

УДК 615.038



## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИНФУЗИОННОГО ВВЕДЕНИЯ ФАВИПИРАВИРА У ПАЦИЕНТОВ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С COVID-19

Л.А. Балыкова<sup>1</sup>, К.Я. Заславская<sup>2</sup>, В.Ф. Павелкина<sup>1</sup>, Н.А. Пятаев<sup>1</sup>, Н.М. Селезнева<sup>1</sup>,  
Н.В. Кириченко<sup>3</sup>, А.Ю. Иванова<sup>4,5</sup>, Г.В. Родоман<sup>6</sup>, К.Б. Колонтарев<sup>7,8</sup>, К.С.Скрупский<sup>8</sup>,  
Е.Н. Симакина<sup>9,10</sup>, О.А. Мубаракшина<sup>11</sup>, А.В. Таганов<sup>12</sup>, Д.Ю. Пушкарь<sup>7,8</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева» 430005, Россия, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68

<sup>2</sup> Общество с ограниченной ответственностью «Промомед ДМ» 129090, Россия, г. Москва, пр-т Мира, д. 13, стр. 1

<sup>3</sup> Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Ивановская клиническая больница имени Куваевых» 153025, Россия, г. Иваново, ул. Ермака, д. 52/2

<sup>4</sup> Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Областная клиническая больница», 390039, Россия, г. Рязань, ул. Интернациональная, д. 3а

<sup>5</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

<sup>6</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения города Москвы» 127015, Россия, г. Москва, ул. Писцовая, д. 10

<sup>7</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

<sup>8</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы» 127206, Россия, г. Москва, ул. Вучетича, д. 21

<sup>9</sup> Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая больница №1» 214006, Россия, г. Смоленск, ул. Фрунзе, д. 40

<sup>10</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 214019, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28

<sup>11</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации 394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

<sup>12</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН) 117198, г. Москва, ул. Миклухо Маклая, д. 6

E-mail: larisabalykova@yandex.ru

Получена 17.01.2022

После рецензирования 21.02.2022

Принята к печати 25.02.2022

**Для цитирования:** Л.А. Балыкова, К.Я. Заславская, В.Ф. Павелкина, Н.А. Пятаев, Н.М. Селезнева, Н.В. Кириченко, А.Ю. Иванова, Г.В. Родоман, К.Б. Колонтарев, К.С. Скрупский, Е.Н. Симакина, О.А. Мубаракшина, А.В. Таганов, Д.Ю. Пушкарь. Эффективность и безопасность инфузионного введения фавипиравира у пациентов, госпитализированных с COVID-19. *Фармация и фармакология*. 2022;10(1):113-126. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-113-126

© Л.А. Балыкова, К.Я. Заславская, В.Ф. Павелкина, Н.А. Пятаев, Н.М. Селезнева, Н.В. Кириченко, А.Ю. Иванова, Г.В. Родоман, К.Б. Колонтарев, К.С. Скрупский, Е.Н. Симакина, О.А. Мубаракшина, А.В. Таганов, Д.Ю. Пушкарь, 2022

**For citation:** L.A. Balykova, K.Ya. Zaslavskaya, V.F. Pavelkina, N.A. Pyataev, N.M. Selezneva, N.V. Kirichenko, A.Yu. Ivanova, G.V. Rodoman, K.B. Kolontarev, K.S. Skrupsky, E.N. Simakina, O.A. Mubarakshina, A.V. Taganov, D.Yu. Pushkar. Effectiveness and safety of favipiravir infusion in patients hospitalized with COVID-19. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(1):113-126. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-113-126

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. Потребность в парентеральной форме фавипиравира была продиктована необходимостью повышения эффективности терапии у стационарных больных с COVID-19. Данная лекарственная форма расширила возможности медикаментозной терапии у стационарных пациентов, для которых особенно важно ускорение наступления терапевтического эффекта и высокий профиль безопасности применяемых препаратов.

**Цель.** Оценка эффективности и безопасности применения лекарственного препарата, содержащего фавипиравир для парентерального введения на фоне патогенетической и симптоматической терапии в сравнении со стандартной терапией у пациентов, госпитализированных с COVID-19.

**Материалы и методы.** В 6 исследовательских центрах на территории России проведено открытое рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование по оценке эффективности и безопасности применения фавипиравира, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий у пациентов, госпитализированных с COVID-19. Процедуры скрининга и рандомизации прошли 217 пациентов, из них 209 завершили исследование полностью в соответствии с протоколом.

**Результаты.** Выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами, позволяющие считать доказанной гипотезу превосходства препарата Арепливир (фавипиравир) для парентерального введения над стандартной терапией, которая включала фавипиравир (перорально) и ремдесивир. Сравнительный анализ показал, что курс терапии лекарственным препаратом фавипиравир для парентерального применения приводит к существенному улучшению состояния пациентов с COVID-19, значимым преимуществам в отношении скорости и частоты улучшения клинического статуса пациентов, а также сокращению длительности пребывания в стационаре. Доказано, что терапия лекарственным препаратом, содержащим фавипиравир для парентерального введения, не оказывает негативного влияния на показатели клинического и биохимического анализа крови, общего анализа мочи, коагулограммы, на показатели жизненно важных функций и ЭКГ, что свидетельствует о безопасности проводимой терапии. Исследуемый препарат характеризуется высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью.

**Заключение.** Универсальность и устойчивость к мутациям РНК-зависимой-РНК-полимеразы позволяют рассматривать ее как основную мишень для борьбы с наиболее распространенными РНК-вирусами – возбудителями ОРВИ, что определяет необходимость проведения дальнейших исследований фавипиравира для расширения спектра его показаний.

**Ключевые слова:** фавипиравир; COVID-19; SARS-CoV-2; новая коронавирусная инфекция; Арепливир

**Список сокращений:** COVID-19 – новая коронавирусная инфекция; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация; ИТТ – популяция всех включенных пациентов; РР – популяция пациентов, завершившая исследование согласно протоколу; МАНК – метод амплификации нуклеиновых кислот; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов; э-ИРК – электронная индивидуальная регистрационная карта; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; СРБ – с-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; МАНК – методы амплификации нуклеиновых кислот; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ЧСС – частота сердечных сокращений; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛГ аланинаминотрансфераза; ВГН – верхняя граница нормы; НЯ – нежелательное явление; ВМР – временные методические рекомендации; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза; КФК – креатинкиназа.

## EFFECTIVENESS AND SAFETY OF FAVIPIRAVIR INFUSION IN PATIENTS HOSPITALIZED WITH COVID-19

L.A. Balykova<sup>1</sup>, K.Ya. Zaslavskaya<sup>2</sup>, V.F. Pavelkina<sup>1</sup>, N.A. Pyataev<sup>1</sup>, N.M. Selezneva<sup>1</sup>, N.V. Kirichenko<sup>3</sup>, A.Yu. Ivanova<sup>4,5</sup>, G.V. Rodoman<sup>6</sup>, K.B. Kolontarev<sup>7,8</sup>, K.S. Skrupsky<sup>8</sup>, E.N. Simakina<sup>9,10</sup>, O.A. Mubarakshina<sup>11</sup>, A.V. Taganov<sup>12</sup>, D.Yu. Pushkar<sup>7,8</sup>

<sup>1</sup> National Research Ogarev Mordovia State University, 68, Bol'shevistskaya Str., Saransk, Republic of Mordovia, Russia, 430005

<sup>2</sup> Limited Liability Company "Promomed RUS" Bld. 1, 13, Mir Ave., Moscow, Russia, 129090

<sup>3</sup> Ivanovo Clinical Hospital named after the Kuvaevs Bld. 2, 52, Ermak Str., Ivanovo, Russia, 153025

<sup>4</sup> Regional Clinical Hospital, Bld. A, 3, Internatsionalnaya Str., Ryazan, Russia, 390039

<sup>5</sup> Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlova 9, Vysokovoltnaya Str., Ryazan, Russia, 390026

<sup>6</sup> Municipal clinical hospital No. 24, Moscow City Health Department 10, Pistsovaya Str., Moscow, Russia, 127015

<sup>7</sup> Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov Bld. 1, 20, Delegatskaya Str., Moscow, Russia, 127473

<sup>8</sup> City Clinical Hospital named after S.I. Spasokukotsky, Moscow City Health Department 21, Vuchetich Str., Moscow, Russia, 127206

<sup>9</sup> Smolensk clinical hospital No.1 40, Frunze Str., Smolensk, Russia, 214006

<sup>10</sup> Smolensk State Medical University 28, Krupskoy Str., Smolensk, Russia, 214019

<sup>11</sup> Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko  
10, Studencheskaya Str., Voronezh, Russia, 394036

<sup>12</sup> Peoples' Friendship University  
6, Miklukho Maclaya Str., Moscow, Russia, 117198

E-mail: larisabalykova@yandex.ru

Received 17 Jan 2022

After peer review 21 Feb 2022

Accepted 25 Feb 2022

Research in the development of new therapeutic agents with a wide spectrum of the antiviral activity and a low ability to develop resistance remains the main dimension in combating the global threat to public health. The need for a parenteral form of favipiravir was dictated by the necessity to increase the efficacy of therapy in COVID-19 inpatients. This dosage form has expanded the possibilities of drug therapy in the inpatients, for whom a therapeutic effect acceleration and a high safety profile of the drugs used are especially important.

