пандемии новой коронавирусной инфекции стоит отметить, что широко применяемый противомаларийный препарат хлорохин также оказывает доказанное действие на плод (обладает ретино-, ото- и нейротоксичностью), что ограничивает его прием у рассматриваемой категории женщин [21, 22].

В клинических исследованиях показано, что фавипиравир обладает предсказуемым и сопоставимым с другими широко применяемыми противовирусными препаратами профилем безопасности, причем с учетом особенностей метаболизма препарата и короткого курса это касается в том числе вопросов кардиобезопасности [23–25].

Учитывая доказанную широкую противовирусную активность и хорошую переносимость фавипиравира, препарат применяли в случаях, когда другие средства были неэффективны либо недостаточно эффективны, что послужило основанием для проведения дальнейших исследований эффективности фавипиравира при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Положительные результаты были получены как в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, так и в клинических исследованиях с участием пациентов с COVID-19 различной степени тяжести [26–28]. В Российской Федерации зарегистрирован препарат Арепливив (фавипиравир в таблетированной форме по 200 мг), регистрационное удостоверение ЛП 006288-230620 [29].

Цель настоящей работы – оценка эффективности и безопасности препарата Арепливив в сравнении со стандартной схемой терапии у пациентов, госпитализированных с COVID-19, в рамках клинического исследования «Открытое рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Арепливив, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ООО «Промомед РУС», Россия), у пациентов, госпитализированных с COVID-19».

Материал и методы

«Открытое рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Арепливив, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, у пациентов, госпитализированных с COVID-19» было разрешено Минздравом России, одобрено Советом по этике Минздрава России, а также независимыми этическими комитетами всех клинических центров, принимавших участие в исследовании. Исследование проведено в соответствии с принципами надлежащей клинической практики с мая 2020 г. в 5 городах РФ (Москва, Саранск, Смоленск, Санкт-Петербург, Рязань) на базе лечебных учреждений, занимающихся лечением пациентов с новой коронавирусной инфекцией (ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого» ДЗМ, ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», ОГБУЗ «КБ № 1», СПб ГБУЗ «Городская больница № 40», ГБУ РО «Областная клиническая больница»). В исследование были включены 206 пациентов, мужчин и женщин в возрасте от 18 до 80 лет включительно, госпитализированных с диагнозом «коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2 (подтвержденная), среднетяжелая форма», и после подписания формы информированного согласия рандомизированные в основную и контрольную группы. Диагноз «коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2 (подтвержденная), среднетяжелая форма» устанавливали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в соответствии с Временными методическими рекомендациями (ВМР) Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (версии 6 и 7). Среднетяжелую форму определяли по следующим параметрам: лихорадка выше 38 °С, частота дыхательных движений более 22/мин, одышка при физических нагрузках, пневмония [подтвержденная с помощью компьютерной томографии легких (КТ)], SpO₂ <95%, С-реактивный белок (СРБ) сыворотки крови >10 мг/л. Для женщин детородного возраста обязательным критерием включения в исследования являлся отрицательный тест на беременность. Пациенты были предупреждены о необходимости использования надежных контрацептивных средств на протяжении всего исследования и в течение 1 мес для женщин и 3 мес для мужчин после его окончания.

Рандомизацию проводили посредством системы IWRS (Interactive web randomization system), встроенной в электронную индивидуальную регистрационную карту пациента.

Госпитализацию должны были проводить не более чем за 48 ч до начала приема исследуемой терапии. В исследовании не могли принимать участие пациенты со следующими состояниями: повышенная чувствительность к фавипираву и/или другим компонентам исследуемого препарата, потребность в применении препаратов из списка запрещенной терапии, потребность в проведении лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии, нарушение функции печени [АСТ и/или АЛТ ≥ 2 значениям верхней границы нормы (ВГН) и/или общий билирубин $\geq 1,5$ ВГН] на момент скрининга, нарушение функции почек (клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Кокрофта–Голта <45 мл/мин) на момент скрининга, хроническая сердечная недостаточность

III–IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), синдром мальабсорбции или другое клинически значимое заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которое могло повлиять на всасывание исследуемого препарата (не поддающаяся коррекции рвота, диарея, язвенный колит и др.); беременные или кормящие женщины, а также планирующие беременность.

В группу исследуемого препарата были включены 53 (50,96%) мужчины и 51 (49,04%) женщина, в группу стандартной терапии – 47 (49,02%) мужчин и 55 (50,98%) женщин. 6 человек впоследствии были исключены из исследования в связи с отрицательными результатами теста на наличие РНК SARS-CoV-2 на этапе скрининга. Средний возраст пациентов составил $49,68 \pm 13,09$ года (от 20 до 80 лет), масса тела – $79,83 \pm 13,24$ кг (от 53 до 140 кг), рост – $171,41 \pm 7,75$ см (от 154 до 194 см). У 101 (49,03%) пациента, включенного в исследование, выявлены сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия ($n=57$), другие сердечно-сосудистые заболевания, включая ишемический инсульт и инфаркт в анамнезе ($n=12$), сахарный диабет 2-го типа ($n=18$), заболевания ЖКТ ($n=15$), хронические заболевания легких, включая астму и легочный саркоидоз ($n=10$), и др. Таким образом, в исследование были включены и пациенты с высоким риском развития жизнеугрожающих состояний и ухудшения прогноза. У 32,7% пациентов основной группы и 47,1% пациентов контрольной группы выявлены отклонения от нормы по электрокардиографии (ЭКГ). Все отклонения являлись клинически незначимыми и были связаны с сопутствующими заболеваниями. На момент начала исследования 18 пациентам из основной группы и 19 пациентам из контрольной группы требовалась оксигенация с помощью маски или назальной канюли. В результате сравнительного анализа демографических, антропометрических, лабораторных и клинических исходных показателей не обнаружено достоверных межгрупповых различий.

