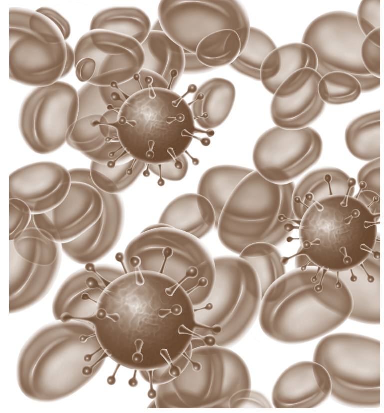
COVID-19



Эффективность и безопасность применения фавипиравира в комплексной терапии COVID-19 легкого и среднетяжелого течения

Руженцова Т.А.[1], Чухляев П.В.[1], Хавкина Д.А.[1], Гарбузов А.А.[1], Плоскирева А.А.[1], Осешнюк Р.А.[2], Солуянова Т.Н.[3], Шестакова И.В.[3], Вафин А.Ю.[3], Дмитрикова Е.П.[4], Мустафаев Д.М.[5], Домостроева Т.Н.[5], Отпущенникова М.В.[6], Покровский К.А.[6], Русанова М.Г.[7], Быстрицкий Д.А.[7], Маркова Т.Н.[8], Каплун Е.А.[8], Петина Д.В.[8], Костина Н.Е.[9], Лесина В.С.[9], Щербак С.Г.[10], Агафьина А.С.[10], Брук Ю.Ф.[11], Бронов О.Ю.[11], Шульц Е.И.[12], Красавина Э.Н.[13], Самсонов М.Ю.[13], Зинченко А.В.[14], Никольская М.В.[14], Разживина В.А.[14], Филон О.В.[14]

[1] Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 111123, г. Москва, Российская Федерация

[2] Общество с ограниченной ответственностью «Медицинский центр Эко-безопасность», 191119, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

[3] Акционерное общество «Группа компаний «Медси», 123056, г. Москва, Российская Федерация

[4] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Жуковская Городская клиническая больница», 140160, Московская область, г. Жуковский, Российская Федерация

[5] Общество с ограниченной ответственностью «Нейропрофи», 141090, Московская область, г. Королев, Российская Федерация

[6] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 67 им. Л.А. Ворохобова», 123423, г. Москва, Российская Федерация

[7] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Инфекционная клиническая больница № 1», 125367, г. Москва, Российская Федерация

[8] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 52», 123182, г. Москва, Российская Федерация

[9] Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1», 394066, г. Воронеж, Российская Федерация

[10] Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 40 Курортного района», 197706, г. Сестрорецк, Российская Федерация

[11] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, 105203, г. Москва, Российская Федерация

[12] Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 125047, г. Москва, Российская Федерация

[13] Акционерное общество «Р-Фарм», 123154, г. Москва, Российская Федерация

[14] Общество с ограниченной ответственностью «Технология лекарств», ГК «Р-Фарм», 141400, г. Химки, Российская Федерация

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности фавипиравира для лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) легкого и среднетяжелого течения.

Материал и методы. Проведено открытое рандомизированное многоцентровое клиническое исследование с активным контролем у амбулаторных и госпитализированных пациентов с COVID-19 легкого и среднетяжелого течения. В исследовании приняли участие 168 пациентов в возрасте 18–60 лет с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 (методом полимеразной цепной реакции мазков из рото- и носоглотки). Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы терапии фавипиравиром (по 1800 мг 2 раза в 1-й день, по 800 мг 2 раза в день – со 2-го по 10-й дни) либо стандартной терапии (умифеновир + интраназальный интерферон альфа-2b или гидроксихлорохин, длительность – до 10 дней). Пациенты также получали необходимую сопутствующую симптоматическую терапию. Комбинированная первичная конечная точка включала оценку медиан времени до улучшения клинического статуса и элиминации вируса.

Результаты и обсуждение. Установлено, что в группе фавипиравира клиническое улучшение наступало на 4 дня быстрее, чем в группе стандартной терапии: медианы времени до клинического улучшения составили 6,0 [межквартильный диапазон (МКД) 4,0; 9,3] дня и 10,0 (МКД 5,0; 21,0) дней соответственно [hazard ratio (HR) 1,63; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,14–2,34, p=0,007]. Частота клинического улучшения на 7-й день в группе фавипиравира была в 1,5 раза выше по сравнению с группой стандартной терапии: 52,7 против 35,7% [risk ratio (RR) 1,50; 95% ДИ 1,02–2,22; p=0,020]. Достоверной разницы медиан времени до элиминации вируса не наблюдалось. Однако частота элиминации вируса на 3-й и 5-й день в группе фавипиравира была значимо выше: на 3-й день она наблюдалась у 71,4% пациентов в группе фавипиравира против 57,1% в группе стандартной терапии (RR 1,27; 95% ДИ 0,99–1,64; p=0,030), а на 5-й день у 81,2 против 67,9% соответственно (RR 1,22; 95% ДИ 1,00–1,48; p=0,022). Фавипиравир хорошо переносился пациентами, а большинство нежелательных явлений имели легкую степень тяжести. Среди наиболее частых нежелательных явлений отмечали бессимптомную гиперурикемию, транзиторное повышение уровней аланин- и аспартатаминотрансферазы и желудочно-кишечные нарушения (диарея, тошнота, боль в животе).

Полученные результаты подтверждают преимущество фавипиравира по сравнению со стандартной этиотропной терапией при применении у пациентов с COVID-19 легкого и среднетяжелого течения.

Ключевые слова:
COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирусная пневмония, коронавирусная инфекция, фавипиравир

Финансирование. Исследование было выполнено при спонсорской поддержке ГК «Р-Фарм».
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования – Брук Ю.Ф., Шестакова И.В., Красавина Э.Н.; Самсонов М.Ю., Никольская М.В., Разживина В.А., Вафин А.Ю.; проведение клинической части – Руженцова Т.А., Чухляев П.В., Хавкина Д.А., Гарбузов А.А., Плоскирева А.А., Осешнюк Р.А., Солуянова Т.Н., Шестакова И.В., Вафин А.Ю.; Дмитрикова Е.П., Мустафаев Д.М., Домостроева Т.Н., Отпущенникова М.В., Покровский К.А., Русанова М.Г., Быстрицкий Д.А., Маркова Т.Н., Каплун Е.А., Петина Д.В, Костина Н.Е., Лесина В.С., Щербак С.Г., Агафина А.С., Разживина В.А.; оценка данных КТ – Бронов О.Ю., Шульц Е.И.; анализ данных – Руженцова Т.А., Зинченко А.В., Никольская М.В., Филон О.В.; написание текста – Руженцова Т.А., Красавина Э.Н., Зинченко А.В., Никольская М.В., Филон О.В.

Для цитирования: Руженцова Т.А., Чухляев П.В., Хавкина Д.А., Гарбузов А.А., Плоскирева А.А., Осешнюк Р.А., Солуянова Т.Н., Шестакова И.В., Вафин А.Ю., Дмитрикова Е.П., Мустафаев Д.М., Домостроева Т.Н., Отпущенникова М.В., Покровский К.А., Русанова М.Г., Быстрицкий Д.А., Маркова Т.Н., Каплун Е.А., Петина Д.В., Костина Н.Е., Лесина В.С., Щербак С.Г., Агафьина А.С., Брук Ю.Ф., Бронов О.Ю., Шульц Е.И., Красавина Э.Н., Самсонов М.Ю., Зинченко А.В., Никольская М.В., Разживина В.А., Филон О.В. Эффективность и безопасность применения фавипиравира в комплексной терапии COVID-19 легкого и среднетяжелого течения // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 4. С. 26–38. DOI: https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-26-38
Статья поступила в редакцию 25.09.2020. **Принята в печать** 12.10.2020.