**The aim** of the article is the evaluation of the efficacy and safety of a medicinal product containing favipiravir for the parenteral administration against the background of pathogenetic and symptomatic therapy, in comparison with standard therapy in hospitalized COVID-19 patients.

**Materials and methods.** An open, randomized, multicenter comparative study was conducted in 6 research centers in the Russian Federation to evaluate the efficacy and safety of favipiravir, a lyophilisate for the preparation of a concentrate for the infusion solution administered to the patients hospitalized with COVID-19. Screening procedures and randomization were completed in 217 patients, 209 of which had completed the study in accordance with the protocol.

**Results.** Between the study groups, statistically significant differences have been found out, making it possible to consider the hypothesis of the drug Areplivir (favipiravir) superiority for the parenteral administration over the standard therapy, which included favipiravir (p. o.) and remdesivir. A comparative analysis has shown that a course of therapy with the parenteral favipiravir drug leads to a significant improvement in the condition of patients with COVID-19, significant benefits in terms of the speed and frequency of improvement in the clinical status of patients, as well as a reduction in the hospital stay length. It has been proven that therapy with a drug containing favipiravir for the parenteral administration does not adversely affect the parameters of clinical and biochemical blood tests, urinalysis, coagulograms, vital signs and ECG, which indicates the therapy safety. The study drug is characterized by a high safety profile and tolerability.

**Conclusion.** The versatility and resistance to mutations of RNA-dependent RNA polymerase make it possible to consider it as the main target for combating the most common RNA viruses that cause ARVI, that determines the need further studies of favipiravir to expand the range of its indications.

**Keywords:** favipiravir; COVID-19; SARS-CoV-2; novel coronavirus infection; areplivir

**Abbreviations:** COVID-19 – novel coronavirus infection (Coronavirus disease 2019); AV – Artificial ventilation; GIT – gastrointestinal tract; ECMO – Extracorporeal membrane oxygenation; ITT – population of all included (Intent-to-treat) patients; PP – the population of patients who completed the study according to the protocol (Per protocol); NAATs – nucleic acid amplification techniques; NYHA – New York Heart Association; e-IRK – electronic individual registration card; ARDS – Acute Respiratory Distress Syndrome; CRP – c-reactive protein; ESR – erythrocyte sedimentation rate; NAATs – Nucleic Acid Amplification Techniques; GIT – gastrointestinal tract; HR – heart rate; AspAT – aspartate transaminase; ALT – alanine aminotransferase; ULN – upper limit of normal; UDE – undesirable effects; IGs – Interim Guidelines; NSAIDs – non-steroidal anti-inflammatory drugs; GGT – gamma-glutamyl transpeptidase; CK – creatine kinase.

## ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусная инфекция (SARS-CoV-2), впервые зафиксированная в декабре 2019 года в г. Ухань (Китай), в настоящий момент является причиной продолжающейся пандемии COVID-19. Для данного заболевания характерны поражение легочной ткани, развитие острого респираторного дистресс-синдрома, повреждение почек, формирование тромботических осложнений, развитие полиорганной недостаточности, септического шока, а также летальные исходы [1]. У большинства пациентов отмечается легкая или средняя степень тяжести заболевания, однако у 5–10% заболевших COVID-19 приобретает тяжелое и даже опасное для жизни течение [2, 3].

С декабря 2019 года SARS-CoV-2 поразила сотни миллионов человек по всему миру, унеся миллионы жизней. Так, согласно опубликованным данным Worldometers.info<sup>1</sup> по состоянию на 08.02.2022 г., в 225 странах мира зарегистрировано 398 671 423 слу-

чая заражения SARS-CoV-2, из них 5 771 021 – с летальным исходом. Если говорить о России, то по данным на 08.02.2022 г. зарегистрировано 13 147 666 случаев коронавирусной инфекции, а число летальных исходов достигло 336 721.

Новое заболевание создает беспрецедентную нагрузку на мировую систему здравоохранения, приводя к масштабному увеличению числа госпитализаций. В ноябре 2021 г. на юге Африки был впервые выявлен новый штамм Omicron, ставший доминирующим вариантом SARS-CoV-2 в большинстве частей мира, в том числе и в России. Отмечается, что защита современными вакцинами по отношению к новому штамму существенно снижена [4–6]. Кроме того, существует огромный пул пациентов с ослабленным иммунитетом, у которых вакцинация недостаточно эффективна [7, 8]. Согласно Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции МЗ РФ<sup>2</sup>,

<sup>1</sup> Worldometer – real time world statistics. – [Электронный ресурс]. – Режим доступ: <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>.

<sup>2</sup> Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 (версия 13.1. от 17.11.2021, версия 14 от 28.12.2021).

вне зависимости от их версии, основным подходом к терапии COVID-19 должно быть упреждающее назначение лечения до развития полного симптомокомплекса жизнеугрожающих состояний, а именно пневмонии, ОРДС, сепсиса. Международное медицинское сообщество сходится во мнении, что ранний контроль репликации вирусной РНК и применение направленной противовирусной терапии является важнейшим элементом улучшения прогноза заболевания за счет снижения возрастающей вирусной нагрузки и предупреждения развития осложнений [9–11]. При этом данные обсервационных исследований подтверждают, что при проведении бронхоскопии у пациентов, находящихся в критическом состоянии и/или на ИВЛ, определяется высокий уровень вирусной нагрузки SARS-CoV-2, которая у данных пациентов является основным предиктором смерти от COVID-19. Авторы делают вывод, что для улучшения прогноза пациентов, госпитализированных с COVID-19, в приоритете должна быть терапия, направленная на снижение репликации вируса [12].

В настоящее время ряд противовирусных препаратов находится на стадии исследований и не одобрен для лечения COVID-19. Поэтому сегодня очевидно, что дальнейшая разработка и изучение специфической противовирусной терапии имеет важнейшее значение для лечения и профилактики новой коронавирусной инфекции [13].

Одним из перспективных лекарственных средств, применяемых для противовирусной терапии коронавирусной инфекции, является фавипиравир – селективный ингибитор РНК-полимеразы, синтетический противовирусный лекарственный препарат, который активен в отношении широкого спектра различных РНК-содержащих вирусов. Активная форма препарата (фавипиравир-РТФ) воздействует на РНК-зависимую РНК-полимеразу вируса. Первым механизмом влияния препарата на вирус служит включение в цепь вирусной РНК или связывание с сохраненными доменами полимеразы, что приводит к предотвращению репликации вирусной РНК и в конечном итоге ведет к исчезновению генома вируса, а также уменьшению передачи инфекции. Вторым является включение фавипиравира-РТФ в реплицирующуюся РНК вируса, приводящее к летальному мутагенезу, что ускоряет элиминацию вирусного агента [14]. Таким образом, можно сказать, что фавипиравир направленно действует на процессы жизнедеятельности вируса в организме, и это объясняет универсальность возможностей его применения при лечении различных заболеваний, вызываемых РНК-содержащими вирусами, в том числе при гриппе и коронавирусной инфекции.

Возможность использования фавипиравира для лечения COVID-19 была предложена в феврале 2020 года. В настоящее время это самая изученная молекула для таргетной противовирусной терапии COVID-19 с доказанной эффективностью и высоким профилем безопасности. Анализируя публикационную активность проиндексированных в PubMed

и ScienceDirect научных статьях, упоминания молекулы фавипиравир являются наиболее частотными, что может свидетельствовать о высоком интересе к данной молекуле со стороны медицинского сообщества, особенно в условиях пандемии COVID-19. Ключевыми словами для поиска служили: MHN и COVID-19; поиск проводили за период с 2020 по 2022 год. В результате на мультидисциплинарной платформе ScienceDirect<sup>3</sup> (издательство Elsevier) было индексировано следующее количество публикаций: Oseltamivir – 203, Favipiravir – 686, Molnupiravir – 129, Remdesevir – 85. В базе данных PubMed<sup>4</sup> индексировано публикаций: Oseltamivir – 197, Favipiravir – 672, Molnupiravir – 113, Remdesevir – 13.

В настоящий момент в клинических исследованиях доказана эффективность и безопасность применения таблетированной формы фавипиравира для лечения и профилактики SARS-CoV-2 [14–19]. Причем, согласно последним данным к фавипиравир чувствительны штаммы Omicron [20].