Пациенты основной группы принимали препарат Арепливи́р (фавипиравир 200 мг) по схеме: в 1-й день терапии – 1600 мг (8 таблеток) 2 раза в сутки; 2–14 дни терапии – 600 мг (3 таблетки) 2 раза в сутки. Исследуемый препарат необходимо принимать каждые 12 ч. Период наблюдения длился до 21 дня или до выписки из стационара, если она происходила ранее. Пациенты контрольной группы получали терапию в соответствии с рекомендованными схемами лечения, представленными во ВМР Минздрава России по профилак-

тике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) по назначению врача-исследователя и с учетом наличия препаратов в центре. Преимущественно в ходе исследования пациенты получали стандартную терапию по схеме гидроксихлорохин + азитромицин ($n=87$); в качестве альтернативных схем лечения также были отмечены гидроксихлорохин ($n=8$), лопинавир+ритонавир ($n=3$), включая комбинацию с гидроксихлорохином, а также азитромицин ($n=2$). Выбор дозы, режима и способа введения исследуемого препарата, длительности терапии был основан на данных использования зарегистрированных в мире препаратов фавипиравира [24], а также на результатах клинических исследований по изучению их эффективности и безопасности [21, 22, 24, 25].

Эффективность терапии оценивали по клинической картине (времени до клинического улучшения – уменьшению на 1 категорию оценки по Категориальной шкале клинического улучшения Всемирной организации здравоохранения, представленной в табл. 1, и числу пациентов, достигших улучшения на 2 категории), по времени до достижения элиминации вируса и данным КТ легких. Элиминацию вируса считали достигнутой при отсутствии РНК вируса SARS-CoV-2, по результатам исследования методом ПЦР, в 2 мазках из ротоглотки, взятых с интервалом не менее 24 ч. Степень поражения легких оценивали в соответствии с ВМР Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции с использованием шкалы, представленной в табл. 2.

Для определения особенностей течения инфекции и безопасности назначенной терапии у всех пациентов на регулярной основе собирали информацию о жалобах и симптоматике, измеряли жизненно важные показатели (температуру тела, уровень сатурации, артериальное давление и пульс), проводили клинико-лабораторные исследования (клинический и биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи), выполняли ЭКГ-контроль. ЭКГ-диагностику и клинико-лабораторное обследование проводили на скрининге, затем на 5-е и 15-е сутки наблюдения. Кроме того, оценивали частоту и тяжесть нежелательных явлений (НЯ) и серьезных НЯ (СНЯ), а также частоту любых НЯ, которые привели к отмене изучаемых препаратов, частоту существенных изменений показателей жизненно важных функций и клинико-лабораторных показателей, потребность в применении неинвазивной кислородной поддержки или ИВЛ, а также частоту смертельных исходов.

Таблица 1. Категориальная шкала определения клинического состояния пациентов [30]

Состояние пациента	Описание	Категория	
Неинфицированный	Отсутствуют клинические и вирусологические признаки инфекции	0	
Амбулаторный	Отсутствуют ограничения жизнедеятельности	1	
	Ограничения жизнедеятельности	2	
Госпитализированный:	Кислородная терапия отсутствует	3	
	- с легким течением заболевания	Оксигенация с помощью маски или назальной канюли	4
	- с тяжелым течением заболевания	Неинвазивная вентиляция или высокопоточная оксигенация	5
		Интубация или механическая вентиляция	6
	Вентиляция + дополнительная поддержка органов – вазопрессоры, заместительная почечная терапия, экстракорпоральная мембранная оксигенация	7	
Умерший	Смерть	8	

Таблица 2. Эмпирическая визуальная шкала оценки степени поражения легких [6]

Описание	Значение
Отсутствие характерных проявлений	КТ-0
Минимальный объем/распространенность <25% объема легких	КТ-1
Средний объем/распространенность 25–30% объема легких	КТ-2
Значительный объем/распространенность 50–75% объема легких	КТ-3
Критический объем/распространенность >75% объема легких	КТ-4

Пациенты могли получать сопутствующую терапию, включая жаропонижающие, антикоагулянты (перорально или парентерально) и симптоматическое лечение.

В соответствии с протоколом исследования безопасность проводимой терапии оценивали по общему количеству НЯ, стратифицированных по тяжести и частоте, а также по частоте СНЯ, связанных с применением исследуемого препарата/стандартной терапии. Причинно-следственную связь оценивали в соответствии с классификацией, представленной в табл. 3.

Статистическая обработка данных проведена с использованием сертифицированного статистического программного обеспечения с валидированными алгоритмами для выполнения статистических анализов и надлежащего документального оформления (StatSoft Statistica 10.0, IBM SPSS Statistics 22). Непрерывные (количественные) данные представлены с помощью количества наблюдений, среднего арифметического, 95% доверительного интервала (ДИ) для среднего, стандартного (среднеквадратического) отклонения, медианы, межквартильного размаха (25-го и 75-го перцентиля), минимума и максимума. Порядковые, категориальные и качественные данные представлены в виде абсолютных частот (количества наблюдений), относительных величин и 95% ДИ. Проверку на нормальность распределения проводили одним

из общепринятых методов (критерии Шапиро–Уилка, Колмогорова–Смирнова). В случае негауссова распределения для сравнения показателей эффективности и безопасности использовали непараметрические методы оценки.