Efficacy and safety of favipiravir in a complex therapy of mild to moderate COVID-19

Ruzhentsova T.A.[1], Chukhlyaev P.V.[1], Khavkina D.A.[1], Garbuzov A.A.[1], Ploskireva A.A.[1], Oseshnyuk R.A.[2], Soluyanova T.N.[3], Shestakova I.V.[3], Vafin A.Yu.[3], Dmitrikova E.P.[4], Mustafaev D.M.[5], Domostroeva T.N.[5], Otpuschennikova M.V.[6], Pokrovsky K.A.[6], Rusanova M.G.[7], Bystritsky D.A.[7], Markova T.N.[8], Kaplun E.A.[8], Petina D.V.[8], Kostina N.E.[9], Lesina V.S.[9], Shcherbak S.G.[10], Agaf'ina A.S.[10], Brook Yu.F.[11], Bronov O.Yu.[11], Shultz E.I.[12], Krasavina E.N.[13], Samsonov M.Yu.[13], Zinchenko A.V.[14], Nikolskaya M.V.[14], Razzhivina V.A.[14], Filon O.V.[14]

[1] Central Research Institute for Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, 111123, Moscow, Russian Federation
[2] LLC "MC Eco-safety", 191119, St. Petersburg. Russian Federation
[3] JSC "Group of Companies" Medsi", 123056, Moscow, Russian Federation
[4] Zhukovskaya City Clinical Hospital, 140160, Zhukovsky, Russian Federation
[5] LLC "Neuroprofi", 141090, Korolev, Russian Federation
[6] City Clinical Hospital No. 67 named after L.A. Vorokhobova, 123423, Moscow, Russian Federation
[7] Infectious Clinical Hospital No. 1, 125367, Moscow, Russian Federation
[8] City Clinical Hospital No. 52, 123182, Moscow, Russian Federation

[9] Voronezh Regional Clinic Hospital No. 1, 394066, Voronezh, Russian Federation
[10] City Hospital No. 40 Kurortny District, 197706, Sestroretsk, Russian Federation
[11] National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 105203, Moscow, Russian Federation
[12] N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Health of the Russian Federation, 125047, Moscow, Russian Federation
[13] JSC "R-Pharm", 123154, Moscow, Russian Federation
[14] LLC "Technology of Drugs", Company Group "R-Pharm", 141400, Khimki, Russian Federation

Aim of the study – to assess the efficacy and safety of favipiravir for treatment of mild to moderate coronavirus disease (COVID-19).

Material and methods. An open-labeled, randomized, active-controlled multicenter trial of favipiravir in out- and hospitalized patients with mild to moderate COVID-19 was conducted. Eligible patients were aged 18–60 years and had laboratory confirmed by PCR test infection of SARS-CoV-2. Patients were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive either favipiravir (1800 mg BID on day 1, followed by 800 mg BID for 9 days), or standard of care (SOC) treatment (umifenovir + intranasal interferon alpha-2b, or hydroxychloroquine for up to 10 days). In needed, patients received concomitant symptomatic medication. The co-primary outcomes were the time to clinical improvement and the time to viral clearance.

Results and discussion. It was found that the median time to clinical improvement was 6.0 [interquartile range (IQR) 4.0; 9.3] days in favipiravir group and 10.0 (IQR 5.0; 21.0) days in SOC group; the median difference was 4 days [hazard ratio (HR) 1.63; 95% confidence interval (CI) 1.14–2.34, p=0.007]. The rate of clinical improvement in the favipiravir group on day 7 was 1.5-fold higher compared to SOC: 52.7% vs 35.7% [risk ratio (RR) 1.50; 95% CI 1.02–2.22; p=0.020]. Despite an absence of statistically significant difference between the median time to viral elimination, the rates of viral elimination on day 3 and day 5 were significantly higher in favipiravir group: on the day 3 viral elimination was observed for in 71.4% of patients, who received favipiravir vs 57.1% in SOC group (RR 1.27; 95% CI 0.99–1.64; p=0.030), on the day 5 81.2 vs 67.9%, respectively (RR 1.22; 95% CI 1.00–1.48; p=0.022).

Favipiravir was well tolerated: most of the adverse events (AE) were mild. The most common AEs were asymptomatic hyperuricemia, transient elevation of ALT & AST, and gastrointestinal disorders (diarrhea, nausea, abdominal pain).

This study confirmed the superiority of favipiravir vs standard ethiotropic therapy in treatment of patients with mild to moderate COVID-19.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus pneumonia, coronavirus infection, favipiravir

Funding. The study was carried out with the sponsorship of the R-Pharm Group of Companies.
Conflict of interests. Authors declare no conflict of interests
Contribution. Study concept and design – Brook Yu.F., Shestakova I.V., Krasavina E.N., Samsonov M.Yu., Nikolskaya M.V., Razzhivina V.A., Vafin A.Yu.; clinical part conduction – Ruzhentsova T.A., Chukhlyaev P.V., Khavkina D.A., Garbuzov A.A., Ploskireva A.A., Oseshnyuk R.A., Soluyanova T.N., Shestakova I.V., Vafin A.Yu., Dmitrikova E.P., Mustafaev D.M., Domostroeva T.N., Otpuschennikova M.V., Pokrovsky K.A., Rusanova M.G., Bystritsky D.A., Markova T.N., Kaplun E.A., Petina D.V, Kostina N.E., Lesina V.S., Shcherbak S.G., Agafina A.S., Razzhivina V.A.; CT data assessment – Bronov O.Yu., Shultz E.I.; data analysis – Ruzhentsova T.A., Zinchenko A.V., Nikolskaya M.V., Filon O.V.; manuscript writing: Ruzhentsova T.A., Krasavina E.N., Zinchenko A.V., Nikolskaya M.V., Filon O.V.

For citation: Ruzhentsova T.A., Chukhlyaev P.V., Khavkina D.A., Garbuzov A.A., Ploskireva A.A., Oseshnyuk R.A., Soluyanova T.N., Shestakova I.V., Vafin A.Yu., Dmitrikova E.P., Mustafaev D.M., Domostroeva T.N., Otpuschennikova M.V., Pokrovsky K.A., Rusanova M.G., Bystritsky D.A., Markova T.N., Kaplun E.A., Petina D.V., Kostina N.E., Lesina V.S., Shcherbak S.G., Agaf'ina A.S., Brook Yu.F.,Bronov O.Yu., Shultz E.I., Krasavina E.N., Samsonov M.Yu., Zinchenko A.V., Nikolskaya M.V., Razzhivina V.A., Filon O.V. Efficacy and safety of favipiravir in a complex therapy of mild to moderate COVID-19. Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2020; 9 (4): 26–38. DOI: https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-26-38 (in Russian)
Received 25.09.2020. **Accepted for publication** 12.10.2020.

Глобальная пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2, поставила перед фармацевтической отраслью амбициозную задачу по оперативному поиску эффективных и безопасных методов лечения и профилактики данного заболевания, включая этиотропную терапию. Учитывая необходимость разработки противовирусных препаратов в сжатые сроки, основная стратегия заключалась в так называемом репозиционировании – исследовании существующих противовирусных препаратов, с доказанной эффективностью и безопасностью в отношении других нозологий, которые потенциально могли бы оказывать эффект на вирус SARS-CoV-2 с учетом их механизма действия [1]. Одним из таких препаратов стал фавипиравир [2].

Фавипиравир представляет собой пролекарство, пуриновый нуклеотид, который фосфорибозилируется клеточными ферментами до активной формы, фавипиравир-рибофуранозил-5′-трифосфата [3]. Активная форма селективно ингибирует РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRP), фермент, необходимый для репликации РНК- вирусов, действуя внутри инфицированных клеток как аналог пуринового основания, включаясь вместо гуанина и аденина [4]. Каталитический домен RdRP эволюционно консервативен в различных РНК-вирусах, что объясняет наблюдаемый широкий спектр противовирусной активности фавипиравира. Помимо вируса гриппа, он успешно подавляет репликацию многих других РНК-вирусов, включая аренавирусы, флебовирусы, хантавирусы, флавивирусы, энтеровирусы, альфавирус, парамиксовирус, респираторно-синцитиальный вирус и норовирусы.

Первоначально фавипиравир был разработан для лечения инфекции, вызванной вирусами гриппа. Однако в начале эпидемии COVID-19 Wang и соавт. сообщили о наличии ингибирующего эффекта у данного вещества в отношении вируса SARS-CoV-2 в экспериментах *in vitro* на культуре клеток Vero E6 [6]. В начале 2020 г. были опубликованы результаты нескольких небольших клинических исследований, свидетельствующих о потенциальной эффективности препарата фавипиравир при COVID-19 [7, 8]. Несмотря на многообещающие результаты, данные исследования имели ряд ограничений и невысокий уровень доказательности, связанный с дизайном: малое количество пациентов, ретроспективный сбор данных.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности фавипиравира для лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) легкого и среднетяжелого течения.

Материал и методы

Проведено многоцентровое открытое рандомизированное клиническое исследование III фазы с активным контролем с участием амбулаторных и стационарных пациентов с COVID-19, ранее не получавших этиотропную терапию в отношении данного заболевания.

В исследование включали мужчин и женщин в возрасте от 18 до 60 лет с инфекцией SARS-CoV-2, подтвержденной по результатам анализа мазков из рото- или носоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), с легким или среднетяжелым течением заболевания, без дыхательной недостаточности, с длительностью симптомов от начала заболевания не более 6 дней до момента рандомизации.