Одним из способов повышения эффективности лечения является увеличение биодоступности препарата, влияющая на профиль эффективности и безопасности. Известно, что поражения ЖКТ при COVID-19, таких как повышение уровня активности ферментов более, чем у 20% пациентов, развитие на фоне заболевания псевдомембранозных колитов, нарушение микрофлоры кишечника при применении комбинаций антибиотиков, приводят к изменению фармакокинетических параметров пероральных лекарственных средств, а следовательно – снижению их эффективности [21]. Международным медицинским сообществом признана необходимость разработки и применения внутривенного фавипиравира для повышения эффективности терапии пациентов, госпитализированных с COVID-19 [22, 23].

Первым зарегистрированным в России препаратом, содержащим фавипиравир – молекулу с доказанным действием против SARS-CoV-2, стал Арепливир® (пероральная форма). В дальнейшем, в 2020 г. разработан и зарегистрирован первый в мире оригинальный Арепливир® в виде лекарственной формы для парентерального введения (ПУ ЛП-007598).

В клинических исследованиях 1-й фазы<sup>5</sup> было показано, что фавипиравир для парентерального введения обладает улучшенными фармакокинетическими параметрами по сравнению с пероральной формой, а именно обеспечивает: достижение 100% биодос-

<sup>3</sup> ScienceDirect Search Results – Keywords (favipiravir covid-19). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com/search?q=favipiravir%20covid-19>.

<sup>4</sup> Favipiravir, covid 19 – Search Results. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Favipiravir%2C+covid+19>.

<sup>5</sup> Открытое нерандомизированное клиническое исследование по оценке безопасности, переносимости и фармакокинетических параметров различных доз препарата АРЕПЛИВИР, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) у здоровых добровольцев. РКИ №226 от 26 апреля 2021 г. Протокол №FAV-012021. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://grlsbase.ru/clinicaltrials/clintrail/11428>.

тупности, более быстрое и равномерное проникновение и распределение препарата в клетках. Снижение показателя «время достижения максимальной концентрации» в сочетании с увеличением площади под фармакокинетической кривой говорит о более длительном поддержании терапевтической концентрации в организме при одновременном снижении токсикологической нагрузки за счет отсутствия пиковых концентраций фавипиравира, что повышает профиль безопасности препарата. Стоит отметить, что фавипиравир для парентерального введения удобен для пациентов с ЖКТ-симптомами COVID-19 (тошнота, рвота), а также с затруднением функции глотания или постоянно находящихся в прон-позиции.

Парентеральная терапия имеет преимущества перед пероральным способом доставки лекарственного вещества. Может применяться в ситуациях, когда пациент находится в тяжелом состоянии или без сознания, имеет затруднения при глотании или состояния, препятствующие этому (может быть важно при ЖКТ-симптомах COVID-19) и других ситуациях, когда пероральное введение затруднительно (в т.ч. ИВЛ, ЭКМО и др.). Внутривенный путь введения лекарственного средства применяется для быстрого и выраженного результата, так как лекарственное вещество сразу попадает в кровь, биодоступность быстрее и предсказуемее – нет взаимодействия с пищей и пищеварительными ферментами [24–26].

**ЦЕЛЬ.** Оценка эффективности и безопасности применения фавипиравира для внутривенного введения у пациентов с COVID-19 в условиях стационара.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с Рекомендацией Совета Евразийской экономической комиссии от 17.07.2018 №11 «О руководстве по общим вопросам клинических исследований», правилами Надлежащей Клинической Практики Международной Конференции по Гармонизации (ICH GCP), этическими принципами, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (Форталеа, 2013) и требованиями Российского законодательства (Федеральный закон №61-ФЗ от 12.04.2010 г. «Об обращении лекарственных средств») было проведено клиническое исследование III фазы: «Открытое рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата Арепливир®, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий (ООО «Промомед РУС», Россия) у пациентов, госпитализированных с COVID-19». Исследование одобрено Министерством здравоохранения Российской Федерации РКИ №440 (11.08.2021) FAV052021, а также прошло рецензирование в международном реестре клинических исследований [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT05185284)<sup>6</sup>.

<sup>6</sup> Randomized Multicenter Study on the Efficacy and Safety of Favipiravir for Parenteral Administration Compared to Standard of Care in Hospitalized Patients With COVID-19. Promomed, LLC. 11 Jan 2022. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05185284>.

Исследование проходило с 11.08.2021 г. по 15.12.2021 г. на базе шести исследовательских центров на территории РФ:

1. Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая больница №1», г. Смоленск;
2. Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Ивановская клиническая больница имени Куваевых», г. Иваново;
3. Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Областная клиническая больница», г. Рязань;
4. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва;
5. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
6. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение Высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск.

Критерии включения в данное исследование: пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 80 лет, госпитализированные с COVID-19 среднетяжелого течения; диагноз – COVID-19, подтвержденный МАНК; обязательный клинический признак – изменения при КТ, типичные для вирусного поражения (объем поражения минимальный или средний; КТ 1–2). Дополнительный клинический признак – соответствие одного из следующих критериев: температура тела > 38°C; ЧДД > 22/мин; одышка при физических нагрузках; SpO<sub>2</sub> < 95%; СРБ сыворотки крови > 10 мг/л; согласие пациента использовать надежные методы контрацепции (половой покой, использование презерватива в сочетании со спермицидом) на протяжении всего исследования и в течение 1 месяца для женщин и 3-х месяцев для мужчин после его окончания; для мужчин (дополнительно): согласие на избегание сексуальных контактов с беременными женщинами на протяжении всего исследования и в течение 3-х месяцев после его окончания; женщины, неспособные к деторождению, а также мужчины с бесплодием или перенесенной вазэктомией в анамнезе.

Критерии невключения в исследование: повышенная чувствительность к фавипиравиру, ремдесивиру и/или другим компонентам исследуемого препарата; невозможность проведения процедуры КТ; вакцинация против COVID-19 в анамнезе; наличие ранее перенесенного вероятного или подтвержденного случая COVID-19 среднетяжелого, тяжелого и крайне тяжелого течения; применение фавипиравира или ремдесивира в течение 10 дней до скрининга; потребность в применении препаратов из списка

запрещенной терапии; наличие критериев тяжелого и крайне тяжелого течения заболевания; необходимость в проведении лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии; нарушение функции печени (АСТ и/или АЛТ  $\geq 2$  ВГН и/или общий билирубин  $\geq 1,5$  ВГН) на момент скрининга; нарушение функции почек (СКФ  $< 60$  мл/мин) на момент скрининга; подагра в анамнезе; положительный анализ на ВИЧ, сифилис, гепатиты В и/или С; хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК по функциональной классификации NYHA; наличие в анамнезе злокачественных новообразований; алкогольная, фармакологическая и/или наркотическая зависимость в анамнезе и/или на момент скрининга; шизофрения, шизоаффективное расстройство, биполярное расстройство или другая психическая патология в анамнезе или подозрение на их наличие на момент скрининга; тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания; любые данные анамнеза, которые, по мнению врача-исследователя, могут привести к осложнению интерпретации результатов исследования или создать дополнительный риск для пациента в результате его участия в исследовании; нежелание или неспособность пациента соблюдать процедуры Протокола (по мнению врача-исследователя); беременные или кормящие женщины, или женщины, планирующие беременность; участие в другом клиническом исследовании в течение 3-х месяцев до включения в исследование; прочие условия, которые, по мнению врача-исследователя, препятствуют включению пациента в исследование.

В случае появления в ходе исследования любых заболеваний или состояний, которые ухудшают прогноз пациента, делают невозможным дальнейшее участие пациента в клиническом исследовании, а также в случае необходимости назначения запрещенной сопутствующей терапии/процедур, пациент исключался из исследования.

### Дизайн исследования

Оценка эффективности и безопасности применения препарата осуществлялась в сравнении со стандартной терапией, предусмотренной ВМР, версия 11 от 07.05.2021 или действовавшей на момент проведения исследования, а именно препаратами, содержащими фавипиравир в таблетированной форме, препаратом, содержащим ремдесивир в форме лиофилизата для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Рандомизация пациентов осуществлялась посредством интерактивной on-line системы (Interactive Web Randomization System – IWRS), встроенной в э-ИПК. Популяция всех включенных пациентов (Intent-to-treat) – ИТТ в исследовании составила 214 пациентов (106 пациентов в группе исследуемого препарата фавипиравир + 108 пациентов в группе стандартной терапии). Популяция пациентов, завершившая исследование согласно протоколу (Per protocol) – РР – 209 пациентов (102 пациента в группе исследуемого пре-

парата фавипиравир + 107 пациентов в группе стандартной терапии). Это соответствовало требованиям к минимальной численности пациентов, необходимой для клинического исследования – 200 пациентов (по 100 пациентов в группу). Группы были сопоставимы по антропометрическим, лабораторным и клиническим исходным показателям (табл. 1).

Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия и другие сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, сахарный диабет 2 типа, заболевания ЖКТ и др. Таким образом, в исследование были включены в том числе пациенты с высоким риском развития жизнеугрожающих состояний и ухудшения прогноза. Сравнительный анализ сопутствующих заболеваний и общего состояния пациентов также не выявил межгрупповых различий.

1-я группа получала исследуемый препарат Арепливир® (фавипиравир) для парентерального введения на фоне патогенетической и симптоматической терапии, представленной в ВМР, версия 11 (07.05.2021) или действовавших на момент проведения исследования.

Фармакотерапия осуществлялась в условиях стационара по следующей схеме: 1 день – 1600 мг 2 раза в день; 2–10 дни – 800 мг 2 раза в день. Введение препарата осуществлялось внутривенно капельно в течение 2 ч.

2-я группа получала стандартную терапию в соответствии с ВМР, версия 11 от 07.05.2021 г. (табл. 2) или действовавшими на момент проведения исследования.

Выписка из стационара производилась в соответствии с локальной практикой исследовательского центра с соблюдением действующего санитарно-эпидемиологического режима.

Пациенты группы исследуемого препарата не могли получать дополнительно другие препараты этиотропной терапии, а также моноклональные антитела с вируснейтрализующим действием (бамланивимаб в монотерапии или в сочетании с этесевимабом, казиривимаб в комбинации с имдевимабом), или антиковидную плазму.

Исследование состояло из следующих этапов: скрининг – не более 24 ч; рандомизация – не более 1 дня; терапия – 10 дней; постнаблюдение – не более 19 дней.

Общая продолжительность исследования для каждого пациента составляла не более 30 дней. Контроль за состоянием пациента проводился в течение 6 визитов в исследовательском центре.

При развитии острого респираторного дистресс-синдрома и необходимости перевода пациента на искусственную вентиляцию легких применение исследуемого препарата отменялось, пациент не исключался из исследования. Наблюдение за пациентом проводилось до Визита 6, полученные данные учитывались для оценки эффективности в популяции ИТТ.

Таблица 1 – Исходные показатели

Показатели	Группа препарата фавипиравир	Группа стандартной терапии
Средний возраст пациентов	48,56±12,25 лет (от 24 до 76 лет)	48,70±13,21 лет (от 22 до 74 лет)
Средний вес тела	80,57±15,84 кг (от 50 до 120 кг)	81,03±16,73 кг (от 54 до 153 кг)
Средний рост	170,37±7,93 см (от 153 до 194 см)	170,85±8,38 см (от 149 до 190 см)
Сопутствующие заболевания (95 пациентов)	47,17%	46,67%

Примечание: среди рандомизированных пациентов было 113 пациентов женского пола (52,80%) и 101 пациент мужского пола (47,20%). Группы были также сопоставимы по гендерному составу.

Таблица 2 – Рекомендованные схемы лечения в соответствии с ВМР, версия 11 (07.05.2021)

	№	Препарат	Режим дозирования
Схема 1	1	Фавипиравир	<u>Для пациентов с массой тела &lt;75 кг:</u> по 1600 мг 2 раза/сут в 1-й день и далее по 600 мг 2 раза/сут со 2 по 10 день. <u>Для пациентов с массой тела 75 кг и более:</u> по 1800 мг 2 раза/сут в 1-й день, далее по 800 мг 2 раза/сут со 2 по 10 день.
	2	Барицитиниб	4 мг 1 раз/сут в течение 7–14 дней
		<i>или</i> Тофацитиниб	10 мг 2 раза/сут в течение 7–14 дней
			<i>или</i> Нетакимаб
	3	Антикоагулянтный препарат для парентерального введения	
	4	НПВП по показаниям	
Схема 2	1	Ремдесивир	1-й день: 200 мг (в 0,9% растворе натрия хлорида) однократно в/в. Со 2-го дня: 100 мг в/в 1 раз/сут. Общий курс не более 10 дней.
	2	Барицитиниб	4 мг 1 раз/сут в течение 7–14 дней
		<i>или</i> Нетакимаб	120 мг в виде двух подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) препарата каждая. Вводится 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2
	3	Антикоагулянтный препарат для парентерального введения	
	4	НПВП по показаниям	
Схема 3	1	Фавипиравир	<u>Для пациентов с массой тела &lt;75 кг:</u> по 1600 мг 2 раза/сут в 1-й день и далее по 600 мг 2 раза/сут со 2 по 10 день. <u>Для пациентов с массой тела 75 кг и более:</u> по 1800 мг 2 раза/сут в 1-й день, далее по 800 мг 2 раза/сут со 2 по 10 день.
	2	Олокизумаб	160 мг/мл – 0,4 мл подкожно / 0,8 мл внутривенно однократно
		<i>или</i> Левелимаб	324 мг (два преднаполненных шприца по 162 мг/0,9 мл) подкожно/внутривенно однократно
	3	Антикоагулянтный препарат для парентерального введения	
	4	НПВП по показаниям	
Схема 4	1	Ремдесивир	1-й день: 200 мг (в 0,9% растворе натрия хлорида) однократно в/в. Со 2-го дня: 100 мг в/в 1 раз/сут. Общий курс не более 10 дней.
	2	Олокизумаб	160 мг/мл – 0,4 мл подкожно / 0,8 мл внутривенно однократно
		<i>или</i> Левелимаб	324 мг (два преднаполненных шприца по 162 мг/0,9 мл) подкожно/внутривенно однократно
	3	Антикоагулянтный препарат для парентерального введения	
	4	НПВП по показаниям	
	5	При лихорадке ( $t > 38,0^{\circ}\text{C}$ ) более 3 дней при среднетяжелом течении назначается антибактериальная терапия по показаниям	

Таблица 3 – Категориальная шкала определения клинического состояния пациентов

Состояние пациента	Описание	Категория
Неинфицированный	Отсутствуют клинические и вирусологические признаки инфекции	0
Амбулаторный	Отсутствуют ограничения деятельности	1
	Ограничения деятельности	2
Госпитализирован: – легкое течение заболевания	Госпитализирован, кислородная терапия отсутствует	3
	Оксигенация с помощью маски или назальной канюли	4
	– тяжелое течение заболевания	Неинвазивная вентиляция или высокопоточная оксигенация
Интубация или механическая вентиляция		6
	Вентиляция + дополнительная поддержка органов – вазопрессоры, заместительная почечная терапия, экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО)	7
Умерший	Смерть	8

Таблица 4 – Эмпирическая визуальная шкала оценки степени поражения легких по данным КТ в соответствии с ВМР МЗ РФ по диагностике и лечению COVID-19, версия 11 (07.05.2021)

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

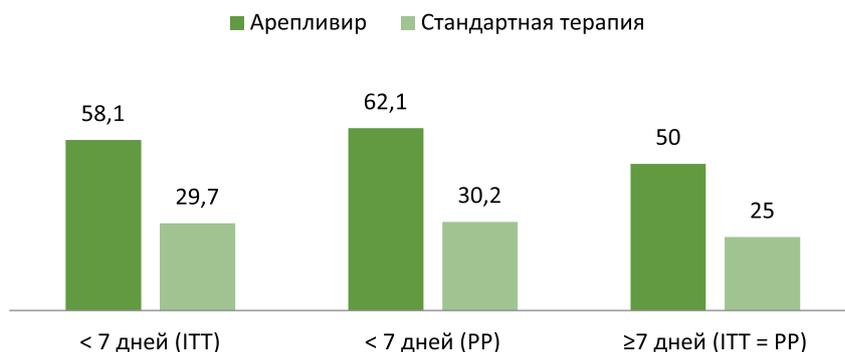


Рисунок 1 – Частота (% пациентов) улучшения клинического статуса на 2 балла и более с длительностью симптомов до начала терапии менее 7 дней и ≥7 дней

