

УДК 578.834.1

# Возможности этиотропной терапии коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у амбулаторных пациентов

Т.А. Руженцова<sup>1</sup>, д.м.н., профессор, П.В. Чухляев<sup>1</sup>, Д.А. Хавкина<sup>1</sup>, А.А. Гарбузов<sup>1</sup>,  
А.А. Плоскирева<sup>1</sup>, д.м.н., Р.А. Осешнюк<sup>2</sup>, Т.Н. Солюянова<sup>3</sup>, к.м.н., И.В. Шестакова<sup>3</sup>,  
д.м.н., А.Ю. Вафин<sup>3</sup>, к.м.н., Е.П. Дмитрикова<sup>4</sup>, Д.М. Мустафаев<sup>5</sup>, к.м.н.,  
Т.Н. Домостроева<sup>5</sup>, Э.Н. Красавина<sup>6</sup>, к.м.н., М.Ю. Самсонов<sup>6</sup>, к.м.н.,  
М.В. Никольская<sup>7</sup>, В.А. Разживина<sup>7</sup>, к.б.н., О.В. Филон<sup>7</sup>

<sup>1</sup> ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва, Россия

<sup>2</sup> ООО «МЦ Эко-безопасность», г. Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> АО «Группа компаний «Медси»», г. Москва, Россия

<sup>4</sup> ГБУЗ МО «Жуковская ГКБ», г. Жуковский, Россия

<sup>5</sup> ООО «Нейропрофи», г. Королев, Россия

<sup>6</sup> ГК «Р-Фарм», г. Москва, Россия

<sup>7</sup> ООО «Технология лекарств», ГК «Р-Фарм», г. Химки, Россия

**РЕЗЮМЕ.** В статье представлены промежуточные результаты клинического исследования эффективности и безопасности этиотропной терапии у амбулаторных пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Авторы изучили эффективность и безопасность применения фавипиравира у больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в амбулаторной практике в сравнении с рекомендованной стандартной терапией. Применение фавипиравира для лечения инфекции, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, позволяет сократить период до наступления клинического улучшения в среднем на 3,45 дня. У амбулаторных пациентов с COVID-19 на фоне противовирусной терапии элиминация вируса достигается в большинстве случаев на третьи сутки.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** COVID-19, SARS, SARS-COV-2, ВИРУСНАЯ ПНЕВМОНИЯ, КОРОНАВИРУС, КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ, ФАВИПИРАВИР

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:**  
Руженцова Т.А., Чухляев П.В., Хавкина Д.А. и др.  
Возможности этиотропной терапии коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у амбулаторных пациентов.  
Медицинский оппонент 2020; 1 (9): 48–58.

**KEYWORDS:** COVID-19, SARS, SARS-COV-2, VIRAL PNEUMONIA, CORONAVIRUS, CORONA VIRUS INFECTION, FAVIPIRAVIR

**FOR CITATION:** Ruzhentsova T.A., Chukhlaev P.V., Khavkina D.A. et al. Potential for etiotropic therapy of SARS-CoV-2-induced coronavirus disease in outpatients. Medical Opponent = Meditsinskii Oponent 2020; 1 (9): 48–58.

UDC 578.834.1

## Potential for Etiotropic Therapy of SARS-CoV- 2-induced Coronavirus Disease in Outpatients

T.A. Ruzhentsova<sup>1</sup>, P.V. Chukhlaev<sup>1</sup>,  
D.A. Khavkina<sup>1</sup>, A.A. Garbuzov<sup>1</sup>,  
A.A. Ploskireva<sup>1</sup>, R.A. Oseshnyuk<sup>2</sup>,  
T.N. Soluyanov<sup>3</sup>, I.V. Shestakova<sup>3</sup>,  
A.Yu. Vafin<sup>3</sup>, E.P. Dmitrikova<sup>4</sup>, J.M. Mustafae<sup>5</sup>,  
T.N. Domostroe<sup>5</sup>, E.N. Krasavina<sup>6</sup>,  
M.J. Samsonov<sup>6</sup>, M.V. Nikolskaya<sup>7</sup>,  
V.A. Razzhivina<sup>7</sup>, O.V. Filon<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Central research Institute of epidemiology, Federal Supervision Service for Consumer Rights Protection and People's Welfare, RF, Moscow, Russia