Критериями невключения в исследование были: дыхательная недостаточность (уровень сатурации кислорода ≤93%), необходимость искусственной вентиляции легких на этапе скрининга, тяжелое или крайне тяжелое течение COVID-19, снижение уровня сознания, распространенное поражение легких при обследовании с помощью компьютерной томографии (КТ), соответствующее стадии КТ-4, согласно рекомендациям Департамента здравоохранения г. Москвы [9], нестабильная гемодинамика, лабораторные отклонения на скрининге [повышение уровня аспартат- (АСТ) или аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 2,5 раза от верхней границы нормы (ВГН), количество тромбоцитов $<50\times10^9$/л], тяжелые хронические заболевания легких, сердечно-сосудистой системы, печени, выраженное ожирение, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, состояния, связанные с нарушением функционирования иммунной системы (ВИЧ, онкологические заболевания, аутоиммунные заболевания), иммуносупрессивная терапия.

До начала участия в исследовании все пациенты подписали форму информированного согласия. Все пациенты и их половые партнеры с сохранным репродуктивным потенциалом должны были использовать надежные методы контрацепции на протяжении всего периода исследования и в течение 3 мес после завершения лечения.

Проведение исследования было разрешено Минздравом России (разрешение № 201 от 20.05.2020), одобрено Советом по этике Минздрава России, а также независимыми этическими комитетами всех клинических центров, принимавших участие в исследовании, и проводилось в соответствии с принципами надлежащей клинической практики. Набор в исследование проводили в 10 исследовательских центрах на территории России.

Пациентов в ходе рандомизации распределяли в соотношении 2:1 либо в группу фавипиравира (Коронавир, ГК «Р-Фарм», Россия), либо в группу стандартной терапии. Рандомизацию проводили с помощью электронной системы после стратификации по следующим критериям: тяжесть течения (легкое или среднетяжелое), возраст (<45 или ≥45 лет) и степень тяжести по КТ (КТ-0-1 или КТ-2-3).

Пациенты принимали фавипиравир перорально по схеме: в 1-й день – по 1800 мг (9 таблеток по 200 мг) 2 раза в день с интервалом в 12 ч, с 2-го по 10-й дни – по 800 мг (4 таблетки по 200 мг) также 2 раза в день с интервалом в 12 ч. В группе сравнения в качестве этиотропной терапии пациенты получали либо умифеновир (перорально по 200 мг 4 раза в день) с дополнительным назначением интраназального интерферона альфа-2b (10 000 МЕ/мл по 3 капли в каждый носовой ход 5 раз в день), либо гидроксихлорохин (по 400 мг 2 раза в 1-й день, далее по 200 мг 2 раза в день, или по 200 мг 2 раза в 1-й день, далее по 100 мг 2 раза в день) на протяжении до 10 дней, в зависимости от тяжести состояния пациента. Все пациенты получали также сопутствующую симптоматическую терапию в соответствии с актуальной версией Временных методических рекомендаций Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции (COVID-19)» [10, 11], включая жаропонижающие, антибактериальные средства, антикоагулянты и пр.

Эффективность терапии оценивали на основании комбинированной первичной конечной точки: медианы времени до улучшения клинического статуса [определяли уменьшение как минимум на 1 категорию по Порядковой шкале клинического улучшения Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), представленной в табл. 1] и медианы времени до достижения элиминации вируса (определяли как отсутствие SARS-CoV-2 по результатам 2 последовательных исследований методом ПЦР мазков, взятых с интервалом не менее 24 ч).

Вторичные и ключевые поисковые конечные точки предполагали оценку клинических, вирусологических и радиологических параметров, в частности определение доли пациентов (%) с улучшением клинического статуса и доли пациентов с установленной элиминацией вируса в определенные временны́е точки; времени до нормализации тем-

Таблица 1. Порядковая шкала клинического улучшения ВОЗ (Ordinal Scale for Clinical Improvement)

Статус пациента	Описание	Оценка
Здоров*	Отсутствие клинических проявлений** и лабораторного подтверждения отсутствия инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19)	0
Амбулаторный	Нет ограничений повседневной активности	1
	Повседневная активность ограничена	2
Госпитализирован, средняя тяжесть состояния	Оксигенотерапия не требуется	3
	Требуется оксигенотерапия через маску или носовые канюли	4
Госпитализирован, тяжелое состояние	Неинвазивная вентиляция или высокопоточная оксигенация	5
	Интубация, ИВЛ	6
	ИВЛ + лечение органной недостаточности (вазопрессоры, экстракорпоральная мембранная оксигенация, заместительная почечная терапия)	7
	Летальный исход	8

Примечание. ** – 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; ИВЛ – искусственная вентиляция легких.*

пературы тела и доли пациентов с разрешением изменений в легких по данным КТ в 14-й день от начала терапии.

Для оценки клинической эффективности терапии проводили ежедневный мониторинг клинического состояния пациентов на протяжении первых 10 дней исследования, а далее на 14, 21 и 28-е сутки. Анализ мазков с помощью ПЦР на SARS-CoV-2 из ротоглотки выполняли на 3, 5, 7, 10, 14, 21 и 28-й дни исследования, до момента наступления элиминации вируса. КТ органов грудной клетки проводили в день скрининга, затем на 5, 14, 28-е сутки и дополнительно, при необходимости.

Проведена оценка параметров безопасности у всех пациентов. Для этого на регулярной основе осуществляли сбор информации о жалобах, определяли жизненно важные показатели (температуру тела, уровень сатурации кислородом крови, артериальное давление и пульс), проводили клинико-лабораторные исследования (клинический и биохимический анализы крови, коагулограмму, общий анализ мочи), выполняли контроль ЭКГ.

Оценивали частоту и тяжесть нежелательных явлений (НЯ) и серьезных НЯ. Степень тяжести НЯ определяли в соответствии с Общими терминологическими критериями для нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) Национального института рака (National Cancer Institute, NCI) версии 5.0.

Статистический анализ данных эффективности, согласно протоколу, проводили в группе всех рандомизированных пациентов (intent-to-treat, ITT), анализ параметров безопасности – в группе пациентов, получивших по крайней мере одну дозу исследуемого препарата. Для оценки первичных конечных точек (времени до улучшения клинического статуса и времени до элиминации вируса) использовали метод Каплана–Майера, для оценки межгрупповых различий использовали лог-ранговый тест. Отношения рисков (RR и HR) с 95% ДИ рассчитывали с помощью модели пропорциональных рисков Кокса.

При расчете размера выборки было установлено, что для демонстрации достоверных различий между группами по времени до клинического улучшения при мощности 90% требуется не менее 168 пациентов (с учетом 129 событий клинического улучшения). Для первичных конечных точек применяли односторонний уровень альфа 0,025, для прочих параметров эффективности и безопасности – двусторонний уровень альфа 0,05.

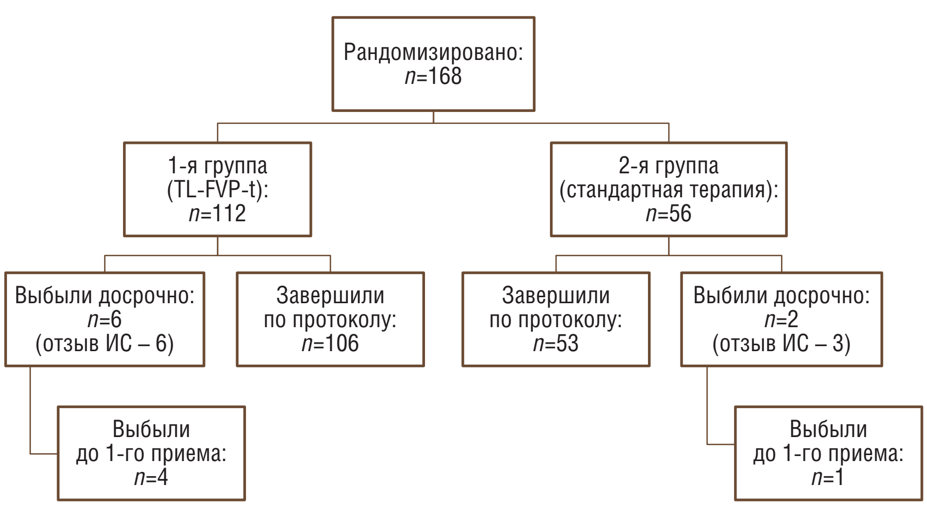


Рис. 1. Распределение пациентов в исследовании

ИС – информированное согласие.

