

Особенности коронавирусной инфекции COVID-19 и возможности раннего начала этиотропной терапии. Результаты клинического применения фавипиравира

Л.А.Балыкова¹, А.В.Говоров², А.О.Васильев^{2,3,4}, Е.Н.Симакина^{5,6}, А.С.Агафьина⁷,
А.Ю.Иванова⁸, К.Я.Заславская⁹, М.В.Грановская^{10,11}, К.Б.Колонтарев^{2,3}, Д.Ю.Пушкарь^{2,3}

¹Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарева, Саранск, Российская Федерация;

²Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова, Москва, Российская Федерация;

³Городская клиническая больница им. С.И.Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация;

⁴Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация;

⁵Смоленская клиническая больница №1, Смоленск, Российская Федерация;

⁶Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Российская Федерация;

⁷Городская больница №40, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

⁸Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П.Павлова, Рязань, Российская Федерация;

⁹ООО «Промомед ДМ», Москва, Российская Федерация;

¹⁰Университетский колледж Дублина, Дублин, Ирландия;

¹¹Компания «Дженгуро», Москва, Российская Федерация

В статье представлены результаты клинического исследования эффективности и безопасности этиотропной терапии у пациентов, госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

Цель. Изучить эффективность и безопасность применения препарата фавипиравир (Арепливир) у больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в сравнении с рекомендованной стандартной терапией.

Пациенты и методы. Под наблюдением находилось 200 мужчин и женщин в возрасте от 18 до 80 лет, госпитализированных в профильные стационары с COVID-19. Пациенты были рандомизированы в 2 группы. В основную группу были включены пациенты, получавшие лечение препаратом фавипиравир, группу сравнения составили пациенты, получавшие этиотропную терапию в соответствии с действующей на момент написания статьи версией Временных методических рекомендаций Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции (COVID-19)». Эффективность и безопасность терапии определяли по клинико-лабораторным данным, результатам компьютерной томографии органов грудной клетки и показателю элиминации вируса SARS-CoV-2, а также оценивали по улучшению клинических параметров в соответствии с Категориальной шкалой клинического улучшения ВОЗ. Анализировалась необходимость применения инвазивной и неинвазивной оксигенотерапии, частота наступления смертельных случаев, а также частота и характер возникновения нежелательных явлений.

Результаты. При сравнительном анализе клинической эффективности выявили значимое преимущество проводимой терапии фавипиравиром по сравнению с этиотропной терапией: отмечено более быстрое улучшение клинического статуса (в среднем на 4 дня), скорости и частоты выздоровления (выявлено отсутствие клинических проявлений болезни у 44 и 10% пациентов основной и контрольной групп соответственно), частоты элиминации вируса на 10-й день от начала терапии. В основной группе отмечали значимое улучшение состояния легких по данным компьютерной томографии (КТ), а также лабораторных данных и уровня сатурации. Анализ параметров оценки безопасности фавипиравира подтверждает высокий профиль безопасности препарата, сопоставимый с препаратами стандартной терапии. Общая частота нежелательных явлений в основной группе и группе сравнения была сопоставима.

Заключение. Назначение фавипиравира (Арепливир) для лечения COVID-19 приводит к сокращению в среднем на 4 дня периода до наступления клинического улучшения по сравнению с этиотропной терапией, улучшению состояния легких (согласно данным КТ) и элиминации вируса более чем у 90% пациентов, что способствует более быстрому

Для корреспонденции:

Балыкова Лариса Александровна, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии, директор Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П.Огарёва

Адрес: 430005, Саранск, ул. Большевикская, 68

Телефон: (8342) 353-002

E-mail: larisabalykova@yandex.ru

ORCID: 0000-0002-2290-0013

Статья поступила 28.08.2020 г., принята к печати 28.09.2020 г.

For correspondence:

Larisa A. Balykova, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, head of the Department of pediatrics, Director of the Medical institute Ogarev Mordovia State university

Address: 68 Bolshhevistskaya str., Saransk, 430005, Russian Federation

Phone: (8342) 353-002

E-mail: larisabalykova@yandex.ru

ORCID: 0000-0002-2290-0013

The article was received 28.08.2020, accepted for publication 28.09.2020

выздоровлению. Полученные результаты подтверждают благоприятный профиль безопасности и хорошую переносимость терапии фавипиравиром. Предложенную схему лечения можно считать эффективной, достаточной и клинически обоснованной для достижения необходимого терапевтического эффекта. Своевременная терапия фавипиравиром (Арепливир) может способствовать снижению глобального социально-экономического бремени сохраняющейся в настоящее время пандемии COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, Арепливир, SARS-CoV-2, терапия, фавипиравир

Для цитирования: Балькова Л.А., Говоров А.В., Васильев А.О., Симакина Е.Н., Агафьина А.С., Иванова А.Ю., Заславская К.Я., Грановская М.В., Колонтарев К.Б., Пушкар Д.Ю. Особенности коронавирусной инфекции COVID-19 и возможности раннего начала этиотропной терапии. Результаты клинического применения фавипиравира. Инфекционные болезни. 2020; 18(3): 30–40. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-30-40

Characteristics of COVID-19 and possibilities of early causal therapy. Results of favipiravir use in clinical practice

L.A.Balykova¹, A.V.Govorov², A.O.Vasilyev^{2,3,4}, E.N.Simakina^{5,6}, A.S.Agafyina⁷,
A.Yu.Ivanova⁸, K.Ya.Zaslavskaya⁹, M.V.Granovskaya^{10,11}, K.B.Kolontarev^{2,3}, D.Yu.Pushkar^{2,3}

¹Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation;

²A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation;

³S.I.Spasokukotskiy Clinical Hospital No 50, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation;

⁴Research Institute of Health Care Organization and Medical Management, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation;

⁵Smolensk Clinical Hospital No 1, Smolensk, Russian Federation;

⁶Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation;

⁷City Hospital No 40, Saint Petersburg, Russian Federation;

⁸I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation;

⁹Promomed DM LLC, Moscow, Russian Federation;

¹⁰University College Dublin, Dublin, Ireland;

¹¹Dzhenguro Company, Moscow, Russian Federation

This paper provides the results of a study evaluating the efficacy and safety of etiotropic therapy in patients hospitalized with SARS-CoV-2 infection.

Objective. To evaluate the efficacy and safety of favipiravir (Areplivir) in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and compare it with recommended standard therapy.

Patients and methods. Two hundred men and women aged between 18 and 80 years with COVID-19 were randomized into this study. The experimental group included patients who received favipiravir, whereas the control group comprised patients who received causal therapy in accordance with the latest version of the temporary methodical recommendations of the Ministry of Health of Russia 'Prevention, diagnosis, and treatment of coronavirus infection (COVID-19).' The efficacy and safety of therapy were evaluated by assessing clinical improvement using the WHO Ordinal Scale for Clinical Improvement, clinical and laboratory parameters, findings of chest computed tomography (CT), and elimination of SARS-CoV-2. We also analyzed the frequency and type of adverse events, need for invasive and non-invasive ventilation, and death rates.

Results. Our analysis has demonstrated significant benefits of favipiravir over standard therapy in terms of the time to clinical improvement (in the experimental group it was 4 days shorter on average), time to recovery, frequency of recovery after 10 days (44% of patients from the experimental group and 10% of patients from the control group had no clinical signs of the disease at this time-point), and frequency of virus elimination by day 10 of therapy. Treatment with favipiravir was associated with a significant improvement in the lung condition (according to CT), normalization of laboratory parameters, and saturation level. Favipiravir has demonstrated a good safety profile similar to that of standard therapy. There was no difference in the frequency of adverse events between the experimental and control groups.