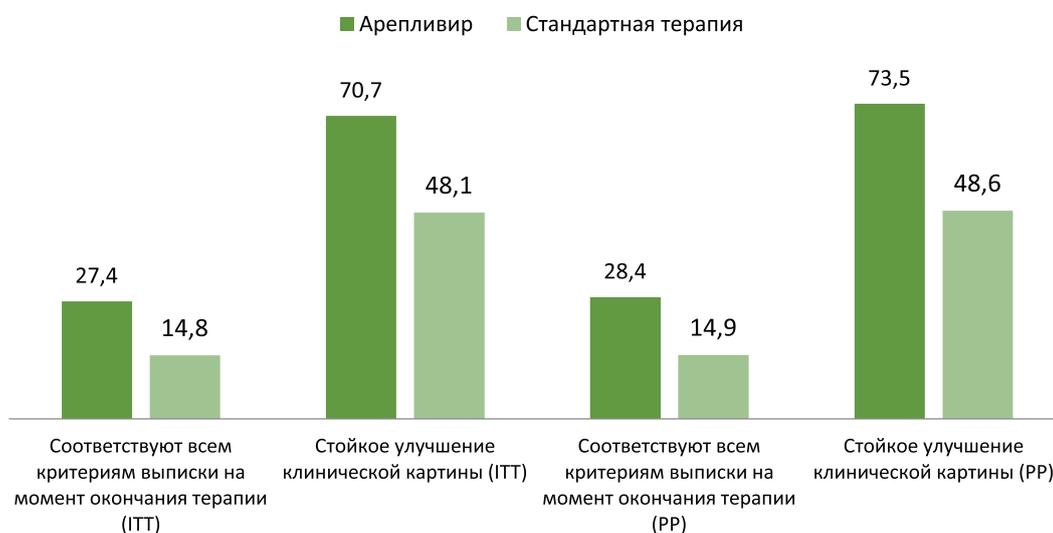


Рисунок 2 – Сравнительный анализ частоты пациентов, соответствующих критериям выписки по действующим ВМР на момент окончания терапии

### Исследуемые параметры

Среди изучаемых параметров были: клинический статус пациентов по категориальной порядковой шкале клинического улучшения, степень поражения легких по данным КТ, элиминация вируса, маркеры воспаления (СРБ, СОЭ). Представленный подход согласуется с Рекомендациями Food and Drug Administration (FDA) по разработке лекарственных средств для лечения и профилактики COVID-19<sup>7</sup> и Рекомендациями рабочей группы ВОЗ по клинической характеристике и лечению инфекции COVID-19 [27].

В качестве первичных точек оценки эффективности были выбраны: частота улучшения клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения на 2 и более категории через 10 дней терапии, а также время (в днях) до улучшения клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения (табл. 3).

Дополнительно оценивался клинический статус на каждом визите исследования, доля пациентов, достигших клинического статуса 0 и 1 на визитах исследования, степень поражения легких (по данным КТ, согласно «эмпирической» шкале), скорость элиминации вируса (отрицательный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 методом МАНК), SpO<sub>2</sub>, клинические (гемоглобин, гематокрит, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ, лейкоцитарная формула) и биохимические (АСТ, АЛТ, ГГТ, КФК, триглицериды, общий белок, креатинин, мочевина, мочевая кислота, общий билирубин, глюкоза, СРБ, ферритин, лактат) параметры крови. 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. 4.

Для определения клинического состояния пациента, особенностей течения инфекции и безопасности назначенной терапии у всех пациентов ежедневно проводили сбор информации о жалобах и симптоматике, измеряли жизненно важные показатели (температуру тела, сатурацию, АД, ЧСС, ЧДД) на скрининге, затем на 5-е и 11-е сутки 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 11-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.

<sup>7</sup> COVID-19: Developing Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/covid-19-developing-drugs-and-biological-products-treatment-or-prevention>.

### Статистическая обработка результатов

Статистический анализ проводился в соответствии с требованиями ICH 9, Правилами надлежащей клинической практики, утвержденными Евразийской экономической комиссией и другими применимыми требованиями, и законами. Статистическая обработка данных по окончании исследования проводилась сотрудниками, не связанными с ведением пациентов, участвующих в исследовании, для создания условий независимой оценки полученных результатов. Для статистического анализа использовалось сертифицированное статистическое программное обеспечение с валированными алгоритмами для выполнения статистических анализов и надлежащего документального оформления Statistica версия 13 (TIBCO Software Inc.). Проверка на нормальность распределения проводилась одним из общепринятых методов (критерий Шапиро-Уилка). В случае не Гауссовского распределения для сравнения показателей эффективности и безопасности использовались непараметрические методы оценки. Уровни значимости и доверительные интервалы рассчитывались, как двусторонние, статистическая значимость различий по умолчанию двусторонняя и относится к уровню значимости 0,05 (если не указано дополнительно).

Для анализа параметра «частота улучшения клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения на 2-й и более категории к Визиту 3» использовалось межгрупповое сравнение долей при помощи двустороннего варианта точного теста Фишера (или двустороннего варианта критерия  $\chi^2$  («хи-квадрат»), в случае если все ожидаемые значения в ячейках таблицы сопряженности для данного анализа составляли 5 и более). Разница в долях между группами лечения и 95% двусторонний доверительный интервал для разницы в долях были рассчитаны по методу Ньюкомба-Вилсона.

Для сравнения эффективности между группами по показателю «время (в днях) до улучшения клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения» использовался *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок. Для сравнительной оценки времени (в днях) до улучшения клинического статуса пациента между исследуемыми группами использовались критерий Гехана-Вилкоксона, критерий Кокса-Ментела или Лог-ранговый критерий. Анализ первичного параметра эффективности проводился в популяции ИТТ (основной анализ) и в популяции РР (дополнительный анализ).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Оценка эффективности

Оценка эффективности исследуемого препарата была основана на статистическом анализе первичных и вторичных конечных точек.

Частота улучшения клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения на 2 и более категории в популяции ИТТ в группе препарата Арепливир® (фавипиравира) для парентерального введения составила 54,72% и в группе стандартной

терапии – 27,78% ( $p=0,0001$ ). Разница долей между группой препарата фавипиравира и группой стандартной терапии (ра-рб) составила 0,2694 (26,94%), 95% ДИ [0,1313;0,3942]. В популяции РР в группе препарата фавипиравир доля пациентов с улучшением клинического статуса на 2 и более категории составила 56,86%, в группе стандартной терапии – 28,04 ( $p<0,0001$ ). Разница долей между группой препарата фавипиравир и группой стандартной терапии (ра-рб) составила 0,2883 (28,83%), 95% ДИ [0,1480;0,4139] ([14,80%;41,39%]). Выявлены статистически значимые различия в долях пациентов между исследуемыми группами как в популяции ИТТ ( $p=0,0001$ ), так и в популяции РР ( $p<0,0001$ ). По сравнению с группой, получавшей только стандартную терапию COVID-19, в группе инъекционного препарата фавипиравир, зафиксировано почти в 2 раза большее число пациентов с улучшением клинического статуса на 2 и более балла по категориальной порядковой шкале.

Медиана времени (в днях) до улучшения клинического статуса (в популяциях ИТТ и РР) составила 5 дней в группе препарата фавипиравир и 7 дней в группе стандартной терапии ( $p=0,0184$  и  $p=0,0048$ , соответственно).

Таким образом, по обоим первичным конечным точкам, установленным протоколом исследования, препарат Арепливир® показал преимущество в отношении эффективности по сравнению со стандартной терапией.

Дополнительно для обеих популяций ИТТ и РР был проведен сравнительный анализ с учетом длительности наличия симптомов до начала терапии (менее 7 дней и  $\geq 7$  дней) (рис. 1).

Доля пациентов с улучшением клинического статуса на 2 и более балла в популяции ИТТ в группе Арепливир® составила 58% (менее 7 дней) и 50% ( $\geq 7$  дней), что оказалось в 2 раза выше, чем при использовании стандартной терапии (29,7% – менее 7 дней и 25% –  $\geq 7$  дней). Для популяции РР наблюдается аналогичная тенденция. Статистически значимые различия в долях пациентов ИТТ:  $p=0,0013$ , РР:  $p=0,0004$  (менее 7 дней) и  $p=0,0154$  ( $\geq 7$  дней). Полученные данные подтверждают высокую эффективность парентерального препарата этиотропной терапии и целесообразность его назначения даже при отсроченном начале лечения. Более того, была проанализирована эффективность рассматриваемой терапии у пациентов в зависимости от наличия факторов риска тяжелого течения коронавирусной инфекции (возраст старше 60 лет, наличие сопутствующих заболеваний, такие, как ожирение, СД2 и др.). В результате сравнительного анализа по частоте случаев улучшения клинического статуса на 2 и более категории были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами ( $p=0,0027$ ). Так, в группе препарата Арепливир® каждый второй пациент, имеющий факторы риска развития осложнений, после курса терапии достиг улучшения клинического статуса на 2 балла и более.

Скорость улучшения клинического статуса и возможность сокращения длительности пребывания пациентов в стационаре является важным фактором

при оценке целесообразности применения той или иной терапии, с учетом колоссального экономического бремени коронавирусной инфекции. В исследовании было показано, что в группе препарата фавипиравир доля пациентов с достижением клинического статуса менее 4, что соответствует статусу «амбулаторный», после курса терапии составила 66,04% (70/106). Наблюдались статистически значимые различия между исследуемыми группами ( $p=0,0121$ ) по этому показателю. Более того, в группе исследуемого препарата каждый четвертый пациент (25,47%) достиг клинического статуса 0 и 1 балл по категориальной порядковой шкале, что соответствует полному выздоровлению. В группе стандартной терапии этот показатель составил всего 6,48%.