Таблица 2. Исходные характеристики пациентов ITT-группы

Показатель	Группа фавипиравира (*n*=112)	Группа стандартной терапии (*n*=56)
Возраст, годы		
среднее (СО*)	41,7 (10,6)	42,0 (10,4)
Пол		
женский, абс. (%)	63 (56,2)	26 (46,4)
мужской, абс. (%)	49 (43,8)	30 (53,6)
Раса**		
европеоидная, абс. (%)	111 (99,1)	55 (98,2)
монголоидная, абс. (%)	1 (0,9)	1 (1,8)
Когорта пациентов		
амбулаторная, абс. (%)	83 (74,1)	44 (78,6)
госпитальная, абс. (%)	29 (25,9)	12 (21,4)
Время от начала симптомов до рандомизации		
среднее (СО), дни	3,5 (1,4)	3,6 (1.4)
≤3 дней, абс. (%)	53 (47,3)	24 (42,9)
4–6 дней, абс. (%)	59 (52,7)	32 (57,1)
Течение заболевания на скрининге		
легкое, абс. (%)	28 (25,0)	15 (26,8)
среднетяжелое, абс. (%)	84 (75,0)	41 (73,2)
Оценка по шкале ВОЗ на скрининге:		
1 – амбулаторный, нет ограничений повседневной активности, абс. (%)	14 (12,5)	13 (23,2)
2 – амбулаторный, повседневная активность ограничена, абс. (%)	69 (61,6)	31 (55,4)
3 – госпитализирован, оксигенотерапия не требуется, абс. (%)	28 (25,0)	10 (17,9)
4 – требуется оксигенотерапия через маску или носовые канюли, абс. (%)	1 (0,9)	2 (3,6)
Тяжесть изменений на КТ		
КТ-0, абс. (%)	28 (25,0)	13 (23,2)
КТ-1, абс. (%)	66 (58,9)	33 (58,9)
КТ-2, абс. (%)	12 (10,7)	8 (14,3)
КТ-3, абс. (%)	6 (5,4)	1 (1,8)
Гипертермия на скрининге	79 (70,5)	43 (76,8)

***Примечание.** * – СО – стандартное отклонение; ** – раса указана со слов пациента.*

Результаты и обсуждение

Для участия в исследовании были скринированы 190 пациентов, из них 168 были рандомизированы в группу фавипиравира (*n*=112), группу стандартной терапии (*n*=56). В группе фавипиравира 6 (5,4%) пациентов досрочно прекратили участие в исследовании в связи с отзывом информированного согласия, 4 из них до приема первой дозы исследуемого препарата. В группе стандартной терапии также 3 (5,4%) пациента отозвали согласие на участие в исследовании досрочно, 1 из них до начала приема терапии (рис. 1). Большинство пациентов (94,6%) в обеих группах завершили исследование в соответствии с протоколом.

В общей сложности 127 (75,5%) участников исследования были включены в амбулаторную когорту, а 41 (24,5%) пациент – в госпитальную. Таким образом, соотношение амбулаторных пациентов к госпитализированным составило 3:1. Исходные демографические параметры и характеристики заболевания были сбалансированы между двумя группами терапии (табл. 2). Среднее время от появления симптомов до рандомизации составило 3,5±1,4 и 3,6±1,4 дня в группах фавипиравира и стандартной терапии соответственно. Картину распространенного поражения легких на КТ наблюдали несколько чаще у пациентов в группе фавипиравира, чем в группе сравнения: КТ-3 регистрировали у 5,4 против 1,8% пациентов соответственно, но без статистической значимости.

Анализ первичных конечных точек в группе ITT продемонстрировал статистически значимое сокращение медианы времени до клинического улучшения в группе фавипиравира по сравнению с группой стандартной терапии: 6,0 ([межквартильный диапазон (МКД): 4,00; 9,25] дней по сравнению с 10,0 (МКД 5,0; 21,0) днями соответственно (отношение риска наступления клинического улучшения – HR 1,63; 95% ДИ 1,14–2,34; *p*=0,007) (рис. 2). Таким образом, разница между группами составила 4 дня. Клиническое улучшение было наиболее выражено в когорте амбулаторных пациентов, в которой разница медиан составила 8 дней: 6,0 (МКД: 4,0; 12,0) против 14,0 (МКД: 5,0; 28,0) дней в группах фавипиравира и стандартной терапии соответственно (HR 1,65; 95% ДИ 1,08–2,52, *p* = 0,019).

По времени до элиминации вируса в группе ITT различий между группами выявлено не было: медиана составила 3 дня для каждой. Однако в когорте госпитализированных пациентов элиминация вируса происходила значимо быстрее при применении фавипиравира: 3,0 (МКД 3,0; 3,0) по сравнению с 5,0 (МКД 4,5; 5,5) дня соответственно (HR 2,11; 95% ДИ 1,04–4,31; *p*=0,038). Несмотря на отсутствие различий

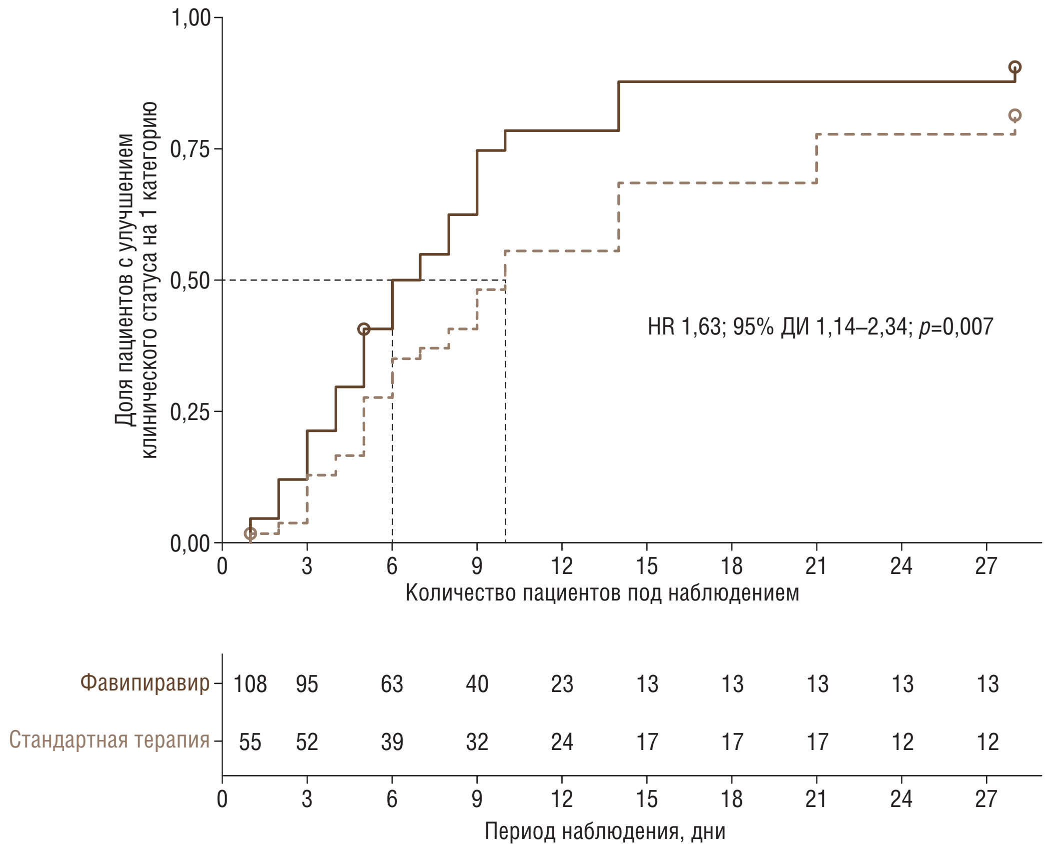


Рис. 2. Кривые Каплана–Майера для показателя времени до улучшения клинического статуса по Порядковой шкале клинического улучшения ВОЗ

медиан времени до элиминации в группе ITT, доля пациентов с отрицательными результатами ПЦР на 3-й и 5-й дни терапии была статистически больше в группе фавипиравира по сравнению с группой стандартной терапии: 80 (71,4%) из 112 по сравнению с 32 (57,1%) из 56 на 3-й день (относительный риск наступления элиминации вируса на 3-й день – RR 1,27; 95% ДИ 0,99–1,64; *p*=0,030), и у 91 (81,2%) из 112 против 38 (67,9%) из 56 на 5-й день (относительный риск наступления элиминации вируса на 5-й день – RR 1,22; 95% ДИ 1,00–1,48; *p*=0,022) соответственно. В последующие дни наблюдения значительных различий по данному показателю между группами не отмечено (табл. 3).

Доли пациентов с клиническим улучшением были также значимо выше на 7-й и 14-й дни в группе фавипиравира по сравнению с группой стандартной терапии. Так, на 7-й день клиническое улучшение наблюдали у 59 (52,7%) из 112 пациентов в группе фавипиравира по сравнению с 20 (35,7%) из 56 в группе сравнения (относительный риск наступления клинического улучшения на 7-й день – RR 1,50; 95% ДИ 1,02–2,22; *p*=0,020). На 14-й день данный показатель составил 93 (83,0%) из 112 в группе фавипиравира и 37 (66,1%) из 56 в группе сравнения соответственно (относительный риск наступления клинического улучшения на 14-й день RR 1,28; 95% ДИ 1,05–1,56; *p*=0,005).