Conclusion. The use of favipiravir for the treatment of SARS-CoV-2 infection reduced the time to clinical improvement by 4 days on average compared to standard therapy, ensured improvement of the lung condition (according to CT scans), and facilitated virus elimination in more than 90% of patients, thereby promoting faster recovery. Favipiravir had a good safety profile and was well tolerated by patients. This treatment regimen was shown to be effective, sufficient, and clinically reasonable to achieve good outcomes. Timely initiation of therapy with favipiravir (Areplivir) improves disease prognosis and reduces the global socioeconomic burden of the current pandemic.

Key words: COVID-19, Areplivir, coronavirus, causal therapy, favipiravir

For citation: Balykova L.A., Govorov A.V., Vasilyev A.O., Simakina E.N., Agafyina A.S., Ivanova A.Yu., Zaslavskaya K.Ya., Granovskaya M.V., Kolontarev K.B., Pushkar D.Yu. Characteristics of COVID-19 and possibilities of early causal therapy. Results of favipiravir use in clinical practice. *Infect. bolezni (Infectious diseases)*. 2020; 18(2): 30–40. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-30-40

В последние десятилетия наблюдается появление новых и трансформация хорошо известных патогенных вирусов, для борьбы с которыми требуются препараты со специфической противовирусной активностью. Однако в настоящее время истинно противовирусные препараты доступны для лечения ограниченного количества вирусных инфекций

(например, ВИЧ, вирус герпеса, вирус гепатита В и С) и, в некоторой степени, для вируса гриппа. Для многих других вирусов, включая забытые или редко появляющиеся (вирус Эбола, вирус чикунгунья и вирус Зика), этиотропное лечение с однозначно доказанной эффективностью отсутствует. Кроме того, большую проблему представляет свойственный

вирусам (особенно РНК-содержащим) высокий темп спонтанных мутаций, что создает дополнительные сложности в плане разработки мер лечения и профилактики и ставит эти инфекции на лидирующие позиции по заболеваемости и смертности во всем мире [1]. Коронавирус человека является одним из сложнейших по структуре и высокоизменчивых РНК-вирусов, ответственным за появление новых и все более опасных заболеваний. Так, с 2002 г. угрозу представляет тяжелый острый респираторный синдром (SARS), а начиная с 2012 г. во многих азиатских странах ежегодно вспыхивают эпидемии ближневосточного респираторного синдрома (MERS), вызванного коронавирусами. В январе 2020 г. это заболевание было выявлено у 2500 человек [2], примерно 35% случаев закончилось летальным исходом [3], однако до сих пор нет разработанного однозначно эффективного метода лечения или вакцины против коронавирусной инфекции.

В последний год человечество столкнулось с пандемией новой коронавирусной инфекции, вызывающей заболевание, названное COVID-19 [4]. Новый коронавирус SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, отнесенный ко II группе патогенности, как и некоторые другие представители этого семейства (вирусы SARS-CoV и MERS-CoV) [5]. Стремительный и неуклонный рост числа вновь выявленных случаев заболевания привел к тому, что к середине августа 2020 г. более чем в 200 странах мира было зарегистрировано свыше 20,5 млн случаев заражения и свыше 750 тыс. летальных исходов. Ежедневный прирост заболевания в мире составляет свыше 6,5 тыс. человек. К моменту написания статьи на территории РФ зарегистрировано более 907 тыс. подтвержденных случаев инфицирования SARS-CoV-2, из которых более 15 тыс. завершились летальным исходом. В течение последнего полугодия ученые всего мира активно изучают особенности строения, функционирования вируса, а также эпидемиологию, клинические особенности и методы профилактики и лечения COVID-19.

Известно, что наиболее распространенным клиническим проявлением нового варианта коронавирусной инфекции является двусторонняя пневмония, а у 3–4% пациентов зарегистрировано развитие острого респираторного дистресс-синдрома.

Колоссальный пул проведенных исследований позволил в должной мере изучить основные аспекты этиопатогенеза SARS-CoV-2. Наряду с этим мировая медицинская общественность обеспокоена отсутствием единого понимания по определению истинных входных ворот вирусной инфекции. Ряд проведенных исследований показал, что, помимо «классических входных ворот» возбудителя – эпителия верхних дыхательных путей и эпителиоцитов желудка и кишечника, – SARS-CoV-2 также может проникать и в другие клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2). Эти рецепторы широко представлены на поверхности клеток сердца, надпочечников, почек, мочевого пузыря, головного мозга, а также эндотелия и макрофагов. В этой связи было бы ошибочно считать вирус исключительно «респираторным» [6–10].

Наличие большого числа ложноположительных и ложноотрицательных тестов не позволяет надеяться исключительно на достоверность тестирования, в связи с чем лечение пациен-

тов с COVID-19 целесообразно начинать как можно раньше, не дожидаясь результатов полимеразной цепной реакции (ПЦР). Поэтому, по нашему мнению, в ряду диагностических мер компьютерная томография должна занимать главенствующую роль. Учитывая тот факт, что альвеолярные клетки легких являются наиболее быстро достижимой и часто поражаемой мишенью SARS-CoV-2, с целью диагностики альвеолярного повреждения в рутинную практику диагностики COVID-19 вошла компьютерная томография (КТ). В настоящее время КТ является более специфичным методом ранней диагностики COVID-19, чем проведение ПЦР, поскольку позволяет выявить поражение легочной ткани даже при отрицательной ПЦР [11].

Ранняя диагностика и определение объемов поражения легких позволяет начать своевременное лечение, снизив тем самым риски интубации и перевода пациента на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). По данным литературы, у пациентов, переведенных на ИВЛ, выживаемость составляет менее 20% [12, 13]. В исследовании, проведенном Q.Ruan et al. [14], было показано, что частота летального исхода в первые месяцы пандемии COVID-19 в г. Ухань у пациентов, получавших инвазивную механическую вентиляцию легких, составила более 95%. Можно заключить, что с целью минимизации случаев летального исхода следует стараться сократить рутинное применение искусственной вентиляции легких в лечении пациентов с COVID-19.

Развитие новой коронавирусной инфекции несет в себе механизм отключения специфического иммунного ответа, благодаря чему, попав в организм, вирус в течение определенного срока может размножаться, никак себя клинически не проявляя. В это время крайне высока частота ложноположительных и ложноотрицательных ПЦР [15]. Клинический случай, описанный H.Feng et al. [16], показал, что даже при неоднократных отрицательных мазках (≥ 4) и положительной динамике при КТ последующие мазки могут быть положительными. Проведенные исследования показывают, что чувствительность ПЦР-диагностики SARS-CoV-2 варьирует от 56 до 83% [17], что предусматривает необходимость строгой изоляции пациентов до разрешения имеющейся симптоматики и проведения повторного ПЦР-тестирования.

Определение антител к SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа позволяет диагностировать заболевание на ранних стадиях (даже при отсутствии должной клинической симптоматики) и дает возможность начала этиотропной терапии как можно раньше [18–22].