<sup>2</sup> «MC Eco-safety» LLC, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup> «Group of Companies «Medsi»» JSC, Moscow, Russia

<sup>4</sup> State Budgetary Healthcare Institution of Moscow region «Zhukovsky Municipal Clinical Hospital», Zhukovsky, Russia

<sup>5</sup> «Neuroprofi» LLC, Korolev, Russia

<sup>6</sup> Group of companies «R-Pharm», Moscow, Russia

<sup>7</sup> «Drugs Technology» LLC, Group of companies «R-Pharm», Khimki, Russia

**SUMMARY.** The article presents interim results of a clinical trial investigating efficacy and safety of etiotropic therapy in outpatients with a new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus. We evaluated efficacy and safety of favipiravir in patients with novel coronavirus disease (COVID-19) in outpatient practice in comparison with standard of care. Mean reduction in the time to clinical improvement on favipiravir treatment for SARS-CoV-2 infection was 3,45 days. Antiviral therapy resulted in viral clearance on the Day 3 in most cases.

## Введение

**В** связи с глобализацией процессов новые и возвращающиеся инфекции превратились в проблему международного масштаба. Коронавирусная инфекция, вызванная бета-коронавирусом SARS-CoV-2, заставила по-новому взглянуть на работу эпидемиологических и инфекционных служб. Мировое сообщество столкнулось с необходимостью пересмотра действующих стандартов оказания помощи, а накопленного ранее опыта в борьбе с предшествующими пандемиями оказалось недостаточно для эффективного противодействия распространению SARS-CoV-2.

Во многих странах отсутствие заранее подготовленной инфраструктуры стало причиной первых поражений в борьбе с новой инфекцией. Внезапность и скорость распространения вируса приводили к тому, что потребность в госпитализации пациентов с COVID-19 переросла в проблему национального значения. В сложившихся обстоятельствах на первый план вышла необходимость разработки методик обследования и лечения пациентов с легким и среднетяжелым течением COVID-19 с привлечением амбулаторного звена [1–4].

Основным источником новой коронавирусной инфекции является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания. Известно, что SARS-CoV-2 способен передаваться от человека к человеку воздушно-капельным, воздушно-пылевым и контактным путями. Возможен также фекально-оральный механизм передачи вируса [5].

По имеющимся на сегодняшний день данным, длительность инкубационного периода от момента инфицирования до появления первых симптомов заболевания в большинстве случаев укладывается в период до 14 дней. Отсутствие специфичных и характерных только для COVID-19 симптомов часто не позволяло отличить коронавирусную инфекцию от других ОРВИ на начальных этапах заболевания, что способствовало существенному увеличению скорости распространения данной инфекции среди населения [6–9]. Несмотря на накопленный с начала пандемии колоссальный клинический опыт и систематизацию знаний об этой вирусе, многие аспекты патогенеза коронавирусной инфекции все еще нуждаются в дальнейшем комплексном изучении.

На момент начала данного исследования убедительных данных, полученных в контролируемых клинических исследованиях, об эффективности и безопасности какой-либо этиотропной терапии коронавирусной инфекции не было.

Однако в клинической практике с различными результатами применяются противомаларийные препараты из группы хлорохинов, противовирусные лекарственные средства, такие как умифеновир, антиретровирусные препараты. Схемы терапии с применением препаратов данных групп и их комбинаций включены во временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции (COVID-19)».

Среди средств прямого противовирусного действия особое место занимает фавипиравир — синтетический противовирусный препарат, селективный ингибитор РНК-полимеразы, активный в отношении

РНК-содержащих вирусов. Фавипиравир метаболизируется внутри клеток до активного метаболита — фавипиравира рибозилтрифосфата (РТФ), который, связываясь с РНК-зависимой РНК-полимеразой вируса, способствует ее ингибированию, что ведет к нарушению репликации [10–16]. Терапевтический эффект также может быть связан с обрывом цепи при репликации и с индукцией летального мутагена за счет встраивания фавипиравира РТФ в РНК следующих поколений вируса.