Одним из первичных параметров эффективности являлось время (в днях) до улучшения клинического статуса пациента по Категориальной порядковой шкале клинического улучшения. Для сравнения между группами по основному показателю эффективности использовали *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок. Следующим первичным параметром эффективности являлась доля пациентов, которые достигли улучшения клинического статуса по Категориальной порядковой шкале клинического улучшения на 2 порядка и более через 10 дней терапии. Для анализа данного параметра использовали межгрупповое сравнение долей при помощи двустороннего варианта точного теста Фишера (или двустороннего варианта критерия χ^2). 95% двусторонний ДИ для разницы в долях рассчитан по методу Ньюкомба–Вилсона. Доказательство гипотезы превосходства являлось установление между группой терапии препаратом Арепливир и группой стандартной терапии статистически значимой разницы по представленным параметрам эффективности. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Оценка эффективности терапии

В группе пациентов, получавших терапию исследуемым препаратом, улучшение состояния наступало быстрее, чем в группе пациентов, получавших стандартную терапию, в среднем на 4 дня (6–8 дней по сравнению с 7–12 днями соответственно, $p < 0,0001$). В соответствии с методами статистической обработки данные по этому показателю представлены в виде медианы, а число дней – как размах (верхний и нижний квартили). Более того, в результате сравнительного анализа было показано, что у пациентов, получавших терапию фавипиравиром (Арепливир), значи-

Таблица 3. Причинно-следственная связь нежелательных явлений (НЯ) с препаратом

Определенная	Клинические проявления НЯ, нарушения лабораторных показателей возникают в период применения препарата, не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов; проявления НЯ регрессируют после отмены препарата и возникают вновь при его повторном назначении
Вероятная	Клинические проявления НЯ, нарушения лабораторных показателей связаны по времени с применением препарата, вряд ли имеют отношение к сопутствующим заболеваниям или другим факторам, регрессируют после отмены препарата; ответная реакция на повторное назначение неизвестна
Возможная	Клинические проявления НЯ, изменения лабораторных показателей связаны по времени с применением препарата, но их можно объяснить наличием сопутствующих заболеваний или применением других лекарств и влиянием химических соединений; информация о реакции на отмену препарата неясна
Сомнительная	Клинические проявления НЯ, нарушения лабораторных показателей возникают при отсутствии четкой временной связи с применением препарата, присутствуют другие факторы (лекарства, заболевания, химические вещества), которые могут быть причиной их возникновения
Условная	Клинические проявления НЯ, нарушения лабораторных показателей, отнесенные к НЯ, трудно оценивать необходимы дополнительные данные для оценки, или же эти данные в настоящее время анализируются
Неклассифицируемая	Сообщения о подозреваемом НЯ нельзя оценить, так как недостаточно информации или она противоречива
Не связано	По мнению врача-исследователя, возникновение НЯ не связано с применением препарата

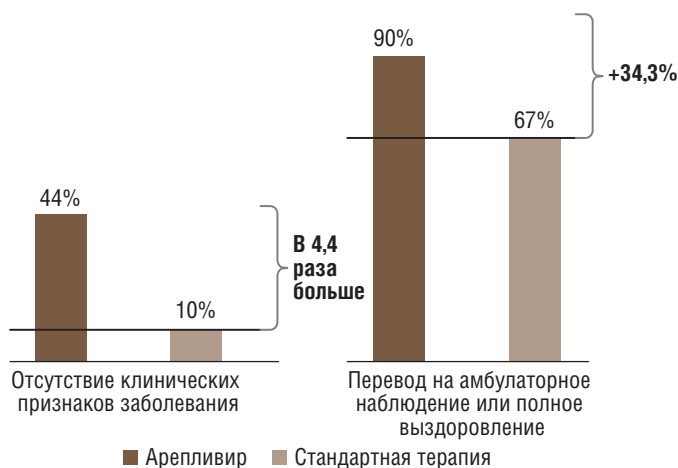


Рис. 2. Улучшение клинического статуса пациентов на фоне проводимой терапии

тельно чаще наблюдали существенное улучшение состояния (на 2 категории и более по Категориальной порядковой шкале клинического улучшения) на 10-й день терапии: 95% ДИ от -0,0004 до 0,2367 ($p=0,0252$). Детальный анализ состояния пациентов по Категориальной порядковой шкале на момент начала и окончания терапии показал, что в группе получавших фавипиравир на момент завершения терапии (10-й день приема препарата) исчезновение клинических признаков болезни наблюдали в 4,4 раза чаще, чем в контрольной (рис. 2). 90% пациентов основной группы в связи со значительным улучшением состояния были выписаны из стационара, в то время как в контрольной группе этот показатель составил 67% ($p<0,00001$).

Таким образом, гипотеза превосходства препарата Арепливир над стандартной схемой терапии была доказана по обеим первичным конечным точкам, установленным протоколом исследования. Ускорение клинического улучшения и сокращение времени до выписки из стационара свидетельствуют также о потенциальных фармакоэкономических преимуществах препарата Арепливир.

Эффективность этиотропной терапии в сравниваемых группах также оценивали по частоте случаев элиминации РНК вируса, по данным ПЦР, на 10-й день терапии. В группе фавипиравира доля пациентов с элиминацией COVID-19 составила 98%, в группе стандартной терапии – 80%, межгрупповые различия были значимыми ($p=0,00007$). Таким образом, элиминация вируса SARS-CoV-2 по данным ПЦР к 10-му дню терапии на 22,5% чаще наступала в группе пациентов, получавших исследуемый препарат, в сравнении с пациентами, получавшими стандартную терапию.

Следует отметить, что оценка времени элиминации вируса в отрыве от клинических показателей не может являться рациональной оценкой эффективности этиотропной терапии инфекции SARS-CoV-2, поскольку даже при отсутствии возбудителя в ротоглотке, может наблюдаться прогрессирование пневмонии и ухудшение общего состояния. В этом контексте интересно рассмотреть динамику не только клинического статуса, но и состояния легких по данным КТ, а также основных лабораторных показателей.



Рис. 3. Доля пациентов с температурой тела ниже 37,2 °С на 3-й день лечения

Терапия исследуемым препаратом позволила у большинства пациентов ($n=60$) добиться снижения температуры тела менее 37,2 °С уже на 3-й день лечения, что достоверно ($p=0,008$) отличалось от частоты и скорости снижения ее в группе стандартной терапии ($n=37$). На рис. 3 приведен удельный вес пациентов с температурой тела ниже 37,2 °С на 3-й день лечения.