Анализ показателей безопасности показал, что пациенты хорошо переносят фавипиравир. Какие-либо НЯ, независимо от связи с препаратом, отмечены у 80 (74,1%) из 108 пациентов в группе фавипиравира и у 33 (60,0%) из 55 в группе стандартной терапии (*p*=0,074) (табл. 4). Различие по частоте НЯ между группами в основном объяснялось большим количеством случаев развития гиперурикемии в группе фавипиравира.

Большинство зарегистрированных НЯ имели легкую степень тяжести согласно критериям NCI CTCAE 5.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)*.

Частота тяжелых НЯ (в настоящем исследовании среди тяжелых наблюдали НЯ только III степени) была одинаковой в обеих группах. Серьезные НЯ были зарегистрированы у 2 (1,9%) пациентов в группе фавипиравира и включали перелом кости и снижение сатурации кислорода в связи с прогрессированием COVID-19, оба случая были расценены

** Общие терминологические критерии для нежелательных явлений (CTCAE) широко используются в онкологическом сообществе в качестве стандартной классификации и шкалы оценки степени тяжести нежелательных явлений в клинических испытаниях противоопухолевой терапии и в других онкологических условиях. Национальный институт рака (NCI) Национального института здравоохранения (NIH) опубликовал стандартизированные определения нежелательных явлений, последняя CTCAE (версия 5.0). – Прим. ред.*

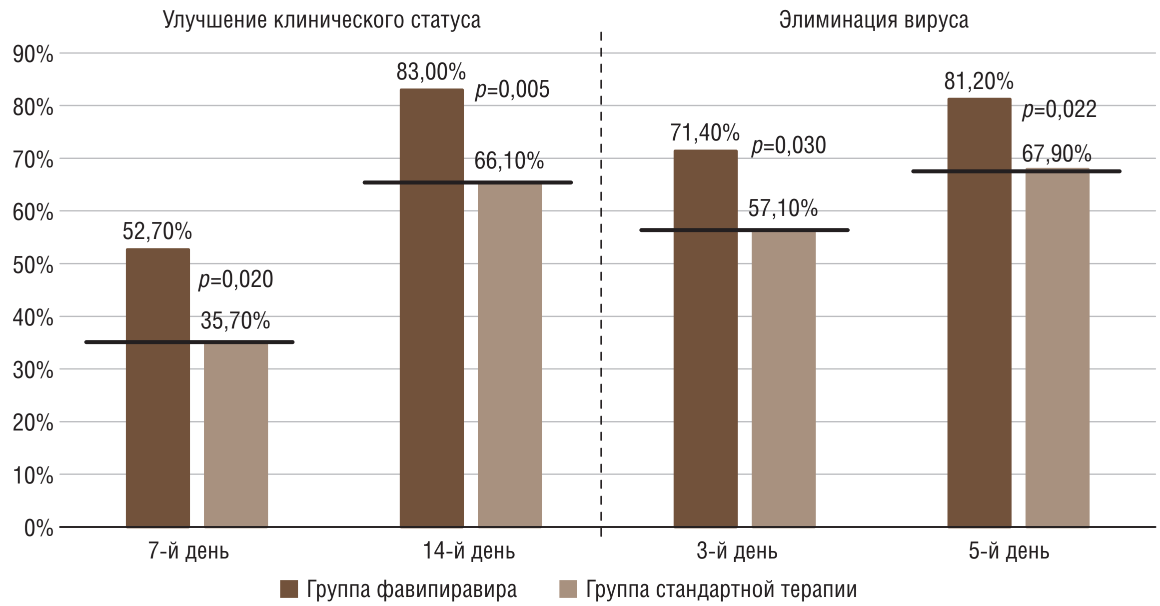


Рис. 3. Частота наступления улучшения клинического статуса на 1 балл по шкале ВОЗ и элиминации вируса SARS-CoV-2 в отдельные временные точки в группе ITT (*n*=168)

исследователями как не связанные с исследуемым препаратом. 2 (1,8%) пациента в группе фавипиравира и 1 (1,8%) в группе стандартной терапии прекратили лечение по причине развития НЯ. Все случаи отмены терапии были связаны с повышением АСТ и/или АЛТ II или III степени. После отмены терапии показатели нормализовались.

Следует отметить, что единственным НЯ, встречавшимся достоверно чаще в группе фавипиравира, была гиперурикемия. Данное НЯ типично для фавипиравира и купируется после завершения терапии: 45 (41,7%) из 108 против 2 (3,6%) из 55 соответственно ($p<0{,}0001$). По частоте развития других НЯ достоверных различий между группами не наблюдалось. Помимо гиперурикемии, прочими наиболее частыми НЯ в обеих группах были повышение уровня трансаминаз (АЛТ и АСТ), повышение уровня креатинкиназы, желудочно-кишечные нарушения (диарея, тошнота, боли в эпигастрии и животе) и гипергликемия.

Заключение

В настоящем исследовании было показано преимущество применения фавипиравира для лечения госпитализированных и амбулаторных пациентов с COVID-19 легкой и умеренной степени тяжести по сравнению с терапией гидроксихлорохином или умифеновиром в сочетании с интраназальным интерфероном α. Сокращение медианы времени до клинического улучшения составляло 4 дня в общей группе ITT, что можно считать клинически значимым периодом времени, учитывая особенности течения заболевания даже у пациентов с легким или среднетяжелым течением COVID-19. Доля пациентов со значительным клиническим улучшением на 7-й день была в 1,5 раза больше в группе, получавших терапию с препаратом фавипиравир.

По времени до элиминации вируса значимая разница в пользу группы фавипиравира наблюдалась только в когорте

Таблица 3. Частота наступления улучшения клинического статуса на 1 балл по шкале ВОЗ и элиминации вируса SARS-CoV-2 в отдельные временные точки в группе ITT (*n*=168)

Временная точка	Группа фавипиравира (*n*=112), абс. (%)	Группа стандартной терапии (*n*=56), абс. (%)	Относительный риск (95% ДИ)	*p*
Доля пациентов с улучшением клинического статуса				
7-й день	59 (52,7)	20 (35,7)	1,50 (1,02–2,22)	**0,020***
14-й день	93 (83,0)	37 (66,1)	1,28 (1,05–1,56)	**0,005***
28-й день	96 (85,7)	44 (78,6)	1,11 (0,96–1,29)	0,098
Доля пациентов с элиминацией вируса				
3-й день	80 (71,4)	32 (57,1)	1,27 (0,99–1,64)	**0,030***
5-й день	91 (81,2)	38 (67,9)	1,22 (1,00–1,48)	**0,022***
7-й день	95 (84,8)	46 (82,1)	1,05 (0,92–1,21)	0,296
10-й день	101 (90,2)	49 (87,5)	1,05 (0,95–1,17)	0,244
14-й день	103 (92,0)	53 (94,6)	0,99 (0,93–1,06)	0,750
28-й день	105 (93,8)	53 (94,6)	1,01 (0,95–1,07)	0,549

Примечание. *Статистический анализ выполняли с помощью точного критерия Фишера. Относительный риск рассчитан с помощью модели пропорциональных рисков Кокса; * – статистически значимые отличия.*

Таблица 4. Перечень нежелательных явлений (НЯ), зарегистрированных у 5% пациентов или более (*n*=163)

Нежелательное явление	Группа фавипиравира (*n*=108), абс. (%)	Группа стандартной терапии (*n*=55), абс. (%)
Любые НЯ	80 (74,1)	33 (60,0)
III степень	8 (7,4)	4 (7,3)
Отмена терапии по причине НЯ	2 (1,9)	1 (1,8)
III степень	1 (0,9)	1 (1,8)
Нарушения обмена веществ и питания		
Гиперурикемия*	45 (41,7)	2 (3,6)
Гипергликемия	14 (13,0)	7 (12,7)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		
Повышение АЛТ	38 (31,5)	12 (20,0)
III степень	3 (2,8)	2 (3,6)
Повышение АСТ	25 (21,3)	6 (10,9)
III степень	2 (1,9)	1 (1,8)
Повышение ЛДГ	6 (5,6)	1 (1,8)
Гипербилирубинемия	5 (4,6)	5 (9,1)
Желудочно-кишечные нарушения		
Диарея	16 (14,8)	7 (12,7)
Тошнота	9 (8,3)	5 (9,1)
Боль в эпигастрии	7 (6,5)	1 (1,8)
Боль в животе	8 (7,4)	4 (7,3)
Лабораторные и инструментальные данные		
Повышение креатинкиназы	15 (13,9)	10 (18,2)
III степень	0 (0,0)	1 (1,8)
Нарушения со стороны сердца		
Синусовая брадикардия	10 (9,3)	2 (3,6)
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки		
Сыпь	6 (5,6)	1 (1,8)
III степень	1 (0,9)	–

Примечание. *Степень тяжести НЯ определяли в соответствии с NCI CTCAE 5.0. (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0). Статистический анализ выполняли с помощью точного критерия Фишера. * – статистически значимое отличие (p<0,0001); ЛДГ – лактатдегидрогеназа.*

госпитализированных пациентов, в то время как в общей группе ITT значимых отличий не выявлено. Тем не менее частота элиминации вируса была значительно выше в группе фавипиравира на 3-й и 5-й дни исследования. В последующие дни наблюдения (7–28-й дни) значимой разницы между группами не было. Наблюдаемые результаты демонстрируют, что наиболее выраженный эффект фавипиравира в отношении элиминации вируса может наблюдаться в течение первых 5 дней терапии. С другой стороны, в настоящее время установлено, что конечные точки исследования, сопряженные со временем достижения отрицательного показателя ПЦР, не являются надежными прогностическими признаками определения успеха терапии [12, 13] и рассматриваются международными регуляторами только как вспомогательные при проведении клинических исследований лекарственных препаратов при новой коронавирусной инфекции. В то же время для клинических исследований III фазы в качестве первичной конечной точки рекомендованы показатели, связанные с клиническим ответом [14–17].