Действующее вещество (фавипиравир) и оригинальный препарат «Авиган» на его основе были разработаны японской компанией Toyama Chemical / Fuji Film, работа велась с 1998 года. Средство показало высокую ингибирующую активность *in vitro* и *in vivo* в отношении вирусов гриппа А, В, С, в том числе резистентных к ингибиторам нейраминидазы и блокаторам М2-ионного канала. Фавипиравир прошел полный спектр доклинических исследований и на сегодняшний день хорошо изучен. Авиган зарегистрирован в Японии и Китае с 2014 года для применения при гриппе в случаях неэффективности или недостаточной эффективности других противогриппозных препаратов. Лекарственное средство показало свою эффективность в отношении вирусов гриппа типа А H5N1 и А H7N9. Однако в связи с риском тератогенности, выявленным во время экспериментов на лабораторных животных, препарат был одобрен к применению только при заражении новым пандемическим штаммом вируса гриппа А, а также в случае развития резистентности циркулирующих штаммов к противогриппозным средствам первой линии.

Фавипиравир практически не действует на человеческие ДНК-полимеразы. В доклинических исследованиях не обнаружено его влияния на сердечно-сосудистую и бронхолегочную системы.

В 2020 году в исследованиях *in vitro* и *in vivo* показана противовирусная активность фавипиравира в отношении коронавирус SARS-CoV-2 [16–18].

**Целью настоящего исследования** было изучить эффективность и безопасность применения препарата фавипиравира (КОРОНАВИР, ООО «Технология лекарств», Россия) у амбулаторных пациентов с COVID-19 легкого и среднетяжелого течения в сравнении с рекомендованной стандартной терапией.

## Материалы и методы

Данное многоцентровое открытое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата TL-FVP-t (фавипиравир) по сравнению со стандартной терапией в параллельных группах у пациентов с коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2/COVID-19) легкого и среднетяжелого течения было разрешено Минздравом России, 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.

**Критерии включения в исследование.** Все пациенты до начала участия в исследовании дали письменное информированное согласие. В исследование включали мужчин и женщин в возрасте от 18 до 60 лет с коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 и подтвержденной по результатам

полимеразной цепной реакции (ПЦР). Критерием включения в исследование было легкое или среднетяжелое течение заболевания с длительностью симптомов не более 6 дней. Все пациенты, способные иметь детей, использовали надежные методы контрацепции для предупреждения беременности в период лечения и в течение 3 месяцев после него.

Критериями невключения в исследование были: симптомы тяжелого и крайне тяжелого течения заболевания на момент скрининга и рандомизации, необходимость искусственной вентиляции легких (ИВЛ), дыхательная недостаточность с частотой дыхательных движений более 30 в минуту и сатурацией кислорода  $\leq 93\%$ , нарушение сознания. Также в исследование не включали пациентов с нестабильной гемодинамикой, субтотальным поражением легких (КТ-картина, соответствующая КТ-4, согласно рекомендациям Департамента здравоохранения Москвы) и/или гидротораксом.

Рандомизация в группу исследуемого препарата (основная группа) и группу сравнения производилась в соотношении 2:1 соответственно.

## Терапия

Все пациенты, соответствовавшие критериям отбора в исследовании, в основной группе получали исследуемый препарат — фавипиравир — перорально не менее чем через 30 минут после еды по схеме: в первые сутки — по 1800 мг (9 таблеток

по 200 мг) дважды с интервалом 12 часов, затем — с 2-го по 10-й день — по 800 мг (4 таблетки по 200 мг), а также 2 раза в день с интервалом 12 часов.

В группе сравнения в качестве этиотропной терапии пациенты в течение 5 дней получали умифеновир (капсулы 200 мг) по 1 капсуле 4 раза в сутки перорально в сочетании с рекомбинантным интерфероном-альфа-2b (капли назальные 10000 МЕ/мл) по 3 капли в каждый носовой ход 5 раз в день. Лечение назначалось в соответствии с актуальной версией временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции Минздрава России.