Основным механизмом перехода в тяжелое течение и смертности при COVID-19, вопреки сложившемуся мнению, является не пневмония, а тромбоз, системное воспаление и поражение сердечно-сосудистой системы, приводящие к поражению жизненно важных органов. Поражение легких, как правило, вторично по отношению к тромбозу сосудов легких [23]. Тяжесть и исход COVID-19 во многом зависят от возраста пациента, а частота летального исхода у пациентов старшей возрастной группы (≥ 65 лет) более чем в 23 раза выше, нежели у пациентов младше 65 лет [24]. В исследовании I.Paranjpe et al. было показано, что каждый второй случай летального исхода при COVID-19 был ассоциирован с развитием цитокинового «шторма», причем в 82% случаев – в группе пациентов старше 60 лет и имею-

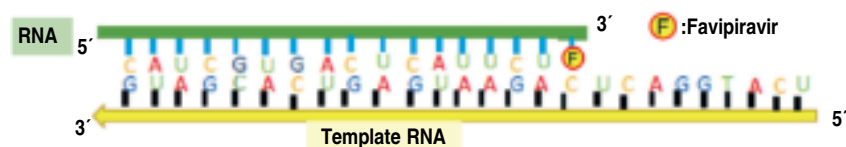
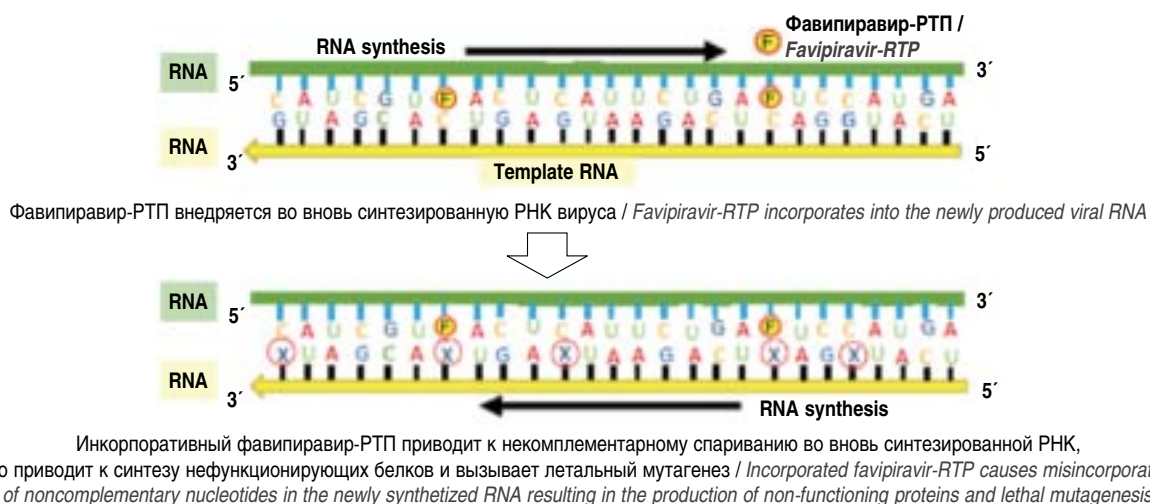


Рис. 1. Внедрение фавипиравира останавливает удлинение вирусной РНК.

Fig. 1. Incorporation of favipiravir into viral RNA terminates its elongation.



Фавипиравир-РТП внедряется во вновь синтезированную РНК вируса / Favipiravir-RTP incorporates into the newly produced viral RNA
Инкорпоративный фавипиравир-РТП приводит к некомплементарному спариванию во вновь синтезированной РНК, что приводит к синтезу нефункционирующих белков и вызывает летальный мутагенез / Incorporated favipiravir-RTP causes misincorporation of noncomplementary nucleotides in the newly synthesized RNA resulting in the production of non-functioning proteins and lethal mutagenesis

Рис. 2. Механизм индуцирования летального мутагенеза вирусной РНК при действии фавипиравира [адаптировано по 30].

Fig. 2. Mechanism of lethal mutagenesis of viral RNA caused by favipiravir [adapted from 30].

щих отягощенный соматический фон [25]. Наряду с тем, что у соматически отягощенных пациентов (ожирение, сахарный диабет, хронические заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем, наличие онкологического заболевания в анамнезе) крайне высок риск развития цитокинового «шторма», увеличение цитокинов в крови может наблюдаться также у пациентов без коморбидного фона [26]. Центральным звеном, которое может помочь объяснить предрасположенность к цитокиновому «шторму», является главный белковый компонент инфламмосомы NLRP3, гиперактивация которого наблюдается при COVID-19 и не зависит от наличия сопутствующих заболеваний [27].

На сегодняшний день лечение пациентов с COVID-19 заключается в применении этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии [5]. Анализ данных литературы по лечению атипичных пневмоний, вызванных вирусами SARS-CoV и MERS-CoV, позволяет выделить несколько этиотропных препаратов, которые потенциально могут быть использованы в монотерапии в комбинации при лечении новой коронавирусной инфекции [28, 29]. К ним относятся хлорохин, гидроксихлорохин, лопинавир + ритонавир, азитромицин (в комбинации с гидроксихлорохином), препараты интерферонов, рибавирин, ремдесивир и фавипиравир. Учитывая комплексную природу вируса и модель его функционирования в организме клеток хозяина, сложности со своевременным диагностированием и широкий спектр ассоциированных с вызываемым заболеванием жизнеугрожающих состояний, необходимо иметь в арсенале препарат с универсальным направленным действием в отношении РНК-вирусов, эффективным при инициации терапии на различных стадиях заболевания и с надежным, предсказуемым

профилем безопасности для возможности как можно более раннего его назначения, в т.ч. при наличии характерной клинической картины, но до получения результатов теста ПЦР. С нашей точки зрения, среди рекомендованных препаратов наиболее перспективным представляется фавипиравир.

Фавипиравир (6-флуоро-3-гидрокси-2-пиазинкарбоксамид) – это синтетический противовирусный лекарственный препарат, селективный ингибитор РНК-полимеразы, активный в отношении широкого спектра РНК-содержащих вирусов [30].

Фавипиравир представляет собой пролекарство, которое метаболизируется до рибофуранозил 5'-трифосфата (фавипиравир-РТФ) [43, 44]. Активная форма фавипиравира селективно взаимодействует с РНК-зависимой РНК-полимеразой (RdRp) и действует в двух направлениях. С одной стороны, фавипиравир-РТФ может включаться в растущую цепь вирусной РНК или связываться с сохранными доменами полимеразы, что предотвращает репликацию вирусной РНК. Этот комплекс РНК-фавипиравир-РТФ-(-RdRp) не восстанавливается корректирующим ферментом и утилизируется как ненужная РНК, что приводит к исчезновению вирусного генома и снижению эффективности заражения (рис. 1).

С другой стороны, включение фавипиравира-РТФ в зарождающийся вирус РНК приводит к летальному мутагенезу из-за неоднозначного спаривания оснований или обрыва цепи, что способствует ускорению элиминации вируса (рис. 2).

Учитывая доказанную широкую противовирусную активность и хорошую переносимость, фавипиравир применялся в тех случаях, когда другие противовирусные средства были неэффективны либо недостаточно эффективны, что послужило основанием для исследования эффективности фавипиравира при новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Целью нашей работы явилась оценка эффективности и безопасности применения препарата фавипиравир (Арепливир) у больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в сравнении с рекомендованной стандартной терапией.

Пациенты и методы

Данное «Открытое рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Арепливир, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, у пациентов, госпитализированных с COVID-19» проводилось с мая 2020 г. в 5 городах Российской Федерации (РФ) (Москва, Саранск, Смоленск, Санкт-Петербург, Рязань) на базе лечебных учреждений, занимающихся лечением новой коронавирусной инфекции. Исследование проводилось в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и было разрешено Министерством здравоохранения РФ, одобрено Советом по этике Минздрава РФ, а также независимыми этическими комитетами всех клинических центров, принимавших участие в исследовании.

Критерии включения в исследование. Все больные до начала участия в исследовании дали письменное информированное согласие. В исследовании могли принять участие мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет с диагнозом «Коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2 (подтвержденная), среднетяжелая форма», установленным в соответствии с Временными методическими рекомендациями (ВМР) МЗ РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версии 6 или 7. Подтверждение диагноза проводилось методом ПЦР. Среднетяжелая форма определялась по набору следующих параметров: лихорадка выше 38°C, частота дыхательных движений более 22/мин, одышка при физических нагрузках, пневмония (подтвержденная с помощью КТ легких), SpO₂ <95%, С-реактивный белок (СРБ) сыворотки крови более 10 мг/л. Пациент должен был быть госпитализирован не более чем за 48 ч до начала приема исследуемой терапии. Для женщин детородного возраста обязательным критерием включения в исследования являлся отрицательный тест на беременность. Пациенты были предупреждены о необхо-

димости использования надежных контрацептивных средств на протяжении всего исследования и в течение 1 мес для женщин и 3 мес для мужчин после его окончания.