О наличии положительной динамики течения заболевания в виде уменьшения степени поражения легких в группе препарата фавипиравир по данным КТ говорят результаты внутригруппового анализа. Так, было установлено статистически значимое различие между Визитами 1 (начало терапии) и 4 (14 день наблюдения) (ИТТ:  $p=0,0191$ , РР:  $p=0,0004$ ). При этом в группе стандартной терапии статистически значимого различия между Визитами 1 и 4 установлено не было (ИТТ:  $p=0,1025$ , РР:  $p=0,0733$ ). Также стоит отметить, что к окончанию терапии 75,47% пациентов в группе препарата фавипиравир в популяции ИТТ и 77,45% пациентов в популяции РР достигли улучшения состояния легких (степень поражения легких КТ-1 и КТ-0), в том числе до полного исчезновения симптомов заболевания.

Анализ частоты пациентов с элиминацией вируса SARS-CoV-2 (отрицательный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 методом МАНК) показал, что в группе пациентов, получавших исследуемый препарат фавипиравир элиминация вируса наступала ранее, чем в группе стандартной терапии. Уже на 5-й день терапии элиминация вируса наблюдалась у 73,58% пациентов основной группы.

Улучшение клинической картины является маркером эффективности этиотропной терапии, так как даже при отсутствии возбудителя в ротоглотке может иметь место прогрессирование пневмонии и ухудшение общего состояния. На фоне проводимой терапии наблюдалась выраженная положительная динамика показателей биохимического анализа крови, включая такие важные маркеры воспаления, как СРБ (45,5 мг/л на визите скрининга, 11,3 мг/л уже через 5 дней терапии и 7,1 мг/л после курса терапии), КФК (146,7 е/л на визите скрининга и 78,8 е/л после курса терапии) и СОЭ (20,9 мм/ч на визите скрининга и 9,99 мм/ч через 10 дней терапии), нормализация температуры тела и уровня насыщения крови кислородом уже на 3–5-й день лечения, что говорит о снижении риска развития осложнений заболевания и об улучшении прогноза заболевания.

Сравнительный анализ частоты пациентов, соответствующих критериям выписки по действующим ВМР на момент окончания терапии показал, что в популяции ИТТ количество пациентов, получавших фавипиравир (27,36%) вдвое превышало процент

пациентов стандартной терапии (14,81%), которые соответствовали всем критериям выписки на момент окончания терапии. Стойкое улучшение клинической картины в группе препарата фавипиравир наблюдалось у 70,75%, в группе стандартной терапии – 48,15%. В популяции PP наблюдалась аналогичная тенденция (рис. 2).

Значимое преимущество по сравнению со стандартной терапией в отношении достижения таких «суррогатных» конечных точек, как ускорение наступления клинического улучшения, сокращение времени до выписки из стационара и ускорение выздоровления свидетельствует не только о клинической, но и фармакоэкономической эффективности препарата Арепливи<sup>®</sup> для парентерального введения и целесообразности выбранной терапии у пациентов, госпитализированных с COVID-19.

### Оценка безопасности

Анализ всех параметров безопасности проводился в популяции безопасности, которая в данном исследовании совпадала с популяцией ИТТ и составила 214 пациентов (106 пациентов в группе фавипиравира +108 пациентов в группе стандартной терапии). Частота пациентов группы исследуемого препарата фавипиравир для парентерального введения с зарегистрированными случаями НЯ составила 26,42%. Всего у 28 пациентов группы фавипиравир отмечалось 46 случаев НЯ. Частота пациентов группы стандартной терапии с зарегистрированными случаями НЯ составила 23,15%. Не наблюдалось значимых межгрупповых различий по частоте и выраженности НЯ.

Среди основных НЯ можно выделить: повышение АЛТ (39,22% в основной группе, 45,45% в группе сравнения), повышение АСТ (15,69% в основной группе, 20,45% в группе сравнения), повышение гамма-ГТТ (7,84% в основной группе, 4,55% в группе сравнения), брадикардия (3,95% и 4,95% в основной и контрольной группе соответственно). Из единичных НЯ, частота которых не превышала 1%, можно выделить головокружение, гипергликемию, пирексию.

Среди зарегистрированных НЯ у пациентов группы препарата фавипиравир 93,48% были легкой степени тяжести, 4,35% – средней степени тяжести; у пациентов стандартной терапии 82,93% – легкой, 17,07% – средней степени тяжести. По оценке врачей-исследователей, причинно-следственная связь с терапией исследуемым препаратом была оценена как «не связано» в 6,52%, «возможная» – в 63,04%, «сомнительная» – в 21,74%, «вероятная» – в 6,52%, «условная» – в 2,17% случаев; причинно-следственная связь со стандартной терапией была оценена как «не связано» в 2,44%, «возможная» – в 73,17%, «сомнительная» – в 14,63%, «вероятная» – в 9,76% случаев.

Анализ частоты исходов НЯ у пациентов показал, что в группе исследуемого препарата фавипиравир значительно больше НЯ оканчивались «выздоровлением без последствий» ( $p=0,096$ ) и «улучшением состояния» ( $p=0,049$ ). В группе исследуемого препарата большинство НЯ носили транзиторный характер, случаев отмены терапии или изменения дозы в связи с

развитием НЯ в группе исследуемого препарата зарегистрировано не было. Не было зарегистрировано потребности в применении ИВЛ, смертельных исходов и серьезных нежелательных явлений, связанных с приемом исследуемого препарата, что согласуется с гипотезой о предсказуемом высоком профиле безопасности фавипиравира для парентерального введения у пациентов с коронавирусной инфекцией.

Было показано, что терапия препаратом фавипиравир не оказывает негативного влияния на показатели клинического и биохимического анализа крови, общего анализа мочи, коагулограммы, на показатели жизненно важных функций и ЭКГ. По оценке врачей-исследователей, у пациентов отмечается хорошая переносимость исследуемого препарата. Следует подчеркнуть, что парентеральное введение препарата фавипиравир не оказывает местнораздражающего действия на ЖКТ, что особенно важно для пациентов с COVID-19 с учетом как негативного влияния самого вируса, так и полипрагмазии, характерной для лечения данного заболевания [28].

### ОБСУЖДЕНИЕ

По сравнению с группой, получавшей только стандартную терапию при COVID-19, в группе препарата фавипиравир для парентерального введения, зафиксировано почти в 2 раза большее число человек с улучшением клинического статуса на 2 и более балла по категориальной порядковой шкале, что свидетельствует о высокой эффективности и целесообразности проводимой терапии. Выявленные статистически значимые различия в долях пациентов между исследуемыми группами как в популяции ИТТ ( $p=0,0001$ ), так и в популяции PP ( $p<0,0001$ ) доказывают гипотезу превосходства препарата Арепливи<sup>®</sup> над стандартной терапией.

Сравнительный анализ по частоте пациентов с клиническим статусом 0 и 1 балл по категориальной порядковой шкале клинического улучшения в обеих популяциях (ИТТ, PP), как к Визиту 3 (окончание терапии), так и к Визиту 4 (14-й день наблюдения), показал статистически значимые различия (Хи-квадрат Пирсона,  $p=0,0001$ ) в пользу группы препарата Арепливи<sup>®</sup>.

Медиана времени (в днях) до улучшения клинического статуса (в популяциях ИТТ и PP) составила 5 дней в группе препарата фавипиравир и 7 дней в группе стандартной терапии ( $p=0,0184$  и  $p=0,0048$ , соответственно). Выявленные статистически значимые различия по времени до улучшения клинического статуса пациента доказывают гипотезу превосходства препарата фавипиравир над стандартной терапией.

Даже при отсроченном начале лечения терапия препаратом фавипиравир для парентерального введения эффективна и целесообразна. Приведенные данные доказывают эффективность применения препарата фавипиравир для парентерального введения в отношении повышения скорости и частоты выраженного улучшения клинического статуса у абсолютного большинства пациентов, госпитализированных с COVID-19: статистически значимые раз-

личия в долях пациентов ИТТ:  $p=0,0013$ , РР:  $p=0,0004$  (менее 7 дней) и  $p=0,0154$  ( $\geq 7$  дней).

В группе пациентов, получавших исследуемый препарат фавипиравир элиминация вируса наступала ранее, чем в группе стандартной терапии. Уже к Визиту 2 элиминация вируса наблюдалась у 73,58% пациентов в популяции ИТТ и у 76,47% пациентов в популяции РР. Полученные данные свидетельствуют о более быстром снижении вирусной нагрузки при применении парентеральной формы препарата фавипиравир, что способствует снижению рисков отягощения состояния и улучшению прогноза.