**Оценка эффективности.** Эффективность терапии оценивали на основании клинической картины (оценивали время до клинического улучшения, определявшееся уменьшением на 1 категорию оценки по порядковой шкале клинического улучшения ВОЗ, представленной в табл. 1), по времени до достижения элиминации вируса и по данным компьютерной томографии (КТ) легких. Элиминацию вируса подтверждали при отсутствии SARS-CoV-2 (по результатам исследования методом ПЦР) в 2 мазках из ротоглотки, взятых с интервалом не менее 24 часов.

Оценку клинического состояния и коррекцию патогенетической и симптоматической терапии (при необходимости) осуществляли ежедневно на протяжении первых 10 дней исследования, а далее — на 14, 21 и 28-е сутки при помощи технологий

Таблица 1. Порядковая шкала клинического улучшения ВОЗ

Table 1. WHO Ordinal Scale for Clinical Improvement

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

\* В случае отсутствия клинических проявлений и при лабораторном подтверждении отсутствия инфекции SARS-CoV-2 госпитализированные пациенты также относятся к категории 0 — «здоров».

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

\* In the absence of clinical signs if laboratory confirmation of the absence of SARS-CoV-2 infection is available, hospitalized patients are also referred to category 0 — «uninfected».

\*\* Persistence of «cough» as a sign of catarrhal inflammation with severity of no more than 1 point was acceptable.

**Таблица 2. Степень тяжести коронавирусной инфекции и степень поражения легких у пациентов, включенных в исследование, n = 60**

**Table 2. Severity of coronavirus disease and the extent of lung damage in enrolled patients, n = 60**

Показатель Parameter	Значение Value	Группа фавипиравира (n = 40) Favipiravir arm (n = 40)	Группа сравнения (n = 20) Comparator arm (n = 20)	Значение p P-value
Степень тяжести на скрининге Disease severity at screening	Среднетяжелая Moderate disease	22 (55,0%)	11 (55,0%)	1,000 <sup>1</sup>
	Легкая Mild disease	18 (45,0%)	9 (45,0%)	
Степень тяжести КТ-картины на скрининге Severity by CT at screening	КТ-0 СТ-0	14 (35,0%)	6 (30,0%)	0,699 <sup>2</sup>
	КТ-1 СТ-1	24 (60,0%)	13 (65,0%)	0,708 <sup>2</sup>
	КТ-2 СТ-2	2 (5,0%)	1 (5,0%)	1,000 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Значение p для сравнения между группами, рассчитано с помощью точного критерия Фишера.

<sup>2</sup> Значение p для сравнения между группами, рассчитано с помощью критерия Пирсона.

<sup>1</sup> P-value for comparison between arms, calculated using Fisher's exact test.

<sup>2</sup> P-value for comparison between arms, calculated using Pearson's test.

телемедицины. КТ органов грудной клетки проводили в день скрининга, затем на 5, 14 и 28-е сутки, дополнительно — при необходимости. Анализ мазков из ротоглотки выполняли повторно на 3, 5, 7, 10, 14, 21 и 28-й дни исследования (до момента наступления элиминации вируса).

Для определения особенностей течения инфекции и безопасности назначенной терапии у всех пациентов на регулярной основе осуществляли сбор информации о жалобах и симптомах заболевания, измеряли жизненно важные показатели (температуру тела, уровень сатурации кислорода, артериальное давление и пульс), проводили клинико-лабораторные исследования (клинический и биохимический анализ крови, коагулограмму, общий анализ мочи), выполняли контроль ЭКГ. ЭКГ-диагностику и клинико-лабораторные анализы проводили на этапе скрининга, затем — на 5, 14 и 28-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 изменений показателей жизненно важных функций и клинико-лабораторных показателей.