Необходимо также отметить, что результаты недавно завершившегося плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы у пациентов с коронавирусной инфекцией препарата Авиган (фавипиравир) компании FUJIFILM Toyama Chemical Co., Ltd., в целом согласуются с результатами, полученными в настоящем исследовании препарата Коронавир (фавипиравир). В данном исследовании с участием 156 пациентов было установлено, что медиана времени до наступления событий, определенных как первичная конечная точка (время до элиминации вируса SARS-CoV-2 и до облегчения симптомов: нормализация температуры тела, сатурации кислородом крови и КТ-картины пневмонии) составила 11,9 дня в группе Авигана и 14,7 в группе плацебо. Данная разница была статистически значимой (*p*=0,0136), а отношение рисков составило 1,593 (95% ДИ 1,024–2,479) [18].

Анализ параметров безопасности не выявил новых значимых нежелательных реакций при применении фавипиравира. В данном исследовании частота гиперурикемии в группе фавипиравира (41,7%) превысила показатели, опубликованные ранее, в рамках предыдущих клинических исследования: 9,9% у здоровых взрослых японских добровольцев [19] и 13,76% у пациентов с COVID-19, согласно данным Chen C. и соавт. [7]. Данное расхождение можно объяснить, с одной стороны, спецификой оценки НЯ в настоящем исследовании (подавляющее большинство наблюдаемых лабораторных отклонений расценивались как НЯ), с другой стороны – особенностью групп пациентов (различиями в частоте возникновения гиперурикемии в европейской и азиатской расе). Важно отметить, что медиана концентраций мочевой кислоты в крови лишь незначительно превышала пределы нормы в середине курса лечения и снижалась до нормальных значений после его окончания.

ОКРЫЛЯЮЩАЯ ПОБЕДА НАД ГЕПАТИТОМ С

АРЛАНСА®
НАРЛАПРЕВИР

Арланса – отечественный препарат прямого противовирусного действия[1]
Мощный ингибитор протеазы, предотвращающий репликацию вируса гепатита С[1, 2, 3, 6, 7]

01 Безинтерфероновая схема терапии ХГС*

12 НЕДЕЛЬ

94.1% пациентов — HCV RNA не выявлено через 4 недели[8]

90% УВО 12 — Ранее не леченные пациенты, (F0-F3)[9]

Низкая частота развития нежелательных явлений[8, 9]

12
- Нарлапревир 200 мг (2 таб по 100 мг 1 раз в день)
- Ритонавир 100 мг (1 раз в день вместе с нарлапревиром)
- Даклатасвир 60 мг (1 раз в день)

12
- Период наблюдения

02 Интерферонсодержащая схема терапии ХГС*

24 НЕДЕЛИ

90.8% УВО 24 — При исходной степени фиброза печени F0-F2 (по METAVIR)[4]

89.1% УВО 24 — У пациентов, ранее не получавших терапию

Профиль безопасности, сходный с плацебо[1, 4]

12
- Нарлапревир 200 мг (2 таб по 100 мг 1 раз в день)
- Ритонавир 100 мг (1 раз в день вместе с нарлапревиром)
- Пэгинтерферон альфа** (1 раз в неделю)
- Рибавирин** (ежедневно)

12
- Пэгинтерферон альфа** 1 раз в неделю
- Рибавирин**

24
- Период наблюдения

*Хронический гепатит С (ХГС)
**Выбор лекарственной формы и режима применения пэгинтерферона альфа и рибавирина должен осуществляться лечащим врачом

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Арланса®, ЛП-003622 от 12.05.2016. владелец регистрационного удостоверения АО «Р-ФАРМ».
2. Tong, X. et al. antimicrob. agents chemother. 54, 2365-2370 (2010). / Тонг Х. и соавт. антимикробные агенты и химиотерапия. 2010; 54:2365-70.
3. De Boiijne, J et al. hepatology. 52, (5), 1590-9 (2010).doi: 10.1002/hep.23899. / Де Брёйне Дж. и соавт. «гепатология». 52, (5), 1590-9 (2010).
4. Маевская М.В. и соавт. Эффективность и безопасность отечественного ингибитора протеазы нарлапревира у первичных и ранее леченных пациентов с хроническим гепатитом С, вызванным вирусом 1-го генотипа, без цирроза печени (результаты исследования PI-ONEER). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(6):41-51
5. Бакулин И.Г. Нарлапревир - отечественный препарат прямого противовирусного действия для лечения хронического гепатита С. Результаты исследования Pioneer // Журнал «Поликлиника». - 2016.- No4. - гастроэнтерология. с. 52-54.
6. Vierling, J. et al. Hepatology 54,1437a (2011). / Верлинг Дж. и соавт. «Гепатология» 54,1437a (2011).
7. Бурневич Э.З., Тихонова Н.Ю., Щаницина С.Е. Клин, фармакол. тер., 23 (5), 34-39 (2014).
8. Бурневич Э.З. и соавт. эффективность и безопасность Нарлапревира/Ритонавира в комбинации с даклатасвиром у ранее не получавших противовирусную терапию больных хроническим гепатитом с без цирроза печени, инфицированных вирусом гепатита С генотипа 1b// Журнал «клиническая фармакология и терапия».- 2018.- том 27.- No 4.-с. 35-39.
9. Chulanov VP et al. Narlaprevir/ritonavir and daclatasvir combination in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C genotype 1b infection. Hepatol Int. 2019:13(Suppl 1):S1-S266. doi: 10.1007/s12072-019-09936-5/ Чуланов В.П. и соавт. Нарлапревир/ритонавир в комбинации с даклатасвиром у ранее не леченных пациентов хроническим гепатитом С, 1b генотипа ВГС. Гепатол Инт 2019:13 (Доп. 1):S1-S266. doi: 10.1007/s12072-019-09936-5