Ускорение избавления от лихорадки и общее улучшение клинического статуса в основной группе способствуют повышению качества жизни пациента, что, безусловно, важно и для улучшения прогноза заболевания. Также ускорение нормализации температуры тела позволяет снизить потребность в приеме жаропонижающих средств, что, со своей стороны, способствует снижению риска возникновения НЯ со стороны печени и ЖКТ и позволяет уменьшить лекарственную нагрузку на организм в целом.

В соответствии с протоколом исследования оценивали степень поражения легких с использованием эмпирической визуальной шкалы оценки степени поражения легких по данным КТ. Динамика изменения степени поражения легких у пациентов на терапии представлена на рис. 4.

Уже к 10-му дню терапии в группе фавипиравира более чем у 60% пациентов определяли минимальную степень

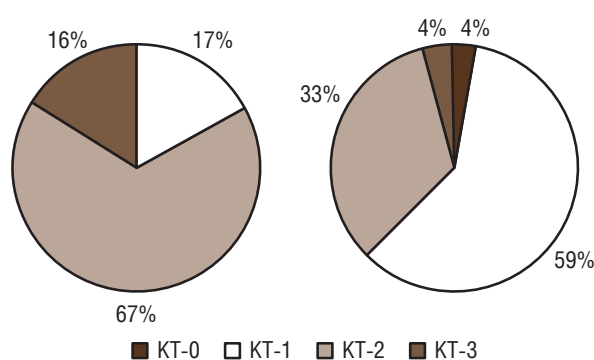


Рис. 4. Распределение пациентов по степени поражения легких в начале лечения и к 10-му дню терапии препаратом Арепливир

Таблица 4. Динамика некоторых биохимических параметров в основной и контрольной группах на фоне терапии ($p < 0,05$)

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	до лечения	через 10 дней терапии	до лечения	через 10 дней терапии
C-реактивный белок, мг/л	34,53±44,6	5,55±6,1	32,47±36,0	7,5±12,3
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	27,76±13,46	16,56±8,99	26,34±13,8	19,5±10,97

поражения легких, вплоть до отсутствия характерных проявлений заболевания. Необходимо отметить, что, помимо положительной динамики состояния легких, в основной группе наблюдали нормализацию уровня сатурации уже на 5-й день терапии ($SpO_2 > 96\%$), что позволило считать минимально возможным ухудшение прогноза и риск развития острого респираторного дистресс-синдрома. В группе стандартной терапии подобный уровень сатурации наблюдали только к 10-му дню терапии. При анализе биохимических показателей было обнаружено клинически значимое, вплоть до нормализации, снижение уровня таких маркеров воспаления, как скорость оседания эритроцитов и СРБ, причем в основной группе положительная динамика была более выражена (табл. 4).

Таким образом, выявленные статистически достоверные изменения клинических и лабораторных показателей улучшения течения болезни на фоне приема фавипиравира свидетельствуют в пользу его превосходства по эффективности по сравнению со стандартной терапией.

Безопасность терапии

Нежелательные явления были зарегистрированы с частотой 24,04 и 27,45% для основной и контрольной группы соответственно в анализе ИТТ. Среди наиболее частых НЯ в обеих группах можно отметить повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ; 17,3 и 18,6% для основной и контрольной группы соответственно), аспартатаминотрансферазы (АСТ; 12,5 и 12,7%), головокружение (0 и 2%) и сыпь (1 и 2%). Важно было контролировать уровень мочевой кислоты (гиперурикемия описана как побочное действие фавипиравира) и кардиотоксические эффекты на фоне применения исследуемого препарата, в частности его влияние на продолжительность интервала QT и риск развития жизнеугрожающих желудочковых тахикардий. Данный вопрос приобретает особую актуальность в плане лекарственных взаимодействий при применении фавипиравира пациентами с новой коронавирусной инфекцией, которые уже используют лекарственные средства, потенциально удлиняющие интервал QT. Стоит отметить, что показатели мочевой кислоты в данном исследовании оставались в пределах нормальных значений. В рандомизированном двойном слепом 4-групповом перекрестном с 4 периодами плацебо и с позитивным контролем (открытый моксифлоксацин) исследовании Kitagaki и соавт. (2015) [24] не обнаружили влияния фавипиравира на интервал QT и QT/QTc у здоровых японцев ($n=56$) мужского и женского пола, принимавших участие в исследовании, после однократного перорального введения фавипиравира в дозах 1200 и 2400 мг, моксифлоксацина в дозе 400 мг и плацебо. Интервалы QT после этих обработок измеряли в слепых условиях.

В данном исследовании авторы также не наблюдали негативного влияния на показатели жизненно важных функций. Не обнаружено значимых различий показателей артериального давления, частоты сердечных сокращений в начале и в конце терапии и при межгрупповом анализе, а также не отмечали связанных с приемом препарата отклонений от нормы показателей ЭКГ, в частности удлинения интервала QTc, что говорит об отсутствии аритмогенного эффекта при терапии фавипиравиром. Эти данные демонстрируют рациональность и целесообразность подобранной схемы приема исследуемого препарата, при которой суточная доза фавипиравира на 25% меньше, чем предложенная в клинических исследованиях других лекарственных средств, содержащих фавипиравир и зарегистрированных в Российской Федерации. При этом обозначенная схема приема согласуется с мировым опытом применения фавипиравира у больных коронавирусной инфекцией и является эффективной [30].