Среди критериев невключения были: повышенная чувствительность к фавипиравiru 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 (аспартатаминотрансфераза (АСТ) и/или аланинаминотрансфераза (АЛТ) ≥ 2 ВГН и/или общий билирубин $\geq 1,5$ ВГН) на момент скрининга, нарушение функции почек (клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Кокрофта–Голта, менее 45 мл/мин) на момент скрининга, хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК по функциональной классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), синдром мальабсорбции или другое клинически значимое заболевание желудочно-кишечного тракта, которое могло повлиять на всасывание исследуемого препарата (не поддающаяся коррекции рвота, диарея, язвенный колит и др.). В исследовании не могли принимать участие беременные или кормящие женщины, а также женщины, планирующие беременность. Рандомизация на группы методом генерации случайных чисел происходила в соотношении 1:1. Пациенты основной группы не могли одновременно с исследуемым лекарственным средством принимать другие препараты стандартной этиотропной терапии COVID-19 (например, гидроксихлорохин, хлорохин, мефлохин, азитромицин, барицитиниб, лопинавир + ритонавир, препараты интерферонов), а также другие противовирусные лекарственные средства (например, осельтамивир, занамивир).

Пациенты основной группы принимали препарат Арепливир (фавипиравир 200 мг) по схеме: в 1-й день терапии – 1600 мг (8 таблеток) 2 раза в сутки; 2–14-й дни терапии – 600 мг (3 таблетки) 2 раза в сутки. Исследуемый препарат принимается каждые 12 ч. Период наблюдения составлял до 21 дня или до выписки из стационара, если она происходила ранее. Пациенты контрольной группы получали препараты стандартной терапии в соответствии с рекомендованными схемами лечения, представленными во ВМР МЗ РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции

Таблица 1. Категориальная шкала определения клинического состояния пациентов ВОЗ (Ordinal Scale for Clinical Improvement)

Table 1. WHO Ordinal Scale for Clinical Improvement

Статус пациента / Patient state	Описание / Descriptor	Оценка / Score
Здоров* / Uninfected*	Отсутствие клинических проявлений** и лабораторного подтверждения отсутствия инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19) / No clinical** or virological evidence of SARS-CoV-2 infection (COVID-19)	0
Амбулаторный / Ambulatory	Нет ограничений повседневной активности / No limitation of activities	1
	Повседневная активность ограничена / Limitation of activities	2
Госпитализирован, средняя тяжесть состояния / Hospitalized mild disease	Оксигенотерапия не требуется / No oxygen therapy	3
	Требуется оксигенотерапия через маску или носовые канюли / Oxygen by mask or nasal prongs	4
Госпитализирован, тяжелое состояние / Hospitalized severe disease	Неинвазивная вентиляция легких или высопочтоная оксигенация / Non-invasive ventilation or high-flow oxygen	5
	Интубация, ИВЛ / Intubation, mechanical ventilation	6
	ИВЛ + лечение органной недостаточности (вазопрессоры, экстракорпоральная мембранная оксигенация, заместительная почечная терапия) / Ventilation + additional organ support (pressors, extracorporeal membrane oxygenation, renal replacement therapy)	7
	Летальный исход / Death	8

*В случае отсутствия клинических проявлений и лабораторного подтверждения отсутствия инфекции SARS-CoV-2 у госпитализированных пациентов они также относятся к категории «0» – «Здоров».

**Допускается сохранение катарального симптома «кашель» выраженностью не более 1 балла.

*In case of no clinical and laboratory evidence of SARS-CoV-2 infection in hospitalized patients, they are also considered as 'uninfected' (score 0).

**The patient may have such catarrhal symptom as mild cough (score ≤ 1).

(COVID-19) по решению врача-исследователя и с учетом наличия препаратов в центре. Преимущественно в ходе исследования пациенты получали стандартную терапию по схеме гидроксихлорохин + азитромицин; в качестве альтернативных схем лечения также были отмечены гидроксихлорохин, лопинавир + ритонавир, включая комбинацию с гидроксихлорохином, а также азитромицин. Выбор дозировки, режима дозирования, способа введения и длительности терапии исследуемого препарата был основан на данных зарегистрированных в мире препаратов фавипиравира [33], а также современных клинических исследований по изучению эффективности и безопасности препаратов фавипиравира [34–36]. Для всех пациентов разрешена сопутствующая поддерживающая патогенетическая и симптоматическая терапия. Симптоматическая терапия включала препараты для купирования лихорадки, комплексной терапии ринита или ринофарингита, комплексную терапию бронхита. Патогенетическая терапия могла включать антитромботические и противовоспалительные препараты. По применяемой патогенетической и симптоматической терапии группы были сопоставимы.

В качестве первичных конечных точек эффективности были выбраны время (в днях) до улучшения клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения ВОЗ (табл. 1), а также частота (количество пациентов) улучшения клинического статуса на 2 категории. Дополнительно эффективность терапии оценивали по времени до достижения элиминации вируса и данным КТ легких. Элиминацию вируса отмечали при отсутствии вируса SARS-CoV-2, по результатам исследования методом ПЦР, в 2 мазках из ротоглотки, взятых с интервалом не менее 24 ч.

Оценка степени поражения легких проводилась в соответствии с ВМР МЗ РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции с использованием шкалы, представленной в табл. 2.

Для определения клинического состояния пациента, особенностей течения инфекции и безопасности назначенной терапии у всех пациентов регулярно проводили сбор информации о жалобах и симптоматике, измеряли жизненно важные показатели (температуру тела, уровень насыщения крови кислородом, артериальное давление и пульс), проводили клинико-лабораторные исследования (клинический и биохимический анализ крови, коагулограмму, общий анализ мочи), выполняли контроль ЭКГ. ЭКГ-диагностику и клинико-лабораторные анализы проводили на скрининге, затем на 5-е и 15-е сутки. Кроме того, оценивали частоту и тяжесть нежелательных явлений (НЯ) и серьезных НЯ, 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 наступления смертельных исходов.

Статистическая обработка данных производилась 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

Таблица 2. «Эмпирическая» визуальная шкала оценки степени поражения легких по данным КТ в соответствии с ВМР МЗ РФ по диагностике и лечению COVID-19

Table 2. Empirical visual scale for assessing the severity of lung lesions (evaluated by CT) in accordance with temporary methodical recommendations of the Ministry of Health of Russia on the diagnosis and treatment of COVID-19

Описание / Description	Значение / Category
Отсутствие характерных проявлений / No typical signs	КТ-0 / CT-0
Минимальный объем/распространенность <25% объема легких / Mild lesions/<25% of lungs affected	КТ-1 / CT-1
Средний объем/распространенность 25–50% объема легких / Moderate lesions/25–50% of lungs affected	КТ-2 / CT-2
Значительный объем/распространенность 50–75% объема легких / Severe lesions/50–75% of lungs affected	КТ-3 / CT-3
Критический объем/распространенность >75% объема легких / Critical lesions/ >75% of lungs affected	КТ-4 / CT-4

арифметического, 95%-го доверительного интервала (ДИ) для среднего, стандартного (среднеквадратического) отклонения, медианы, межквартильного размаха (25-го и 75-го центиля), минимума и максимума. Порядковые, категориальные и качественные данные представлены в виде абсолютных частот (количества наблюдений), относительных частот (процентов) и 95% ДИ. Проверка на нормальность распределения проводилась одним из общепринятых методов (критерий Шапиро–Уилка, критерий Колмогорова–Смирнова). В случае негауссова распределения для сравнения показателей эффективности и безопасности использовались непараметрические методы оценки.