Р-ФАРМ
Инновационные технологии здоровья

АРЛАНСА® (нарлапревир), 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Краткая инструкция. Показания к применению: Лечение хронического гепатита С (ХГС) генотипа 1 у взрослых пациентов в комбинации с другими лекарственными препаратами для лечения ХГС. Способ применения и дозы: Нарлапревир необходимо применять только в комбинации с другими лекарственными препаратами, предназначенными для терапии хронического вирусного гепатита С, и под тщательным мониторингом врача, обладающего достаточным опытом терапии гепатита С. Рекомендуемая доза препарата нарлапревир 200 мг (2 таблетки) внутрь 1 раз в сутки. Препарат нарлапревир следует принимать с ритонавиром (100 мг) один раз в день во время еды в одно и то же время. Противопоказания: Пациентам с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, не получающим антиретровирусную терапию, принимать комбинацию нарлапревир с ритонавиром противопоказано; при наличии противопоказаний к применению препаратов комбинированной терапии (ритонавир, пэгинтерферон альфа, рибавирин, даклатасвир) следует учитывать противопоказания к применению данных препаратов; повышенная чувствительность к нарлапревиру или к любому другому компоненту препарата; беременность или период грудного вскармливания; уровень нейтрофилов <500 кл/мкл; печеночная недостаточность; предшествующее лечение ХГС ингибиторами протеазы ВГС; детский возраст до 18 лет; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. С осторожностью: у пациентов, принимающих антикоагулянтные средства непрямого действия; нейтропения, анемия. Во время лечения женщинам и мужчинам детородного возраста рекомендуется использовать барьерный метод контрацепции. Совместный прием с лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT, требует тщательного контроля параметров ЭКГ. Побочное действие: Очень часто: астения, снижение уровня гемоглобина, снижение количества нейтрофилов, снижение количества лейкоцитов; Часто: анемия, лейкопения, нейтропения, лимфопения, тромбоцитопения, снижение аппетита, гиперурикемия, головная боль, дисгевзия, кашель, тошнота, гипербилирубинемия, кожный зуд, алопеция, крапивница, сыпь, миалгия, артралгия, гриппоподобное состояние, пирексия, утомляемость, снижение массы тела, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, снижение количества тромбоцитов; Полный список приведен в полной версии инструкции по применению лекарственного препарата Арланса®. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: При применении с лекарственными препаратами, являющимися субстратами, ингибиторами и/или индукторами изофермента CYP3A4, возможно изменение концентрации как нарлапревира и ритонавира, так и сопутствующих препаратов. При ко-инфекции ВИЧ/ВГС необходимо учитывать лекарственные взаимодействия сопутствующей терапии с каждым из компонентов терапии с применением нарлапревира. Нарлапревир применяется в составе комбинированной терапии, следует ознакомиться с возможными лекарственными взаимодействиями с каждым из компонентов терапии. Рекомендуется проводить мониторинг МНО у пациентов, получающих антагонисты витамина К. Особые указания: Препарат нарлапревир не применяется в виде монотерапии. Препарат нарлапревир применяется только в комбинации с другими лекарственными препаратами, указанными в разделе «Способ применения и дозы». Перед началом терапии необходимо ознакомиться с инструкциями по применению этих препаратов. У пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВГВ следует проводить мониторинг вирусной нагрузки ВГВ до начала комбинированной терапии с нарлапревиром, во время лечения и после его окончания. Применение препарата нарлапревир в комбинации с ритонавиром и даклатасвиром. Эффективность терапии препаратом нарлапревир в комбинации с ритонавиром и даклатасвиром у пациентов с ВГС генотипа 1b, у которых до начала лечения выявлялись ассоциированные с резистентностью замены аминокислот в участке NS5A вируса гепатита С в положениях L31 или Y93, не изучалась. В случае доступности соответствующих тестов необходимо рассмотреть возможность проведения определения ассоциированных с резистентностью замен аминокислот в участке NS5A ВГС в положениях L31 или Y93 (полиморфизмов) до начала терапии. Перед назначением препарата необходимо ознакомиться с полной версией инструкции по применению лекарственного препарата Арланса®. Выбор лекарственной формы и режима применения пэгинтерферона альфа и рибавирина должен осуществляться лечащим врачом. Условия хранения: В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °C. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности 2 года. Не использовать по истечении срока годности. Условия отпуска по рецепту. Владелец регистрационного удостоверения, Фасовщик/упаковщик/выпускающий контроль качества - АО «Р-Фарм», Россия. Претензии потребителей направлять по адресу: АО «Р-Фарм», 150061, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15, Тел./факс +7 (4852) 40 30 20 E-mail: info@rpharm.ru. Регистрационное удостоверение ЛП-003622 от 12.05.2016.

Информация предназначена только для медицинских и фармацевтических работников. EM-0001159

Настоящее исследование продемонстрировало возможность успешного применения фавипиравира у амбулаторных больных COVID-19. Терапия фавипиравиром в амбулаторных условиях дает преимущество более широкого охвата населения, страдающего COVID-19 в условиях пандемии, потенциально позволяет сократить расходы системы здравоохранения, связанные с лечением данного заболевания и его осложненного течения в условиях стационарной помощи.

На основании данных об эффективности и безопасности фавипиравира, полученных в рамках настоящего исследования, Минздрав России 17 сентября 2020 г. снял ограничение на применение препарата фавипиравир исключительно в условиях стационара. Принимая во внимание потенциальные риски тератогенного действия фавипиравира, наблюдавшиеся в доклинических исследованиях оригинального препарата фавипиравира [19], важнейшим условием его амбулаторного применения являются жесткие меры, направленные на предотвращение случаев беременности во время лечения и в течение 3 мес после терапии с применением фавипиравира.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Руженцова Татьяна Александровна (Tatiana A. Ruzhentsova) – доктор медицинских наук, руководитель отдела клинических исследований, профессор образовательного центра ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация
E-mail: ruzhencova@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-6945-2019

Хавкина Дарья Александровна (Daria A. Khavkina) – статистик отдела клинических исследований ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация
E-mail: havkina@gmail.com
https://orcid.org/0000-0001-5919-9841

Чухляев Павел Владимирович (Pavel V. Chukhlyaev) – методист отдела клинических исследований ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация
E-mail: pafachka@gmail.com
https://orcid.org/0000-0003-1210-1215

Гарбузов Александр Александрович (Alexander A. Garbuzov) – методист отдела клинических исследований ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация
E-mail: os.vertebra@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-3378-8418

Плоскирева Антонина Александровна (Antonina A. Ploskireva) – доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по клинической работе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация
E-mail: antonina@ploskireva.com
https://orcid.org/0000-0002-3612-1889

Осешнюк Родион Александрович (Rodion A. Oseshnyuk) – заместитель главного врача ООО «МЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: rao81@mail.ru

Солуянова Татьяна Николаевна (Tatyana N. Soluyanova) – кандидат медицинских наук, заведующая отделением эндокринологии клинико-диагностического центра АО «Группа компаний «Медси», Москва, Российская Федерация
E-mail soluyanova.tn@medsigroup.ru

Дмитрикова Елена Петровна (Elena P. Dmitrikova) – заведующая отделом клинической фармакологии ГБУЗ МО «Жуковская ГКБ», Московская область, г. Жуковский, Российская Федерация
E-mail dmitrikovaep@gmail.com

Вафин Адель Юнусович (Adel Yu. Vafin) – кандидат медицинских наук, исполняющий обязанности медицинского директора АО «Группа компаний «Медси», Москва, Российская Федерация
E-mail: info@medsigroup.ru
https://orcid.org/0000-0002-8638-3406

Шестакова Ирина Викторовна (Irina V. Shestakova) – доктор медицинских наук, врач-инфекционист АО «Группа компаний «Медси», Российская Федерация
E-mail: prof.shestakova@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0002-8516-9088

Домостроева Татьяна Николаевна (Tatiana N. Domostroeva) – врач-педиатр ООО «Нейропрофи», Московская область, г. Королев, Российская Федерация
E-mail: tanuha07_08@mail.ru

Мустафаев Джаваншир Мамед оглы (Dzhavanshir M. Mustafaev) – кандидат медицинских наук, врач-оториноларинголог ООО «Нейропрофи», Московская область, г. Королев, Российская Федерация
E-mail mjavanshir @mail.ru
https://orcid.org/0000-0003-1081-0317

Отпущенникова Мария Викторовна (Maria V. Otpushchennikova) – врач-клинический фармаколог ГБУЗ «ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова», Москва, Российская Федерация
E-mail: mali-jasmin@yandex.ru

Быстрицкий Дмитрий Алексеевич (Dmitriy A. Bistritskiy) – специалист организационно-методического отдела Департамента здравоохранения г. Москвы по инфекционным болезням, врач-инфекционист, врач-методист, заведующий отделением по оказанию платных медицинских услуг ГБУЗ «ИКБ № 1 ДЗМ», Москва, Российская Федерация
E-mail: bistritskiyda@ikb1.ru

Русанова Марина Геннадьевна (Marina G. Rusanova) – кандидат медицинских наук, заведующая дневным стационаром ГБУЗ «ИКБ № 1 ДЗМ», Москва, Российская Федерация
E-mail: rusanovamg@mail.ru

Костина Наталья Эдуардовна (Nataliya E. Kostina) – кандидат медицинских наук, заведующая пульмонологическим отделением БУЗ ВО ВОКБ № 1, Воронеж, Российская Федерация
E-mail: nata166k@yahoo.com

Лесина Виктория Сергеевна (Victoria S. Lesina) – врач пульмонологического отделения БУЗ ВО ВОКБ № 1, Воронеж, Российская Федерация
E-mail: vita252007@yandex.ru

Покровский Константин Александрович (Konstantin A. Pokrovskiy) – доктор медицинских наук, заместитель главного врача по хирургической помощи ГБУЗ «ГКБ № им. Л.А. Ворохобова», Москва, Российская Федерация
E-mail: 79859674633@yandex.ru

Маркова Татьяна Николаевна (Tatyana N. Markova) – доктор медицинских наук. заведующая отделением эндокринологии ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»; Москва, Российская Федерация
E-mail: Markovatn18@yandex.ru

Каплун Елена Анатольевна (Elena A. Kaplun) – врач-эндокринолог ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», Москва, Российская Федерация
E-mail: caplun.l@yandex.ua

Петина Диана Викторовна (Diana V. Petina) – врач-эндокринолог ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», Москва, Российская Федерация
E-mail: doctor_di93@mail.ru

Агафьина Алина Сергеевна (Alina S. Agafina) – кандидат медицинских наук, заведующая отделением клинических исследований СПб ГБУЗ «ГБ № 40», Санкт-Петербург, Сестрорецк, Российская Федерация
E-mail: a.agafina@mail.ru

Бронов Олег Юрьевич (Oleg Yu. Bronov) – кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог, доцент кафедры лучевой диагностики с курсом клинической радиологии, заведующий отделением ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: doctorbronov@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-2784-302X