В основной группе 97,22% зарегистрированных НЯ были легкой степени тяжести. Случаев прекращения лечения из-за НЯ не отмечено. Причинно-следственная связь возникновения НЯ, по оценке врачей-исследователей, была не связана с проводимой терапией исследуемым препаратом в 14 (38,89%) из 36 случаев, возможно связана – в 12 (33,33%), вероятно связана – в 5 (13,89%), сомнительна – в 1 (2,77%) случае и неклассифицируема – в 4 (11,11%) случаях. Сравнительный анализ НЯ по частоте, тяжести, причинно-следственной связи с проводимой терапией и исходам не выявил межгрупповых различий, в том числе и по частоте развития СНЯ. Ни у одного пациента, принимавшего исследуемый препарат, не наблюдали ухудшение состояния, а также не было потребности в применении искусственной вентиляции легких, не зарегистрировано смертельных исходов и СНЯ, связанных с приемом указанного препарата.

Эти результаты согласуются с мировыми данными о терапии фавипиравиром пациентов с коронавирусной инфекцией. В частности, по результатам крупного обсервационного исследования по применению фавипиравира в реальной клинической практике у пациентов с COVID-19 разной степени тяжести ($n=2158$) [30], более чем у 60% пациентов с тяжелым течением заболевания (пациенты на ИВЛ до применения фавипиравира) на 7-й день терапии препаратом наблюдали клиническое улучшение, а для пациентов со среднетяжелым (пациенты, у которых до включения в исследование применяли неинвазивные методы кислородной поддержки) и легким течением этот показатель составил 84,5 и 87,8% соответственно. По статистике, у интубированных пациентов выживаемость составляет <20% [31]. Уровень смертности в течение 1 мес от начала терапии фавипиравиром в указанных выше группах [32] составил 5,1, 12,7, 31,7% для легкого, среднего и тяжелого течения соответственно, что позволяет предположить

АРЕПЛИВИР (ФАВИПИРАВИР)

- 1 обладает двойным механизмом действия: **препятствует репликации** вируса и **ускоряет его элиминацию до 3-х дней*** 1, 2, 6
- 2 обеспечивает **выраженное улучшение** клинического статуса и состояния легких по данным КТ более, чем у **90 % пациентов*** 2
- 3 демонстрирует благоприятный профиль безопасности*1, 2

ПРЕПАРАТ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ COVID-19



* - По данным применения фавипиравира в российских и международных клинических исследованиях.



ООО «ПРОМОМЕД ДМ» 129090, Россия,
Москва, Проспект Мира, д.13, стр. 1
Тел.: +7 (495) 640-25-28
e-mail: reception@promo-med.ru
www.promo-med.ru

Своевременное начало направленной противовирусной терапии АРЕПЛИВИРОМ у широкого круга пациентов с COVID-19 клинически и фармакоэкономически целесообразно для глобальной защиты населения в условиях пандемии.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения
Информационный материал № AP-03-08/2020

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ АРЕПЛИВИРОМ³

УСКОРЕННАЯ ЭЛИМИНАЦИЯ ВИРУСА

(по данным ПЦР)
у 98% пациентов



ПЕРЕВОД НА АМБУЛАТОРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ИЛИ ПОЛНОЕ ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ

у 90% пациентов



ДОСТИЖЕНИЕ СТЕПЕНИ КТ-1**/КТ-0**

у 60% пациентов



ФАВИПИРАВИР РЕКОМЕНДОВАН в качестве этиотропной терапии COVID-19 согласно Временным методическим рекомендациям МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»⁶

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

ФАВИПИРАВИР доказано не воздействует на человеческую ДНК вплоть до очень высоких концентраций (наблюдается воздействие на человеческую ДНК-полимеразу α , β и γ в концентрации до 100 мг/мл), что говорит о высоком потенциале эффективности и высокой безопасности препарата⁵.

Ни у одного пациента, принимавшего **АРЕПЛИВИР**, не наблюдалось ухудшения состояния, не было зарегистрировано потребности в применении НВЛ или ИВЛ, смертельных исходов и серьезных нежелательных явлений, связанных с приемом препарата³.

Терапия препаратом **АРЕПЛИВИР** характеризуется благоприятным предсказуемым профилем безопасности, сопоставимым, а в некоторых случаях, превосходящим таковой для стандартной терапии³.

КУРС И СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ АРЕПЛИВИРОМ

определены в соответствии с принципами рациональной фармакотерапии и, согласно результатам клинического исследования, являются необходимыми, но недостаточными для достижения необходимой клинической эффективности³

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: ЛЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)⁷

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, за 30 минут
до еды

РЕКОМЕНДУЕМЫЙ РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

для пациентов с массой тела < 75 кг по 1600 мг (8 таблеток) 2 раза в 1-й день терапии, далее по 600 мг (3 таблетки) 2 раза в день; для пациентов с массой тела \geq 75 кг по 1800 мг (9 таблеток) 2 раза в 1-й день терапии, далее по 800 мг (4 таблетки) 2 раза в день.



Общая продолжительность курса лечения составляет **10 дней** или до подтверждения элиминации вируса, если наступит ранее (два последовательных отрицательных результата ПЦР-исследования, полученных с интервалом не менее 24 часов).