Результаты исследования и их обсуждение

С учетом наличия риска получения отрицательного результата теста на наличие РНК SARS-CoV-2, отобранного на этапе скрининга, в исследование могло быть рандомизировано до 230 человек. В итоге при анализе конечных точек популяция всех включенных пациентов (Intent-to-treat, ИТТ), т.е. пациентов, которые получили хотя бы одну дозу препарата в исследовании и для которых есть данные как минимум для одного визита после исходного, составила 200 человек в соотношении по группам 50/50. Группы были сопоставимы по гендерному составу. В группе исследуемого препарата соотношение мужчин и женщин составило 50,96 и 49,04%, в группе стандартной терапии: 49,02 и 50,98%. Группы были также сопоставимы по антропометрическим, лабораторным и клиническим исходным показателям. Средний возраст пациентов в популяции составил $49,68 \pm 13,09$ года (от 20 до 80 лет), средний вес тела оказался равным $79,83 \pm 13,24$ кг (от 53 до 140 кг), рост – $171,41 \pm 7,75$ см (от 154 до 194 см). У 101 (49,03%) пациента, включенных в исследование, были выявлены сопутствующие заболевания, среди основных из которых можно выделить: гипертензию ($n = 57$), другие сердечно-сосудистые заболевания, включая ишемический инсульт и инфаркт в анамнезе ($n = 12$), сахарный диабет 2-го типа ($n = 18$), заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) ($n = 15$), хронические заболевания легких, включая астму и легочный саркоидоз ($n = 10$), и др. Таким образом, в исследование были включены, в том

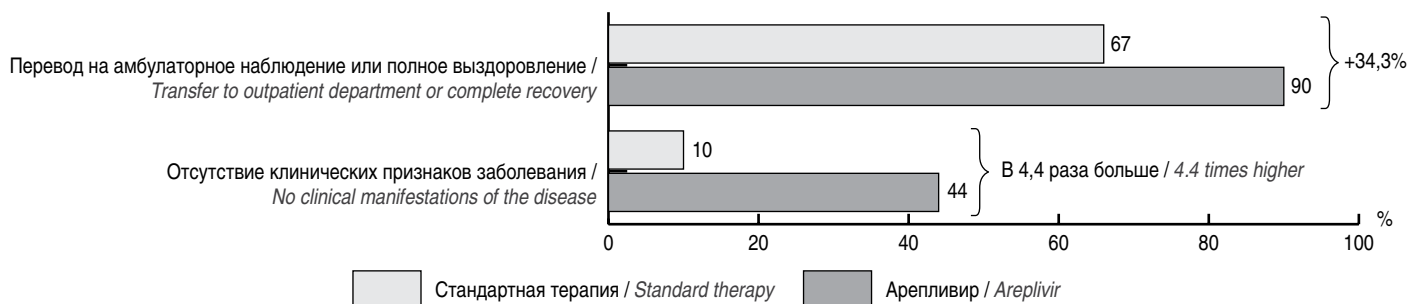


Рис. 3. Улучшение клинического статуса пациентов на фоне проводимой терапии.

Fig. 3. Improvement of the clinical status of patients in response to therapy.

числе, и пациенты с высоким риском развития жизнеугрожающих состояний и ухудшения прогноза. У 32,7% пациентов основной группы и 47,1% пациентов контрольной группы наблюдались отклонения от нормы по ЭКГ. Сравнительный анализ сопутствующих заболеваний и общего состояния пациентов также не выявил межгрупповых различий.

Оценка эффективности терапии

Среднее время (медиана в днях) до наступления клинического улучшения по категориальной порядковой шкале ВОЗ в группе фавипиравира составило 8 дней (нижний квартиль – 6 дней, верхний – 10), в то время как для группы сравнения этот показатель составлял 12 дней. Для сравнительного анализа в исследуемых группах применялся лог-ранговый тест. Было показано, что у пациентов, получавших терапию исследуемым препаратом, улучшение состояния наступало быстрее, чем в группе пациентов, получавших стандартную терапию, в среднем на 4 дня ($p < 0,0001$). Частота улучшения клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения на 2 и более категории в группе Арепливира составила 27%, что значительно превосходило этот показатель для стандартной терапии (15%). Разница долей между группой препарата Арепливир и группой стандартной терапии (p - p_b) составила 0,12 (12%), 95% ДИ для разницы долей между группами составил 95% ДИ $[-0,0004; 0,2367]$. В результате сравнительного анализа частоты пациентов с клиническим улучшением по категориальной порядковой шкале было показано, что на момент завершения терапии у 44% пациентов, получавших Арепливир, наблюдалось отсутствие клинических признаков заболевания, в то время как в группе стандартной терапии этот показатель составил всего 10%. На момент завершения терапии 90% пациентов в группе исследуемого препарата достигли категории ниже или равной 2 по шкале клинического улучшения, то есть были выписаны из стационара. В контрольной группе этот показатель составил всего 67% (рис. 3).

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

Известно, что повышенная масса тела может негативно влиять на эффективность проводимой терапии. Для исключе-

ния ошибочной интерпретации результатов и разработки схемы терапии для лиц с высокой массой тела был проведен сравнительный анализ первичных критериев эффективности с учетом стратификации по массе тела внутри группы препарата Арепливир. Пациенты группы исследуемого препарата Арепливир были разделены по стратам в соответствии с массой тела: Страта 1 – пациенты с массой тела менее 75 кг, Страта 2 – пациенты с массой тела 75–90 кг, Страта 3 – пациенты с массой тела более 90 кг. В результате сравнительного анализа между стратами не были выявлены клинически значимые различия ни по времени до улучшения клинического статуса пациента ($p = 0,227$), ни по частоте случаев улучшения клинического статуса на 2 и более категории ($p = 0,506$). Полученные данные свидетельствуют об эффективности проводимой терапии в отношении достижения клинических конечных точек вне зависимости от массы тела пациента.

В качестве вторичного критерия эффективности проводимой терапии в сравниваемых группах использовали число пациентов с элиминацией вируса COVID-19 по данным ПЦР-анализа к 10-му дню терапии и улучшение состояния легких по данным КТ. В группе фавипиравира доля пациентов с элиминацией COVID-19 составила 98%, в группе стандартной терапии – 80%, межгрупповые различия были клиниче-



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

Fig. 4. Distribution of patients by the severity of lung lesions at the beginning of treatment and by day 10 of therapy with Areplivir.

ски значимыми ($p = 0,00007$). Таким образом, излечение (элиминация вируса COVID-19) по данным ПЦР-анализа к 10-му дню терапии на 22,5% чаще наступало в группе пациентов, получавших исследуемый препарат, в сравнении с пациентами, получавшими стандартную терапию заболевания. Анализ КТ-картины показал, что уже к 10-му дню терапии в группе фавипиравира более чем у 60% пациентов наблюдалась минимальная степень поражения легких вплоть до отсутствия характерных проявлений заболевания. Динамика распределения пациентов по степени поражения легких представлена на рис. 4.

Необходимо отметить, что, помимо положительной динамики состояния легких, в основной группе наблюдалась нормализация уровня насыщения крови кислородом уже на 5-й день терапии ($SpO_2 >96\%$), что позволяет считать минимально возможным ухудшение прогноза и риск развития острого респираторного дистресс-синдрома. В группе стандартной терапии подобный уровень сатурации наблюдался только к 10-му дню терапии.

Динамика клинических показателей может считаться более объективным критерием эффективности этиотропной терапии, чем данные об элиминации вируса, поскольку даже при отсутствии возбудителя в ротоглотке может иметь место прогрессирование пневмонии и ухудшение общего состояния. На фоне терапии фавипиравиром снижение температуры тела ниже $37,2^\circ\text{C}$ у большинства пациентов наблюдалось уже на 3-й день лечения ($p = 0,008$), причем результаты сравнительного анализа показывают, что при межгрупповом сравнении различия являются клинически значимыми (рис. 5). Ускорение избавления от лихорадки и общее улучшение клинического статуса в основной группе способствуют повышению качества жизни пациента, что, безусловно, является важным 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 уменьшить лекарственную нагрузку на организм в целом.