В популяции ИТТ количество пациентов, получавших препарат фавипиравир (27,36%) вдвое превышало процент пациентов стандартной терапии (14,81%), которые соответствовали всем критериям выписки на момент окончания терапии. В результате сравнительного анализа были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами по частоте пациентов, соответствующих всем критериям выписки на момент окончания терапии (ИТТ:  $p=0,0244$ , РР:  $p=0,0178$ ), а также по достижению стойкого улучшения клинической картины (ИТТ:  $p=0,0008$ , РР:  $p=0,0002$ ).

Терапия исследуемым препаратом фавипиравир сопровождается значимым улучшением состояния легких по данным КТ, вплоть до полного исчезновения симптомов заболевания.

На основании статистического анализа полученных данных можно утверждать, что терапия препаратом фавипиравир для парентерального введения значимо улучшает состояние пациентов, ускоряет выздоровление и способствует сокращению времени пребывания в стационаре по сравнению со стандартной терапией.

Анализ частоты исходов НЯ у пациентов показал, что в группе исследуемого препарата фавипиравир значительно больше НЯ оканчивались «выздоровлением без последствий» ( $p=0,096$ ) и «улучшением состояния» ( $p=0,049$ ). В группе исследуемого препарата большинство НЯ носили транзиторный характер, случаев отмены терапии или изменения дозы в связи с развитием НЯ в группе исследуемого препарата зарегистрировано не было. НЯ и смертельных исходов, связанных с применением препарата фавипиравир зарегистрировано не было.

Было показано, что терапия препаратом фавипиравир не оказывает негативного влияния на такие лабораторные показатели, как клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма, на показатели жизненно важных функций и ЭКГ, что свидетельствует о безопасности прово-

димой терапии. В ходе проведения исследования у пациентов, получавших терапию исследуемым препаратом, наблюдалась положительная динамика лабораторных показателей, таких как С-реактивный белок, D-димер, КФК, а также меньший прирост уровня АЛТ и АСТ, что свидетельствует о снижении интенсивности воспалительных процессов в организме и наступления периода реконвалесценции. По оценке врачей-исследователей, у пациентов отмечается хорошая переносимость исследуемого препарата.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты сравнительной оценки эффективности терапии фавипиравиром для парентерального введения у пациентов с COVID-19 по сравнению со стандартной терапией позволили установить достоверные преимущества применения препарата в отношении скорости и частоты наступления выраженного улучшения клинических показателей, что способствовало более быстрому переводу пациентов из стационара на амбулаторный этап наблюдения или достижения полного клинического выздоровления (в 4 раза больше пациентов в основной группе, чем в группе сравнения). Показано, что применение фавипиравира в форме для парентерального введения за счет выгодных фармакокинетических параметров позволяет обеспечить более быстрое и выраженное терапевтическое действие, опосредованное достижением полной элиминации вируса, что определяет снижение риска развития тяжелого течения и попадания в ОРИТ, а также способствует ускорению выписки пациента и улучшению прогноза.

Можно утверждать, что терапия препаратом Арепливи<sup>®</sup> для парентерального введения характеризуется благоприятным профилем безопасности, сопоставимым, а в некоторых случаях, превосходящим таковой для стандартной терапии.

С учетом установленных достоверных клинических преимуществ и данных об эффективности фавипиравира вне зависимости от штамма новой коронавирусной инфекции новая оригинальная разработка препарата Арепливи<sup>®</sup> для парентерального введения открывает дополнительные возможности для борьбы с осложненными формами течения заболевания и снижения клинико-экономического бремени COVID-19. Универсальность и устойчивость к мутациям РНК-зависимой-РНК-полимеразы позволяют рассматривать ее как основную мишень для борьбы с наиболее распространенными РНК-вирусами – возбудителями ОРВИ, что определяет необходимость проведения дальнейших исследований фавипиравира для расширения спектра его показаний.

### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Клиническое исследование проводилось при поддержке компании ООО «Промомед РУС». Спонсор не оказывал влияния на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Клиническое исследование было организовано ООО «Промомед РУС». ООО «Промомед ДМ» входит в группу компаний ГК «Промомед». ООО «Промомед РУС» входит в группу компаний ГК «Промомед». ООО «Промомед РУС» является держателем регистрационного удостоверения препарата «Арепливи<sup>®</sup>» ЛП-007598 от 12.11.2021, ЛП-007660 от 03.12.2021, ЛП-007681 от 14.12.2021. Производителем препарата

«Арепливир» является АО «Биохимик», который входит в группу компаний ГК «Промомед».  
Заславская К.Я. является директором по новым продуктам ООО «Промомед ДМ».

### ВКЛАД АВТОРОВ

Л.А. Балыкова – разработка и реализация дизайна исследования, проведение исследования, написание и редактирование текста; К.Я. Заславская – разработка дизайна исследования, написание и редактирование текста; В.Ф. Павелкина – реализация дизайна исследования, обработка данных исследования; Н.А. Пятаев – реализация дизайна исследования, обработка данных исследования; Н.М. Селезнева – реализация дизайна исследования, обработка данных исследования; Н.В. Кириченко – реализация дизайна исследования, обработка данных исследования; А.Ю. Иванова – реализация дизайна исследования, обработка результатов исследования; Г.В. Родоман – реализация дизайна исследования, обработка данных исследования; К.Б. Колонтарев – разработка и реализация дизайна исследования, редактирование текста; К.С. Скрупский – реализация дизайна исследования, обработка данных исследования; Е.Н. Симакина – реализация дизайна исследования, обработка данных исследования; О.А. Мубаракшина – анализ результатов исследования, написание и редактирование текста; А.В. Таганов – сбор материала, анализ результатов работы; Д.Ю. Пушкарь – разработка и реализация дизайна исследования, анализ результатов, редактирование текста.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Zhu Z., Lian X., Su X., Wu W., Marraro G.A., Zeng Y. From SARS and MERS to COVID-19: a brief summary and comparison of severe acute respiratory infections caused by three highly pathogenic human coronaviruses // *Respir. Res.* – 2020. – Vol. 21, No.1. – Art. No.224. DOI: 10.1186/s12931-020-01479-w.
- Gavriatopoulou M., Ntanasis-Stathopoulos I., Korompoki E., Fotiou D., Migkou M., Tzanninis I.G., Psaltopoulou T., Kastritis E., Terpos E., Dimopoulos M.A. Emerging treatment strategies for COVID-19 infection // *Clin. Exp. Med.* – 2021. – Vol. 21, No.2. – P. 167–179. DOI: 10.1007/s10238-020-00671-y.
- Şimşek Yavuz S., Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19 // *Turk. J. Med Sci.* – 2020. – Vol.50. – SI-1. – P. 611–619. DOI: 10.3906/sag-2004-145.
- Collie S., Champion J., Moultrie H., Bekker L.G., Gray G. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron Variant in South Africa // *N. Engl. J. Med.* – 2022. – Vol. 386, No.5. – P. 494–496. DOI: 10.1056/NEJMc2119270.
- Nemet I., Kliker L., Lustig Y., Zuckerman N., Erster O., Cohen C., Kreiss Y., Alroy-Preis S., Regev-Yochay G., Mendelson E., Mandelboim M. Third BNT162b2 Vaccination Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Infection // *N. Engl. J. Med.* – 2022. – Vol. 386, No.5. – P. 492–494. DOI: 10.1056/NEJMc2119358.
- Planas D., Saunders N., Maes P., Guivel-Benhassine F., Planchais C., Buchrieser J., Bolland W.H., Porrot F., Staropoli I., Lemoine F., Péré H., Veyer D., Puech J., Rodary J., Baele G., Dellicour S., Raymenants J., Gorissen S., Geenen C., Vanmechelen B., Wawina-Bokalanga T., Martí-Carreras J., Cuypers L., Sève A., Hocqueloux L., Prazuck T., Rey F.A., Simon-Loriere E., Bruel T., Mouquet H., André E., Schwartz O. Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization // *Nature.* – 2022. – Vol. 602, No.7898. – P. 671–675. DOI: 10.1038/s41586-021-04389-z.
- Embi P.J., Levy M.E., Naleway A.L., et al. Effectiveness of 2-Dose Vaccination with mRNA COVID-19 Vaccines Against COVID-19 – Associated Hospitalizations Among Immunocompromised Adults – Nine States, January–September 2021 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* – 2021. – Vol. 70. – P. 1553–1559. DOI: 10.15585/mmwr.mm7044e3external icon
- Scobie H.M., Johnson A.G., Suthar A.B., et al. Monitoring Incidence of COVID-19 Cases, Hospitalizations, and Deaths, by Vaccination Status – 13 U.S. Jurisdictions, April 4–July 17, 2021 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* – 2021. – Vol. 70, No.37. – P. 1284–1290. DOI: 10.15585/mmwr.mm7037e1.
- Chen J., Qi T., Liu L., Ling Y., Qian Z., Li T., Li F., Xu Q., Zhang Y., Xu S., Song Z., Zeng Y., Shen Y., Shi Y., Zhu T., Lu H. Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China // *J. Infect.* – 2020. – Vol. 80, No.5. – P. 1–6. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.004.
- Wu J., Li W., Shi X., Chen Z., Jiang B., Liu J., Wang D., Liu C., Meng Y., Cui L., Yu J., Cao H., Li L. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19) // *J. Intern. Med.* – 2020. – Vol. 288, No.1. – P. 128–138. DOI: 10.1111/joim.13063.
- Joshi S., Parkar J., Ansari A., Vora A., Talwar D., Tiwaskar M., Patil S., Barkate H. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19 // *Int. J. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 102. – P. 501–508. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.10.069.
- Sulaiman I., Chung M., Angel L., et al. Microbial signatures in the lower airways of mechanically ventilated COVID-19 patients associated with poor clinical outcome // *Nat. Microbiol.* – 2021. – Vol. 6, No.10. – P. 1245–1258. DOI: 10.1038/s41564-021-00961-5.
- Петров В.И., Амосов А.А., Герасименко А.С., Шаталова О.В., Пономарева А.В., Акинчич А.Н., Кулакова И.С., Горбатенко В.С. Механизмы развития цитокинового шторма при COVID-19 и новые потенциальные мишени фармакотерапии // *Фармация и фармакология.* – 2020. – Т. 8, №6. – С. 380–391. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-6-380-391
- Балыкова Л.А., Грановская М.В., Заславская К.Я., Симакина Е.Н., Агафьина А.С., Иванова А.Ю., Колонтарев К.Б., Пушкарь Д.Ю. Новые возможности направленной противовирусной терапии COVID-19: результаты многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата Арепливир // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* – 2020. – Т. 9, № 3. – С. 16–29. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-3-16-29
- Pilkington V., Pepperrell T., Hill A. A review of the safety of favipiravir – a potential treatment in the COVID-19 pandemic? // *J. Virus. Erad.* – 2020. – Vol. 6, No.2. – P. 45–51. DOI: 10.1016/S2055-6640(20)30016-9.
- Kumagai Y., Murakawa Y., Hasunuma T., Aso M., Yuji W., Sakurai T., Noto M., Oe T., Kaneko A. Lack of effect of favipiravir, a novel antiviral agent, on QT interval in healthy Japanese adults // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* – 2015. – Vol. 53, No.10. – P. 866–874. DOI: 10.5414/CP202388.
- Zhao Y., Harmatz J.S., Epstein C.R., Nakagawa Y., Kurosaki C., Nakamura T., Kadota T., Giesing D., Court M.H., Greenblatt D.J. Favipiravir inhibits acetaminophen sulfate formation but minimally affects systemic pharmacokinetics of acetaminophen // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 80, No.5. – P. 1076–1085. DOI: 10.1111/bcp.12644.