С целью промежуточной оценки эффективности и безопасности применения фавипиравира проведен анализ результатов исследования на 14-й день от момента начала терапии у первых 60 рандомизированных пациентов, из которых 40 получали лечение фавипиравиром (основная группа, или группа 1), а 20 — стандартную этиотропную терапию (группа сравнения, или группа 2). Из 60 пациентов хотя бы одну дозу исследуемого препарата или препарата сравнения получили 57 пациентов: 37 в основной группе и 20 пациентов в группе сравнения. На момент предварительного анализа данных из исследования выбыло досрочно 4 пациента по причине отзыва информированного согласия. Из них 3 пациента из основной группы (в первые сутки до начала приема фавипиравира) и 1 из группы сравнения (на следующий день после первого приема препарата). 56

пациентов получили терапию и прошли все исследования в полном соответствии с протоколом. Одной пациентке из группы сравнения в связи с тяжестью состояния назначили терапию на протяжении 10 дней, другому пациенту из этой группы — только умифеновир в стандартной дозе.

Большинство пациентов получали сопутствующую терапию, включая жаропонижающие, антибиотики, антикоагулянты (перорально или парентерально), и симптоматическую терапию. По применяемой патогенетической и симптоматической терапии группы были сопоставимы.

По гендерному составу группы были также сопоставимы: в основной группе женщины составили 57,5% популяции, а в группе сравнения — 40,0%. Средний возраст пациентов: в основной группе — 39,8 года, в группе сравнения — 42,2 года.

Распределение пациентов в группах по тяжести течения заболевания было равноценным: в обеих группах легкое течение наблюдалось у 45,0% больных, среднетяжелое — у 55,0% (табл. 2). Поражение легких выявили у 65% пациентов в основной группе и 70% в группе сравнения (p > 0,05, табл. 2).

Средняя продолжительность заболевания до начала включения в исследование была также сопоставимой: в основной группе — 3,42 [3,05; 3,80] суток, в группе сравнения — 3,9 [3,53; 4,27].

**Статистический анализ.** Расчет размера выборки осуществлялся при помощи пакета gsDesign языка статистического программирования R.

Статистический анализ данных эффективности проводили, согласно протоколу, в популяции всех рандомизированных пациентов (ITT), анализ параметров безопасности — в популяции пациентов, получивших по крайней мере одну дозу исследуемой терапии. Для статистического анализа по конечным точкам оценки эффективности (время до улучшения клинического статуса и время до достижения элиминации вируса) использовали логранговый критерий, метод Каплана — Мейера и та-

**Таблица 3.** Результаты оценки эффективности этиотропной терапии в сравниваемых группах по времени до клинического улучшения и элиминации вируса,  $M \pm CO$

**Table 3.** Efficacy of etiotropic therapy in the arms by the time to clinical improvement and viral elimination,  $M \pm CO$

Показатель Parameter	Группа фавипиравира (n = 40) Favipiravir arm (n = 40)	Группа сравнения (n = 20) Comparator arm (n = 20)	Значение p P-value
Время до улучшения клинического статуса по шкале ВОЗ Time to clinical improvement (WHO Ordinal Scale)	6,95 ± 4,55	10,4 ± 5,0	0,016*
Время до элиминации вируса SARS-CoV-2 Time to SARS-CoV-2 elimination	4,51 ± 2,89	5,53 ± 3,42	0,278

\* Статистически значимое отличие.  
\* The statistically significant difference.

блицы выживаемости. Обработка категориальных данных проведена с применением таблиц частот, точного теста Фишера, критерия равенства частот, критерия  $\chi^2$  Пирсона, критерия Стюарта — Максвелла (или Мак-Немара), теста Кохрана — Мантеля — Хензеля. Оценку количественных переменных осуществляли с помощью t-критерия Стьюдента, U-критерия Манна — Уитни, T-критерия Вилкоксона, параметрического дисперсионного анализа ANOVA для повторных измерений, критерия Фридмана. Выбор критерия (параметрический или непараметрический) определялся типом распределения данных. Данные представлены с помощью процентов, средних значений (M), стандартных отклоне-

ний (CO) или 95% доверительных интервалов (ДИ) для каждой из групп.