При анализе биохимических показателей было обнаружено клинически значимое, вплоть до нормализации, снижение уровня таких маркеров воспаления, как скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и СРБ, причем в основной группе положительная динамика была более выражена ($p < 0,05$) (рис. 6). Также стоит отметить, что уровень мочевой кислоты оставался в пределах нормы.

Таким образом, в рамках проводимого анализа выявлено статистически достоверное преимущество фавипиравира по результатам оценки показателей клинического улучшения и достижения суррогатных конечных точек, что подтверждает гипотезу его превосходства по сравнению со стандартной терапией.

Безопасность терапии

В популяции ИТТ НЯ были зарегистрированы с частотой 24,04 и 27,45% для основной и контрольной группы соответственно. Среди наиболее частых НЯ в обеих группах можно отметить повышение АЛТ, АСТ, головокружение и сыпь. В основной группе среди зарегистрированных НЯ 97,2%

были легкой степени тяжести. Случаев прекращения лечения из-за НЯ отмечено не было. По оценке врачей-исследователей, причинно-следственная связь с терапией исследуемым препаратом была оценена как «не связано» в 38,9% (14/36) случаев, как «возможная» – в 33,3% (12/36) случаев, как «вероятная» – в 13,9% (5/36) случаев, как «сомнительная» – в 2,8% (1/36) случаев, как «не классифицируемая» – в 11,1% (4/36) случаев. В результате сравнительного анализа НЯ по их наличию, тяжести, причинно-следственной связи с терапией и исходу не было выявлено межгрупповых различий. Не было зарегистрировано потребности в применении ИВЛ, смертельных исходов и серьезных нежелательных явлений, связанных с приемом указанного препарата. Это согласуется с мировыми данными о терапии фавипиравиром у пациентов с коронавирусной инфекцией. В частности, по результатам крупного обсервационного исследования применения фавипиравира в реальной клинической практике у пациентов с COVID-19 разной степени тяжести ($n = 2158$) [37] более чем у 60% пациентов с тяжелым течением заболевания (пациенты на ИВЛ до применения фавипиравира) на 7-й день терапии препаратом наблюдалось клиническое улучшение, а для пациентов со среднетя-

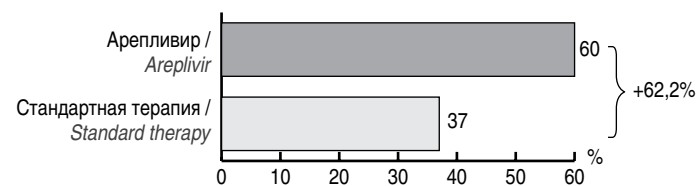


Рис. 5. Количество пациентов с температурой тела ниже $37,2^\circ\text{C}$ на 3-й день лечения.

Fig. 5. Number of patients with body temperature $< 37.2^\circ\text{C}$ on day 3 of treatment.

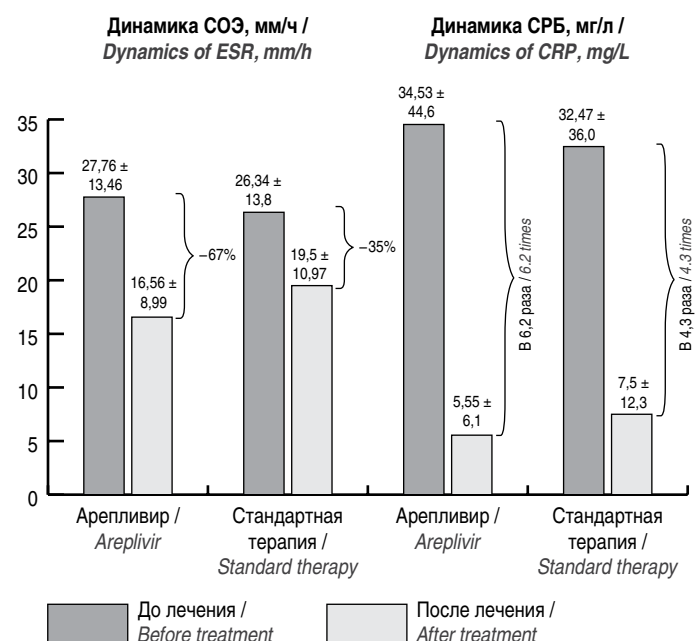


Рис. 6. Динамика некоторых биохимических параметров в основной и контрольной группах.

Fig. 6. Dynamics of some biochemical parameters in the experimental and control groups.

желым (пациенты, у которых до включения в исследование применялись неинвазивные методы кислородной поддержки) и легким течением этот показатель составил 84,5 и 87,8% соответственно. По мировым данным, у интубированных пациентов обычно выживаемость составляет менее 20%. При этом уровень смертности в течение месяца от начала терапии фавипиравиром в указанных выше группах составил 5,1; 12,7; 31,7% для легкого, среднего и тяжелого течения соответственно, что позволяет предположить снижение потребности в ИВЛ и снижение летальных исходов при терапии препаратами, содержащими фавипиравир. В нашем исследовании не наблюдалось негативного влияния на показатели жизненно-важных функций (артериальное давление, частота сердечных сокращений). Также не отмечалось связанных с приемом препарата отклонений от нормы показателей ЭКГ, в частности, удлинения интервала QTс, что говорит об отсутствии аритмогенного эффекта при терапии фавипиравиром. Это также согласуется с мировыми данными. Так, в рандомизированном двойном слепом 4-групповом перекрестном с 4 периодами плацебо и с позитивным контролем (открытый моксифлоксацин) исследовании Kumagai et al., 2015 [33], не обнаружено влияния фавипиравира на интервал QT у здоровых японцев ($n = 56$) мужского и женского пола, принявших 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 результате исследования не выявлено влияния фавипиравира на интервал QT/QTс. Безопасность фавипиравира в отношении влияния на интервал QT и риск развития жизнеугрожающих желудочковых тахикардий является особенно важной с учетом возможных лекарственных взаимодействий с препаратами, потенциально удлиняющими интервал QT, принимаемыми пациентами с коронавирусной инфекцией.

Частой известной нежелательной реакцией, связанной с приемом фавипиравира, является гиперурикемия. Так, по данным выше рассмотренного обсервационного исследования, в Японии частота повышения уровня мочевой кислоты составила 15,5% [30]. По промежуточным данным исследования одного из российских препаратов, содержащих фавипиравир, частота развития гиперурикемии составила 62,2% [38]. В нашем исследовании не было зарегистрировано повышения уровня мочевой кислоты. Эти данные говорят о рациональности и целесообразности 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 РФ. При этом обозначенная схема приема согласуется с мировым опытом применения фавипиравира у больных коронавирусной инфекцией и является эффективной. Таким образом, можно утверждать, что терапия препаратом Арепливир характеризуется благоприятным прогнозируемым профилем безопасности, сопоставимым, а в некоторых случаях превосходящим таковой для стандартной терапии. Частота и характер НЯ, зарегистрированных в проводимом исследовании, совпадают с данными о применении фавипиравира, описан-

ными в мировой литературе. Предложенная схема приема применения фавипиравира у пациентов с коронавирусной инфекцией отвечает принципам рациональной фармакотерапии, т.е. является минимально необходимой, но достаточной для достижения желаемого терапевтического эффекта.

Заключение

Результаты сравнительной оценки эффективности фавипиравира для лечения COVID-19 по сравнению со стандартной терапией позволили установить достоверные преимущества применения препарата в отношении скорости (в среднем на 4 дня) и частоты наступления выраженного улучшения клинических показателей, что способствовало более быстрому переводу пациентов из стационара на амбулаторный этап наблюдения или достижения полного клинического выздоровления (на 34,3% больше пациентов в основной группе, чем в группе сравнения).