Брук Юрий Федорович (Yury F. Brook) – врач-уролог ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: mosurol@gmail.com

Шульц Евгений Игоревич (Evgeny I. Shults) – кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: evgshults@gmail.com
https://orcid.org/0000-0001-5406-944X

Самсонов Михаил Юрьевич (Mikhail Yu. Samsonov) – кандидат медицинских наук, директор медицинского департамента АО «Р-Фарм», Москва, Российская Федерация
E-mail: samsonov@rpharm.ru
https://orcid.org/0000-0001-7721-5059

Красавина Эмилия Николаевна (Emilia N. Krasavina) – кандидат медицинских наук, медицинский советник АО «Р-Фарм», Москва, Российская Федерация
E-mail: krasavina@rpharm.ru

Зинченко Аркадий Владимирович (Arkadiy V. Zintchenko) – PhD, менеджер проектов ООО «Технология лекарств», ГК «Р-Фарм», Московская область, Химки, Российская Федерация
E-mail: zinchenko@drugsformulation.ru

Разживина Виктория Александровна (Victoria A. Razzhivina) – кандидат биологических наук, руководитель отдела клинических исследований ООО «Технология лекарств», ГК «Р-Фарм», Московская область, Химки, Российская Федерация
E-mail: var@drugsformulation.ru

Никольская Мария Викторовна (Mariya V. Nikolskaya) – руководитель отдела медицинской информации ООО «Технология лекарств», ГК «Р-Фарм», Московская область, Химки, Российская Федерация
E-mail: nikolskaja.m@gmail.com

Филон Ольга Владимировна (Olga V. Filon) – медицинский директор ООО «Технология лекарств», ГК «Р-Фарм», Московская область, Химки, Российская Федерация
E-mail: Filon@drugsformulation.ru
https://orcid.org/0000-0002-8735-7429

ЛИТЕРАТУРА

1. Tu Y.F., Chien C.S., Yarmishyn A.A. et al. A review of SARS-CoV-2 and the ongoing clinical trials // Int. J. Mol. Sci. 2020. Vol. 21, N 7. Art. 2657. DOI:10.3390/ijms21072657

2. 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. DOI:10.1016/j.antiviral.2018.03.003

3. Furuta Y., Takahashi K., Shiraki K., et al. T-705 (favipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections // Antiviral. Res. 2009. Vol. 82, N 3. P. 95–102. DOI: 10.1016/j.antiviral.2009.02.198

4. Furuta Y., Gowen B.B., Takahashi K., Shiraki K., Smee D.F., Barnard D.L. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor // Antiviral. Res. 2013. Vol. 100, N 2. P. 446–454. DOI: 10.1016/j.antiviral.2013.09.015

5. 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: 10.2183/pjab.93.027

6. Wang M., Cao R., Zhang L. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro // Cell Res. 2020. Vol. 30, N 3. P. 269–271. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0

7. Chen C., Huang J., Cheng Z. et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial // MedRxiv. 2020.

8. Cai Q., Yang M., Liu D. et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID19: an open-label control study // Engineering. 2020.

9. Методические рекомендации № 72. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов. Правительство Москвы, Департамент здравоохранения г. Москвы. Москва, 2020.

10. Временные методические рекомендации профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Версия 6 (28.04.2020).

11. Временные методические рекомендации профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Версия 7 (03.06.2020).

12. Fujifilm's Avigan inconclusive in COVID-19 patients in Japan trial. Reuters World NewsJuly 10, 2020/9:05 AM/2 months ago (https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-avigan-trial/fujifilms-avigan-inconclusive-in-covid-19-patients-in-japan-trial-idUSKBN24B0M4; date of reference: August 30, 2020).

13. Liu W.-D. et al. Letter to the editor. Prolonged virus shedding even after seroconversion in a patient with COVID-19 // J. Infect. 2020. Vol. 81, N 2. P. 318–356. DOI: doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.063

14. WHO R&D Blueprint novel Coronavirus COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis © World Health Organization 2020. February 18, 2020, Geneva, Switzerland (https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/COVID-19_Treatment_Trial_Design_Master_Protocol_synopsis_Final_18022020.pdf; date of reference: August 30, 2020).

15. The portal of the Russian Ministry of Health (https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=1bf6ea37-2035-45cf-aeb0-08d087c57cdf&CIPermGUID=89427E53-84C2-483E-8B04-1E9496E2D8B3; date of reference: May 21, 2020).

16. FDA Guidance for Industry. COVID-19: Developing drugs and biological products for treatment or prevention guidance for industry. May 2020 (https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/covid-19-developing-drugs-and-biological-products-treatment-or-prevention; date of reference: August 30, 2020).

17. International Coalition of Medicines Regulatory Authorities. ICMRA COVID-19 treatments and clinical trials workshop #2, July 2020 (http://icmra.info/drupal/news/20july2020/summary; date of reference: August 30, 2020).

18. Anti-influenza drug Avigan® Tablet Meets Primary Endpoint in Phase III Clinical Trial in Japan for COVID-19 patients (https://www.fujifilm.com/jp/en/news/hq/5451; date of reference: September 27, 2020).

19. PMDA. Avigan Tablet 200 mg. Report on the deliberation results. March 4, 2014 Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau Ministry of Health, Labour and Welfare (https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf; date of reference: June 30, 2020).

REFERENCES

1. Tu Y.F., Chien C.S., Yarmishyn A.A., et al. A Review of SARS-CoV-2 and the ongoing clinical Trials. Int J Mol Sci. 2020; 21 (7): 2657. Published 2020 Apr 10. doi:10.3390/ijms21072657

2. Delang L., Abdelnabi R., Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. Antiviral Res. 2018; 153: 8–94. DOI: 10.1016/j.antiviral.2018.03.003

3. Furuta Y., Takahashi K., Shiraki K., et al. T-705 (favipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections. Antiviral Res. 2009; 82 (3): 95–102. DOI: 10.1016/j.antiviral.2009.02.198

4. Furuta Y., Gowen B.B., Takahashi K., Shiraki K., Smee D.F., Barnard D.L. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. Antiviral Res. 2013; 100 (2): 446–54. doi:10.1016/j.antiviral.2013.09.015

5. 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: 10.2183/pjab.93.027

6. Wang M., Cao R., Zhang L., et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020; 30 (3): 269–71. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0

7. Chen C., Huang J., Cheng Z., et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. MedRxiv 2020.

8. Cai Q., Yang M., Liu D., et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID19: An open-label control study. Engineering. 2020.

9. Methodical recommendations N 72. Radiological diagnostics of coronavirus disease (COVID-19): organization, methodology, interpretation of the results. Moscow City Government, Moscow City Health Department. Moscow, 2020.

10. Interim guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Ministry of Health of the Russian Federation. Version 6 (04/28/2020).

11. Interim guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Ministry of Health of the Russian Federation. Version 7 (06/03/2020).

12. Fujifilm's Avigan inconclusive in COVID-19 patients in Japan trial. Reuters World NewsJuly 10, 2020/9:05 AM/2 months ago (https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-avigan-trial/fujifilms-avigan-inconclusive-in-covid-19-patients-in-japan-trial-idUSKBN24B0M4; date of reference: August 30, 2020).

13. Liu W.-D., et al. Letter to the Editor. Prolonged virus shedding even after seroconversion in a patient with COVID-19. J Infect. 2020; 81 (2): 318–56. DOI: doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.063

14. WHO R&D Blueprint novel Coronavirus COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis © World Health Organization 2020. February 18, 2020, Geneva, Switzerland (https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/COVID-19_Treatment_Trial_Design_Master_Protocol_synopsis_Final_18022020.pdf; date of reference: August 30, 2020).

15. The portal of the Russian Ministry of Health (https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=1bf6ea37-2035-45cf-aeb0-08d087c57cdf&CIPermGUID=89427E53-84C2-483E-8B04-1E9496E2D8B3; date of reference: May 21, 2020).

16. FDA Guidance for Industry. COVID-19: Developing Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention Guidance for Industry. May 2020 (https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/covid-19-developing-drugs-and-biological-products-treatment-or-prevention; date of reference: August 30, 2020).

17. International Coalition of Medicines Regulatory Authorities. ICMRA COVID-19 treatments and clinical trials workshop #2, July 2020 (http://icmra.info/drupal/news/20july2020/summary; date of reference: August 30, 2020).

18. Anti-influenza drug Avigan® tablet meets primary endpoint in phase III clinical trial in Japan for COVID-19 patients (https://www.fujifilm.com/jp/en/news/hq/5451; date of reference: September 27, 2020).

19. PMDA. Avigan Tablet 200 mg. Report on the deliberation results. March 4, 2014 Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau Ministry of Health, Labour and Welfare (https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf; date of reference: June 30, 2020).