18. Балыкова Л.А., Радаева О.А., Заславская К.Я., Костина Ю.А., Искандярова М.С., Негоднова Е.В., Еремеев В.В., Сабиров Л.Ф., Семелева Е.В. Изучение клинико-патогенетических эффектов противовирусного препарата на основе фавипиравира у коморбидных пациентов с COVID-19 на амбулаторном этапе лечения // Фармация и фармакология. – 2021. – Т. 9, №6. – С. 454–464. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-6-454-464
19. Балыкова Л.А., Павелкина В.Ф., Шмырева Н.В., Пятаев Н.А., Селезнева Н.М., Шепелева О.И., Альмяшева Р.З. Сравнительная эффективность и безопасность различных схем этиотропной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) // Фармация и фармакология. – 2020. – Т. 8, №3. – С. 150–159. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-3-150-159
20. Vojkova D., Widera M., Ciesek S., et al. Reduced interferon antagonism but similar drug sensitivity in Omicron variant compared to Delta variant of SARS-CoV-2 isolates // Cell Res. – 2022. – Vol. 32. – P. 319–321. DOI: 10.1038/s41422-022-00619-9.
21. Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г., Никонов Е.Л., Чуланов В.П., Белоусова Е.А., Веселов А.В., Сайганов С.А., Симаненков В.И., Бакулина Н.В., Авалуева Е.Б., Оганезова И.А., Скалинская М.И., Сказываева Е.В., Кашин С.В., Куваев Р.О. Временные методические рекомендации: «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, №3. – С. 2120–2152. DOI: 10.17116/profmed202023032120
22. Irie K., Nakagawa A., Fujita H., Tamura R., Eto M., Ikesue H., Muroi N., Tomii K., Hashida T. Pharmacokinetics of Favipiravir in Critically Ill Patients With COVID-19 // Clin. Transl. Sci. – 2020. – Vol. 13, No.5. – P. 880–885. DOI: 10.1111/cts.12827.
23. Jacobs J.J.L. Persistent SARS-2 infections contribute to long COVID-19 // Med Hypotheses. – 2021. – Vol. 149. – Art. No.110538. DOI: 10.1016/j.mehy.2021.110538.
24. Кушакова К. А., Конакова А. В. Лекарственные дозы и их пути введения в организм человека // E-Scio. – 2020. – Т. 10, №49. – С. 17–23.
25. Raj GM, Raveendran, R. Introduction to basics of pharmacology and toxicology: Volume 1. – Springer, 2019.
26. Talevi, A., Quiroga P. ADME Processes in Pharmaceutical Sciences: Dosage, Design, and Pharmacotherapy Success. – Switzerland AG: Springer, 2018.
27. WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research // Lancet Infect. Dis. – 2020. – Vol. 20, No.8. – P. 192–197. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30483-7. Epub 2020 Jun 12. Erratum in: Lancet Infect. Dis. – 2020. – Vol. 20, No.10. – P. 250.
28. Chen F., Dai Z., Huang C., Chen H., Wang X., Li X. Gastrointestinal Disease and COVID-19: A Review of Current Evidence // Dig. Dis. – 2021. – P. 1–9. DOI: 10.1159/000519412.

#### АВТОРЫ

**Балыкова Лариса Александровна** – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии, директор медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва». ORCID ID: 0000-0002-2290-0013. E-mail: larisabalykova@yandex.ru

**Заславская Кира Яковлевна** – директор по новым продуктам ООО «Промомед ДМ». ORCID ID: 0000-0002-7348-9412. E-mail: kiryonok@yandex.ru

**Павелкина Вера Федоровна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсами эпидемиологии, фтизиатрии, кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва». ORCID ID: 0000-0001-9582-9986. E-mail: pavelkina@rambler.ru

**Пятаев Николай Анатольевич** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва». ORCID ID: 0000-0002-9688-7640. E-mail: pyataevna@mail.ru

**Селезнева Наталья Михайловна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва». ORCID ID: 0000-0002-3004-2063. E-mail: nata\_rm@mail.ru

**Кириченко Наталья Вячеславовна** – заместитель главного врача по медицинской части ОБУЗ ИКБ им. Куваевых. ORCID ID: 0000-0002-4272-9540. E-mail: igb2@ivreg.ru

**Иванова Анастасия Юрьевна** – ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО РязГМУ им. академика И.П. Павлова Минздрава России, врач-анестезиолог ГБУ «Областная клиническая больница», г. Рязань. ORCID ID: 0000-0002-4112-5382. E-mail: Nastya\_doctor@list.ru

**Родоман Григорий Владимирович** – доктор медицинских наук, главный врач ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ»,

г. Москва. ORCID ID: 0000-0001-6692-1425 E-mail: generalsurgery24@mail.ru

**Колонтарев Константин Борисович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; заведующий онкоурологическим отделением ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы. ORCID ID: 0000-0003-4511-5998. E-mail: kb80@yandex.ru

**Скрупский Константин Сергеевич** – врач уролог, онкоурологического отделения ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ г. Москвы. ORCID ID: 0000-0001-6651-8142. E-mail: 89\_sks@mail.ru

**Симакина Елена Николаевна** – кандидат медицинских наук, заведующая инфекционным отделением ОГБУЗ «Клиническая больница №1», г. Смоленск; ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-5709-8913. E-mail: e.simakina@mail.ru

**Мубаракшина Ольга Алексеевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-6799-6322. E-mail: mubarakshina@mail.ru

**Таганов Алексей Викторович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. ORCID ID: 0000-0001-5056-374X. E-mail: matis87177@yandex.ru

**Пушкарёв Дмитрий Юрьевич** – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; врач-уролог Городской клинической больницы им. С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы. ORCID ID: 0000-0002-6096-5723. E-mail: pushkardm@mail.ru