Краткая инструкция по применению АРЕПЛИВИР®. Международное непатентованное или группировочное название: Фавипиравир. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: фавипиравир 200 мг. **Показания к применению:** Лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). **Способ применения и дозы:** Внутрь, за 30 мин до еды. Для пациентов с массой тела <75 кг по 1600 мг (8 таблеток) 2 раза в 1-й день терапии, далее по 600 мг (3 таблетки) 2 раза в день; для пациентов с массой тела \geq 75 кг по 1800 мг (9 таблеток) 2 раза в 1-й день терапии, далее по 800 мг (4 таблетки) 2 раза в день. Общая продолжительность курса лечения составляет 10 дней или до подтверждения элиминации вируса, если наступит ранее (два последовательных отрицательных результата ПЦР-исследования, полученных с интервалом не менее 24 часов). **Фармакодинамика*:** Фавипиравир ингибирует вирус SARS-CoV-2, вызывающий новую коронавирусную инфекцию (COVID-19). EC50 в клетках Vero E6 составляет 61,88 нМоль, что соответствует 9,72 мкг/мл. **Механизм действия:** Фавипиравир метаболизируется в клетках до рибозилтрифосфата фавипиравира (РТФ фавипиравира) и избирательно ингибирует РНК-зависимую РНК-полимеразу, участвующую в репликации вируса. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к фавипиравiru или любому компоненту препарата АРЕПЛИВИР. Печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд-Пью). Почечная недостаточность тяжелой и терминальной степени тяжести (СКФ <30 мл/мин). Беременность или планирование беременности. Период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет. Побочные действия*: гиперурикемия, гипертриглицеридемия, диарея, повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), нейтропения, лейкопения. Применение при беременности и в период грудного вскармливания*: **Препарат АРЕПЛИВИР противопоказан беременным, а также мужчинам и женщинам во время планирования беременности.** При назначении препарата АРЕПЛИВИР женщинам, способным к деторождению (в том числе в постменопаузе менее 2-х лет), необходимо подтвердить отрицательный результат теста на беременность до начала лечения. Повторный тест на беременность необходимо провести после окончания приема препарата. Необходимо использовать эффективные методы контрацепции (презерватив со спермицидом) во время приема препарата и после его окончания: в течение 1 месяца женщинам и в течение 3 месяцев мужчинам. При назначении препарата АРЕПЛИВИР кормящим женщинам необходимо прекратить грудное вскармливание на время приема препарата и в течение 7 дней после его окончания, так как основной метаболит фавипиравира попадает в грудное молоко. Условия хранения: При температуре не выше 25 °С во вторичной упаковке. Срок годности: 2 года. Регистрационный номер: ЛП-006288 от 17.09.2020. Условия отпуска: по рецепту. **Производитель:** АО «Биохимик», Россия, г. Саранск, ул. Васенко, 15А. Тел.: (8342) 38-03-68.

*Для получения более подробной информации следует обратиться к инструкции по медицинскому применению препарата.

** - КТ-1 - минимальная степень поражения легких, КТ-0 - отсутствие характерных проявлений заболевания. 1. Kimiyasu Shiraki, et al. Pharmacology & Therapeutics 209 (2020) 107512, <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107512>. 2. Cai, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study, Engineering (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.003>. 3. Клинико-статистический отчет о результатах клинического исследования: "Открытое рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата АРЕПЛИВИР, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) у пациентов, госпитализированных с COVID-19", август 2020 4. Victoria Pilkington et al. Journal of Virus Eradication 2020; 6: 45-51 5. Furuta, Y., et al. 2005. Mechanism of action of T-705 against influenza virus. Antimicrob. Agents Chemother. 49, 981-6. 6. Временные методические рекомендации МЗ РФ "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)" версия 8 от 03.09.2020 7. Инструкция по медицинскому применению препарата ЛП 006288

снижение потребности в ИВЛ и снижение летальных исходов при терапии препаратами, содержащими фавипиравир.

Таким образом, можно утверждать, что терапия препаратом Арепливир характеризуется благоприятным прогнозом безопасности, сопоставимым, а в некоторых случаях превосходящим таковой для рекомендуемой стандартной схемы терапии. Частота и характер НЯ, зарегистрированных в проводимом исследовании, совпадают с данными о применении фавипиравира, описанными в литературе. Предложенная схема приема применения фавипиравира у пациентов с новой коронавирусной инфекцией отвечает принципам рациональной фармакотерапии, т.е. является минимально необходимой, но достаточной для достижения желаемого терапевтического эффекта.

Заключение

Применение фавипиравира для лечения инфекции, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, позволило сократить период наступления клинического улучшения в среднем на 4 дня по сравнению со стандартной схемой терапии, достичь улучшения состояния легких по данным КТ и элиминации вируса более чем у 90% пациентов, что способствовало более быстрому выздоровлению.

Терапия фавипиравиром характеризовалась благоприятным профилем безопасности и хорошей переносимостью. Общая частота НЯ в группе, получавшей фавипиравир, была сопоставима с показателями на фоне приема стандартной терапии.

Терапия фавипиравиром позволила предотвратить прогрессирование заболевания до более тяжелой формы и развитие угрожающих жизни состояний.

Выбранная схема терапии может считаться клинически обоснованной, курс терапии является рациональным, минимально необходимым, но достаточным для достижения требуемой эффективности терапии.

Таким образом, полученные результаты убедительно доказывают преимущество назначения фавипиравира перед стандартной схемой терапии в лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Не только схема, но и время начала противовирусной терапии, а именно ранний контроль репликации вирусной РНК, имеют значение для улучшения прогноза заболевания.

С учетом важности упреждающего назначения эффективного лечения опасных респираторных вирусных заболеваний до развития полного симптомокомплекса жизнеугрожающих состояний (пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома, сепсиса, тромбозов и тробоземболии), высокой степени экономического ущерба, связанного с длительной потерей трудоспособности населения и высокой нагрузкой на лечебные учреждения в случае массовой госпитализации, доказанной эффективностью и безопасностью препарата Арепливир у пациентов с COVID-19, в том числе у пациентов с легким течением заболевания, можно говорить не только о клинической, но и о фармакоэкономической целесообразности своевременного начала терапии фавипиравиром у широкого круга пациентов без противопоказаний, включая амбулаторно-поликлиническую практику.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Балькова Лариса Александровна (Larisa A. Balykova) – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии, директор Медицинского института ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, Российская Федерация

E-mail: larisabalykova@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2290-0013>

Грановская Марина Викторовна (Marina V. Granovskaya) – кандидат биологических наук, присоединенный профессор Института системной биологии Университетского колледжа Дублина, Дублин, Ирландия; директор по науке компании «Дженгуро», Москва, Российская Федерация