У пациентов, получавших фавипиравир, отмечена более быстрая нормализация общего состояния, в том числе, купирование лихорадки, нормализации сатурации, лабораторных показателей, а также улучшение состояния легких (по данным КТ) и элиминация вируса более чем у 90% пациентов, что приводит к уменьшению длительности госпитализации и более быстрому выздоровлению.

Анализ параметров оценки безопасности исследуемого препарата фавипиравира подтверждает высокий профиль безопасности и хорошую переносимость. В ходе лечения препаратом частота нежелательных явлений в основной группе пациентов, получавших фавипиравир, не отличалась от аналогичных показателей группы сравнения. В ходе лечения фавипиравиром отмечали снижение тяжести заболевания и развития жизнеугрожающих состояний.

Предложенную схему лечения пациентов фавипиравиром можно считать эффективной, достаточной и клинически обоснованной для достижения необходимого терапевтического эффекта.

Продолжающаяся в настоящее время пандемия COVID-19 продемонстрировала неготовность глобальных систем здравоохранения в плане обеспечения терапии и эффективных профилактических мероприятий. Основным направлением по борьбе с глобальной угрозой здоровью населения остаются исследования в области создания новых терапевтических средств с широким спектром противовирусной активности и низкой способностью к развитию резистентности. Лекарственный препарат Арепливир (фавипиравир) обладает высокой эффективностью в отношении вируса SARS-CoV-2 и высоким профилем безопасности, подтвержденными проведенным исследованием. С учетом установленных достоверных преимуществ применения препарата, доказанного позитивного влияния своевременного начала противовирусной терапии фавипиравиром, универсальности действия препарата в отношении РНК-вирусов можно говорить о клинической и фармакоэкономической целесообразности назначения Арепливира пациентам с COVID-19 при первых проявлениях болезни, в т.ч., на амбулаторном этапе – для снижения клинического и социально-экономического бремени новой коронавирусной инфекции.

Информация о финансировании

Исследование проводилось по инициативе компании ООО «ПРОМОМЕД РУС». Спонсор не оказывал влияния на анализ и интерпретацию результатов.

Financial support

This study was funded by PROMOMED RUS LLC. The sponsor did not interfere with data analysis and result interpretation.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов.

Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients.

Литература / References

- Hodinka RL. Respiratory RNA Viruses. *Microbiol Spectr.* 2016;4(4):10.1128/microbiolspec.DMIH2-0028-2016. DOI: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0028-2016
- "MERS outbreaks". [retrieved 15 April 2020] Available from <http://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html>
- "Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)". [retrieved 15 April 2020].
- ВОЗ. Европейское региональное бюро. Адрес: <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic>
- Временные методические рекомендации (ВМР) МЗ РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 7 от 03.06.2020. / Vremennye metodicheskie rekomendatsii (VMR) MZ RF po profilaktike, diagnostike i lecheniyu novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19), versiya 7 ot 03.06.2020.
- Huang X, Wei F, Hu L, Wen L, Chen K. Epidemiology and Clinical Characteristics of COVID-19. *Arch Iran Med.* 2020;23(4):268-271. DOI: 10.34172/aim.2020.09
- Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020;92(6):552-555. DOI: 10.1002/jmv.25728
- Kolfarhood G, Aghaali M, Mozafar Saadati H, Taherpour N, Rahimi S, Izadi N, et al. Epidemiological and Clinical Aspects of COVID-19; a Narrative Review. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8(1):e41. Published 2020 Apr 1.
- Paoli D, Pallotti F, Colangelo S, Basilico F, Mazzutti L, Turrizani O, et al. Study of SARS-CoV-2 in semen and urine samples of a volunteer with positive nasopharyngeal swab [published online ahead of print, 2020 Apr 23]. *J Endocrinol Invest.* 2020;1-4. DOI: 10.1007/s40618-020-01261-1
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review [published online ahead of print, 2020 Jul 10]. *JAMA.* 2020;10.1001/jama.2020.12839. DOI: 10.1001/jama.2020.12839
- Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology.* 2020;296(2):E32-E40. DOI: 10.1148/radiol.20200642
- Xu XP, Zhang XC, Hu SL, Xu JY, Xie JF, Liu SQ, et al. Noninvasive Ventilation in Acute Hypoxemic Nonhypercapnic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2017;45(7):e727-e733. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002361
- Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries [published correction appears in *JAMA.* 2016 Jul 19;316(3):350] [published correction appears in *JAMA.* 2016 Jul 19;316(3):350]. *JAMA.* 2016;315(8):788-800. DOI: 10.1001/jama.2016.0291
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China [published correction appears in *Intensive Care Med.* 2020 Apr 6]. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846-848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x
- Winichakoon P, Chaiwarith R, Liwsrisakun C, Salee P, Goonma A, Limsukon A, et al. Negative Nasopharyngeal and Oropharyngeal Swabs Do Not Rule Out COVID-19. *J Clin Microbiol.* 2020;58(5):e00297-20. Published 2020 Apr 23. DOI: 10.1128/JCM.00297-20
- Feng H, Liu Y, Lv M, Zhong J. A case report of COVID-19 with false negative RT-PCR test: necessity of chest CT. *Jpn J Radiol.* 2020;38(5):409-410. DOI: 10.1007/s11604-020-00967-9
- Kokkinakis I, Selby K, Favrat B, Genton B, Cornuz J. Performance du frottis nasopharyngé-PCR pour le diagnostic du Covid-19 - Recommandations pratiques sur la base des premières données scientifiques [Covid-19 diagnosis : clinical recommendations and performance of nasopharyngeal swab-PCR]. *Rev Med Suisse.* 2020;16(689):699-701.
- Galluccio F, Ergonenc T, Garcia Martos A, El-Sayed Allam A, Perez-Herrero M, Aguilar R, et al. Treatment algorithm for COVID-19: a multidisciplinary point of view. *Clin Rheumatol.* 2020;39(7):2077-2084. DOI: 10.1007/s10067-020-05179-0
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review [published online ahead of print, 2020 Jul 10]. *JAMA.* 2020;10.1001/jama.2020.12839. DOI: 10.1001/jama.2020.12839
- Jean SS, Lee PI, Hsueh PR. Treatment options for COVID-19: The reality and challenges. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):436-443. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.03.034
- Zitek T. The Appropriate Use of Testing for COVID-19. *West J Emerg Med.* 2020;21(3):470-472. Published 2020 Apr 13. DOI: 10.5811/westjem.2020.4.47370
- West CP, Montori VM, Sampathkumar P. COVID-19 Testing: The Threat of False-Negative Results. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(6):1127-1129. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.04.004
- Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Quincy Brown J, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med.* 2020;8(7):681-686. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30243-5
- Mueller AL, McNamara MS, Sinclair DA. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? *Aging (Albany NY).* 2020;12(10):9959-9981. DOI: 10.18632/aging.103344
- Paranjpe I, Russak A, De Freitas JK, Lala A, Miotto R, Vaid A, et al. Clinical Characteristics of Hospitalized COVID-19 Patients in New York City. Preprint. medRxiv. 2020;2020.04.19.20062117. Published 2020 Apr 23. DOI: 10.1101/2020.04.19.20062117
- Stout-Delgado HW, Cho SJ, Chu SG, Mitzel DN, Villalba J, El-Chemaly S, et al. Age-Dependent Susceptibility to Pulmonary Fibrosis Is Associated with NLRP3 Inflammasome Activation. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2016;55(2):252-263. DOI: 10.1165/rcmb.2015-0222OC
- Zhao C, Zhao W. NLRP3 Inflammasome-A Key Player in Antiviral Responses. *Front Immunol.* 2020;11:211. Published 2020 Feb 18. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00211
- Jean SS, Lee PI, Hsueh PR. Treatment options for COVID-19: The reality and challenges. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):436-443. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.03.034
- National Health Commission (NHC) of the People's Republic of China. Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus-induced Pneumonia. 7th ed; 2020. [Accessed 3 March 2020]. Available from: <http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/5486705/files/a61004f930d47598711a0d4cbf874a9.pdf>
- Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther.* 2020;209:107512. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107512