E-mail: mgranovsk@gmail.com

Симакина Елена Николаевна (Elena N. Simakina) – заведующая инфекционным отделением № 1 ОГБУЗ Клиническая больница №1, Смоленск, ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет», Смоленск, Российская Федерация

E-mail: e.simakina@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5709-8913>

Агафьина Алина Сергеевна (Alina S. Agafina) – кандидат медицинских наук, заведующая отделом доклинических и клинических исследований СПб ГБУЗ «КБ № 40», Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: a.agafina@mail.ru

Иванова Анастасия Юрьевна (Anastasiya Y. Ivanova) – ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Российская Федерация

E-mail: Nastyia_doctor@list.ru

Колонтарев Константин Борисович (Konstantin B. Kolontarev) – доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, заведующий онкоурологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им С.И. Спасокукоцкого ДЗМ», Москва, Российская Федерация

E-mail: kb80@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4511-5998>

Заславская Кира Яковлевна (Kira Y. Zaslavskaya) – медицинский менеджер ООО «Промомед ДМ», Москва, Российская Федерация
E-mail: kiryonok@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7348-9412>

Пушкар Дмитрий Юрьевич (Dmitry Y. Pushkar) – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; врач-уролог ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ», Москва, Российская Федерация
E-mail: pushkardm@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6096-5723>

ЛИТЕРАТУРА

- Carroll D., Daszak P., Wolfe N.D., Gao G.F. et al. The Global Virome Project Expanded viral discovery can improve mitigation // *Science*. 2018. Vol. 359, N 6378. P. 872–874. DOI: 10.1126/science.aap7463
- MERS outbreaks. URL: <http://www.emro.who.int> [Электронный ресурс]. (дата обращения: 15.04.2020)
- Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). [Электронный ресурс]. URL: www.who.int (дата обращения: 15.04.2020)
- ВОЗ. Европейско-региональное бюро. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-s-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic>.
- URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>
- Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 7 от 03.06.2020. [Электронный ресурс]. URL: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf
- Shiraki K., Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol. Ther.* 2020. Vol. 209. 107512. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107512
- Furuta Y., Komeno T., Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase // *Proc. Jpn Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* 2017. Vol. 93, N 7. P. 449–463. DOI: <https://doi.org/10.2183/pjab.93.027>
- Yasukawa M. Clinical study of favipiravir for patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome. https://upload.umin.ac.jp/cgi-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000033194
- Delang L., Abdelnabi R., Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses // *Antiviral Res.* 2018. Vol. 153. P. 85–94.
- Rocha-Pereira J., Jochmans D., Dallmeier K., Leyssen P. et al. Favipiravir (T-705) inhibits in vitro norovirus replication // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012. Vol. 424. P. 777–780. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.07.034>
- Zmurko J., Marques R.E., Schols D., Verbeken E. et al. The viral polymerase inhibitor 7-deaza-2'-C-methyladenosine is a potent inhibitor of in vitro Zika virus replication and delays disease progression in a robust mouse infection model // *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004695>
- Delang L. et al. Mutations in the chikungunya virus non-structural proteins cause resistance to favipiravir (T-705), a broad-spectrum antiviral // *J. Antimicrob. Chemother.* 2014. Vol. 69. P. 2770–2784. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dku209>
- Safronetz D. et al. Antiviral efficacy of favipiravir against two prominent etiological agents of hantavirus pulmonary syndrome // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013. Vol. 57. P. 4673–4680.
- Sissoko D., Laouenan C., Folkesson E., M'Lebing A.B. et al. Experimental treatment with favipiravir for Ebola virus disease (the JIKI Trial): a historically controlled, single-arm proof-of-concept trial in Guinea *PLoS Med.* 2016. Vol. 13, N 3. P. e1001967.
- Furuta Y. et al. Mechanism of action of T-705 against influenza virus // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005. Vol. 49. P. 981–986.
- Naesens L. et al. Role of human hypoxanthine Guanine phosphoribosyltransferase in activation of the antiviral agent T-705 (favipiravir) // *Mol. Pharmacol.* 2013. Vol. 84. P. 615–629.
- Fang Q., Wang D. Advanced researches on the inhibition of influenza virus by Favipiravir and Baloxavir, *Biosafety and Health*. 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bsheal.2020.04.004>
- Avigan, Tablet 200 mg. Report on the Deliberation Results. 2014. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf>
- Nagata T., Lefor A.K., Hasegawa M., Ishii M. Favipiravir: a new medication for the Ebola virus disease pandemic. *Disaster Med Public Health Prep.* 2015; 9 (1): 79–81. DOI: 10.1017/dmp.2014.151
- Астахова А.В., Лепяхин В.К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности // *Безопасность лекарств и фармаконадзор*. 2009. 2. С. 2–22.
- Елисеева Е.В., Феоктистова Ю.В. Анализ фармакотерапии у беременных // *Безопасность лекарств и фармаконадзор*. 2009. № 2. С. 23–28.
- Pilkington V. et al. A review of the safety of favipiravir – a potential treatment in the COVID-19 pandemic? // *J. Virus Erad.* 2020. Vol. 6, N 2. P. 45–51.
- Kumagai Y., Murakawa Y., Hasunuma T., Aso M. et al. Lack of effect of favipiravir, a novel antiviral agent, on the QT interval in healthy Japanese adults // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2015. Vol. 53. P. 866–74. DOI: 10.5414/CP202388
- Zhao Y., Harmatz J.S., Epstein C.R. et al. Favipiravir inhibits acetaminophen sulfate formation but minimally affects systemic pharmacokinetics of acetaminophen // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2015. Vol. 80, N 5. P. 1076–1085. DOI: 10.1111/bcp.12644
- Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro // *Cell Research*. 2020. Vol. 30. P. 269–271. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
- Chen C. et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial // *medRxiv*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
- Cai Q. et al. Experimental treatment with Favipiravir for COVID-19: an open-label control study // *Engineering*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>
- www.Grls.rosminzdrav.ru
- COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis, Draft Feb-18-2020 [Электронный ресурс]. https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/COVID-19_Treatment_Trial_Design_Master_Protocol_synopsis_Final_18022020.pdf
- Реанимационный больной в условиях пандемии COVID-19. [Электронный ресурс]. URL: <https://cardioweb.ru/news/item/2201-reanimatsionnyj-bolnoj-v-usloviyakh-pandemii-covid-19>
- Favipiravir Observational Study Group, Preliminary Report of the Favipiravir Observational Study in Japan -2020/5/15. [Электронный ресурс]. URL: https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_en_200529.pdf (дата обращения: 16.08.2020)

REFERENCES

- Carroll D., Daszak P., Wolfe N.D., Gao G.F., et al. The Global Virome Project Expanded viral discovery can improve mitigation. *Science*. 2018; 359 (6378): 872–4. DOI: 10.1126/science.aap7463
- MERS outbreaks. Available from: <http://www.emro.who.int> (retrieved 15 April 2020)
- Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). www.who.int (Retrieved 15 April 2020)
- WHO. European regional bureau. <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic> (in Russian)

5. <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>
6. Temporary guidelines (TMR) of the Ministry of Health of the Russian Federation "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)", version 7 от 03.06.2020 (in Russian)
7. Shiraki K., Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther.* 2020; 209: 107512. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107512>
8. Furuta Y., Komeno T., Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2017; 93 (7): 449–63. DOI: <https://doi.org/10.2183/pjab.93.027>
9. Yasukawa M. Clinical study of favipiravir for patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome. 2016. In UMIN000022398 https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000033194
10. Delang L., Abdelnabi R., Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Res.* 2018; 153: 85–94.
11. Rocha-Pereira J., Jochmans D., Dallmeier K., Leyssen P., et al. Favipiravir (T-705) inhibits in vitro norovirus replication. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012; 424: 777–80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.07.034>
12. Zmurko J., Marques R.E., Schols D., Verbeken E., et al. The viral polymerase Inhibitor 7-deaza-2'-C-methyladenosine is a potent inhibitor of in vitro Zika virus replication and delays DISEASE progression in a robust mouse infection model. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004695>
13. Delang L., et al. Mutations in the chikungunya virus non-structural proteins cause resistance to favipiravir (T-705), a broad-spectrum antiviral. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69: 2770–84. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dku209>
14. Safronetz D., et al. Antiviral efficacy of favipiravir against two prominent etiological agents of hantavirus pulmonary syndrome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57: 4673–80.
15. Sissoko D., Laouenan C., Folkesson E., M'Lebing A.B., et al. Experimental treatment with Favipiravir for Ebola virus disease (the JIKI Trial): a historically controlled, single-arm proof-of-concept trial in Guinea. *PLoS Med.* 2016; 13 (3): e1001967.
16. Furuta Y., et al. Mechanism of action of T-705 against influenza virus. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49: 981–6.
17. Naesens L., et al. Role of human hypoxanthine Guanine phosphoribosyltransferase in activation of the antiviral agent T-705 (favipiravir). *Mol Pharmacol.* 2013; 84: 615–29.
18. Fang Q., Wang D. Advanced researches on the inhibition of influenza virus by Favipiravir and Baloxavir, *Biosafety and Health*, 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bsheal.2020.04.004>
19. Avigan, tablet 200 mg. Report on the Deliberation Results. 2014. [Electronic resource]. <https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf>
20. Nagata T., Lefor A.K., Hasegawa M., Ishii M. Favipiravir: a new medication for the Ebola virus disease pandemic. *Disaster Med Public Health Prep.* 2015; 9 (1): 79–81. DOI: 10.1017/dmp.2014.1
21. Astahova A.V., Lepahin V.K., Adverse reactions and safety controls. *Drug safety and pharmacovigilance.* 2009; (2): 2–22.
22. Eliseeva E.V., Feoktistova Ju.V. Analysis of pharmacotherapy in pregnant women. *Drug safety and pharmacovigilance.* 2, 2009, 23-28.
23. Pilkington V., et al. A review of the safety of favipiravir – a potential treatment in the COVID-19 pandemic? *J Virus Erad.* 2020; 6 (2): 45–51.
24. Kumagai Y., Murakawa Y., Hasunuma T., Aso M., et al. Lack of effect of favipiravir, a novel antiviral agent, on the QT interval in healthy Japanese adults. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2015; 53: 866–74. DOI: 10.5414/CP202388
25. Zhao Y., Harmatz J.S., Epstein C.R., et al. Favipiravir inhibits acetaminophen sulfate formation but minimally affects systemic pharmacokinetics of acetaminophen. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 80 (5): 1076–85. DOI: [10.1111/bcp.12644](https://doi.org/10.1111/bcp.12644)
26. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research.* 2020; 30: 269–71. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
27. Chen C., et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *medRxiv.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
28. Cai Q., et al. Experimental treatment with Favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>
29. www.Grls.rosminzdrav.ru
30. COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis, Draft Feb-18-2020 [Digital source]. https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/COVID-19_Treatment_Trial_Design_Master_Protocol_synopsis_Final_18022020.pdf
31. Resuscitation patient amid COVID-19 pandemic. DOI: <https://cardioweb.ru/news/item/2201-reanimatsionnyj-bolnoj-v-usloviyakh-pandemii-covid-19> (in Russian)
32. Favipiravir Observational Study Group, Preliminary Report of the Favipiravir Observational Study in Japan -2020/5/15). [Electronic resource] https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_en_200529.pdf (date of the application: 16.08.2020)