31. Naesens L, Guddat LW, Keough DT, Van Kuilenburg A, Meijer J, Vande Voorde J, et al. Role of human hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase in activation of the antiviral agent T-705 (favipiravir). *Mol Pharmacol*. 2013;84(4): 615-629. DOI: 10.1124/mol.113.087247
32. Avigan, Tablet 200 mg. Report on the Deliberation Results. 2014. Available from: <https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf>
33. Kumagai Y, Murakawa Y, Hasunuma T, Aso M, Yuji W, Sakurai T, et al. Lack of effect of favipiravir, a novel antiviral agent, on QT interval in healthy Japanese adults. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2015;53(10):866-874. DOI: 10.5414/CP202388
34. Zhao Y, Harmatz JS, Epstein CR, Nakagawa Y, Kurosaki C, Nakamura T, et al. Favipiravir inhibits acetaminophen sulfate formation but minimally affects systemic pharmacokinetics of acetaminophen. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(5): 1076-1085. DOI: 10.1111/bcp.12644
35. Chen C, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *medRxiv*. 2020:2020.03.17.20037432. DOI: 10.1101/2020.03.17.20037432
36. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study [published online ahead of print, 2020 Mar 18]. *Engineering (Beijing)*. 2020;10.1016/j.eng.2020.03.007. DOI: 10.1016/j.eng.2020.03.007
37. Favipiravir Observational Study Group, Preliminary Report of the Favipiravir Observational Study in Japan (2020/5/15). Электронный ресурс https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_en_200529.pdf. Дата входа 16.08.2020.
38. Руженцова ТА, Чухляев ПВ, Хавкина ДА, Гарбузов АА, Плоскирева АА, Осешнюк РА, и др. Возможности этиотропной терапии коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у амбулаторных пациентов. Медицинский оппонент. 2020;1(9):48-58. / Ruzhentsova TA, Chukhlaev PV, Khavkina DA, Garbuzov AA, Ploskireva AA, Oseshnyuk RA, et al. Potential for etiotropic therapy of SARS-CoV-2-induced coronavirus disease in outpatients. *Medical Opponent (Meditsinskii Opponent)*. 2020;1(9):48-58.

Информация о соавторах:

Говоров Александр Викторович, доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И.Евдокимова
Адрес: 125206, Москва, ул. Вучетича, 21, корп. 3
E-mail: dr.govorov@gmail.com,
ORCID: 0000-0003-3299-0574

Васильев Александр Олегович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И.Евдокимова, врач-уролог Городской клинической больницы им. С.И.Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы, врач-методист Научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы
Адрес: 125206, Москва, ул. Вучетича, 21, корп. 3
E-mail: alexvasilyev@me.com;
ORCID: 0000-0001-5468-0011

Симакина Елена Николаевна, заведующая инфекционным отделением Смоленской клинической больницы №1, ассистент кафедры инфекционных болезней Смоленского государственного медицинского университета
Адрес: 214006, Смоленск, ул. Фрунзе, 40
Телефон: (4812) 41-3620
E-mail: e.simakina@mail.ru
ORCID: 0000-0002-5709-8913

Агафина Алина Сергеевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом доклинических и клинических исследований Государственной больницы №40 Курортного района Санкт-Петербурга
Адрес: 197706, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, 9, лит. Б
Телефон: (812) 437-3522
E-mail: a.agafina@mail.ru

Иванова Анастасия Юрьевна, ассистент кафедры факультетской терапии Рязанского государственного медицинского университета им. академика И.П.Павлова
Адрес: 390026, Рязань, Высоковольная, 9
Телефон: (4912) 36-0234
E-mail: Nastya_doctor@list.ru

Заславская Кира Яковлевна, медицинский менеджер ООО «ПРОМОМЭД ДМ»
Адрес: 129090, Москва, Проспект Мира, 13, стр. 1, оф. 107/2
Телефон: (495) 640-2518
E-mail: kiryonok@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-7348-9412

Грановская Марина Викторовна, кандидат биологических наук, присоединенный профессор Института системной биологии Университетского колледжа Дублина; директор по науке компании «Дженгуро»
E-mail: mgranovsk@gmail.com

Колонтарев Константин Борисович, доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И.Евдокимова, заведующий онкоурологическим отделением Городской клинической больницы им. С.И.Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы
Адрес: 125206, Москва, ул. Вучетича, 21, корп. 3
E-mail: kb80@yandex.ru
ORCID: 0000-0003-4511-5998

Пушкар Дмитрий Юрьевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И.Евдокимова, врач-уролог Городской клинической больницы им. С.И.Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы
Адрес: 125206, Москва, ул. Вучетича, 21, корп. 3
Телефон: (495) 609-6700
E-mail: pushkardm@mail.ru
ORCID: 0000-0002-6096-5723

Information about co-authors:

Alexander V. Govorov, MD, PhD, DSc, professor of the Department of Urology, A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Address: 21/3 Vuchetich str., Moscow, 125206, Russian Federation
E-mail: dr.govorov@gmail.com
ORCID: 0000-0003-3299-0574

Alexander O. Vasilyev, MD, PhD, assistant of the Department of Urology A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, urologist of S.I.Spaskukotsky City Clinical Hospital, urologist of the research Institute for Healthcare Organization and Medical Management
Address: 21/3 Vuchetich str., Moscow, 125206, Russian Federation
E-mail: alexvasilyev@me.com
ORCID: 0000-0001-5468-0011

Elena N. Simakina, head of the Department of Infectious Diseases, Smolensk Clinical Hospital No 1, assistant of department of infectious disease Smolensk State Medical University
Address: 40 Frunze str., Smolensk, 214006, Russian Federation
Phone: (4812) 41-3620
E-mail: e.simakina@mail.ru
ORCID: 0000-0002-5709-8913

Alina S. Agafina, MD, PhD, Head of department preclinical and clinical trials, City Hospital No 40 of Kurortny District
Address: 9A Borisov str., Sestroretsk, Saint Petersburg, 197706, Russian Federation
Phone: (812) 437-3522
E-mail: a.agafina@mail.ru

Anastasiya Yu. Ivanova, MD, PhD, assistant of department of Intermediate Level Therapy, academician I.P.Pavlov Rязан State Medical University
Address: 9 Vysokovoltynaya str., Ryazan, 390026, Russian Federation
Phone: (4912) 36-0234
E-mail: Nastya_doctor@list.ru

Kira Ya. Zaslavskaya, medical manager "PROMOMED DM" LLC
Address: office 107/2, 13/1 Prospect Mira, Moscow, 129090, Russian Federation
Phone: (495) 640-2518
E-mail: kiryonok@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-7348-9412

Marina V. Granovskaya, PhD in Biology, Associate Professor at the Institute of Systems Biology, University College Dublin; Director for Science of the Dzhenguro company
E-mail: mgranovsk@gmail.com

Konstantin B. Kolontarev, MD, PhD, DSc, professor of the Department of Urology A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Head the Oncourology Department of the S.I.Spaskukotsky City Clinical Hospital
Address: 21/3 Vuchetich str., Moscow, 125206, Russian Federation
E-mail: kb80@yandex.ru
ORCID: 0000-0003-4511-5998

Dmitry Yu. Pushkar, MD, PhD, DSc, Academician of the Russian Academy of Sciences, professor, head of the department of urology, A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, urologist of S.I.Spaskukotsky City Clinical Hospital
Address: 21/3 Vuchetich str., Moscow, 125206, Russian Federation
Phone: (495) 609-6700
E-mail: pushkardm@mail.ru
ORCID: 0000-0002-6096-5723