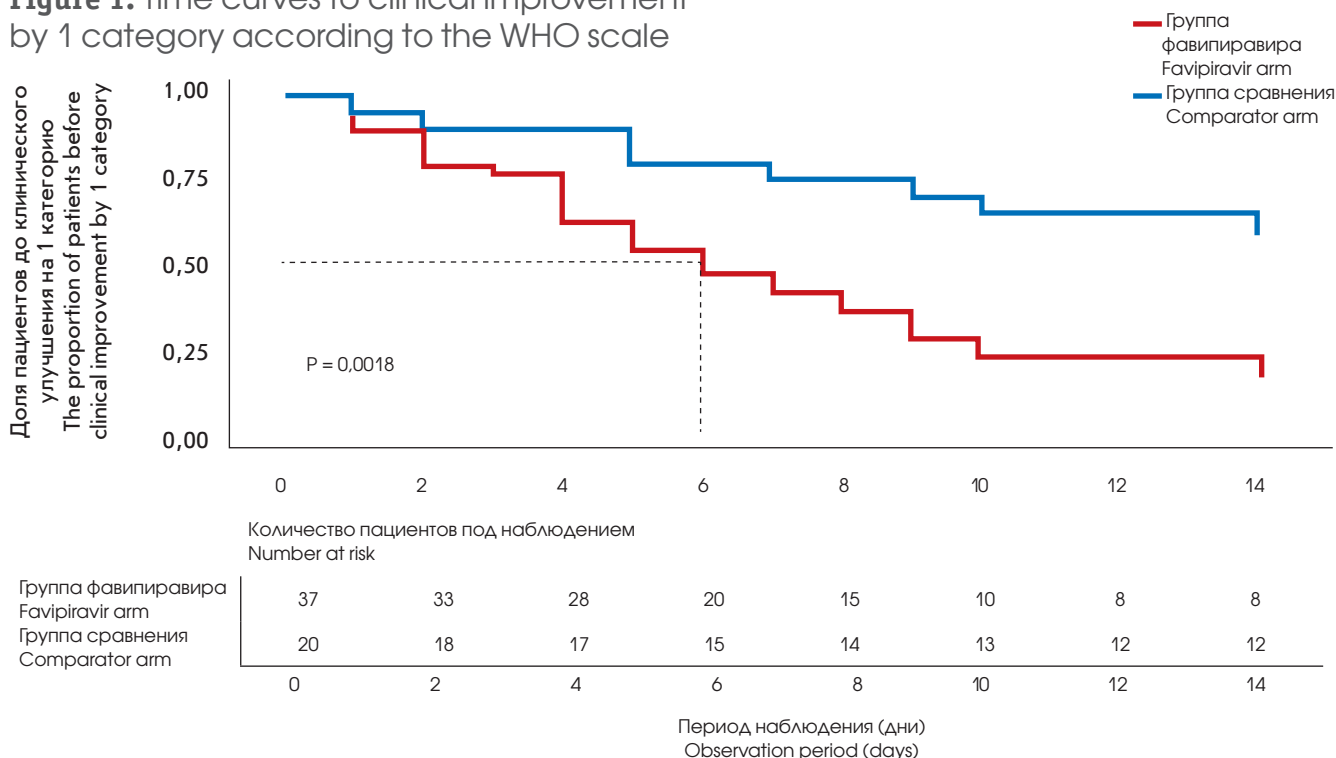
## Результаты

Среднее время до наступления клинического улучшения по порядковой шкале ВОЗ в группе фавипиравира составило 6,95 ± 4,55 дня, что достоверно меньше на 3,5 дня, чем в группе сравнения (10,4 ± 5,0 дня,  $p < 0,05$ , табл. 3).

Кривые времени до клинического улучшения у пациентов, наглядно демонстрирующие различия между сравниваемыми группами, представлены на рис. 1.

**Рисунок 1.** Кривые времени до клинического улучшения на 1 категорию по шкале ВОЗ

**Figure 1.** Time curves to clinical improvement by 1 category according to the WHO scale



**Таблица 4.** Результаты оценки эффективности этиотропной терапии в сравниваемых группах по доле пациентов с улучшением клинического статуса в 7-й и 14-й дни

**Table 4.** Efficacy of etiotropic therapy in the arms by the proportion of patients with clinical improvement on the Days 7 and 14

Показатель Parameter	Группа фавипиравира (n = 40) Favipiravir arm (n = 40)	Группа сравнения (n = 20) Comparator arm (n = 20)	Отношение шансов (95% ДИ) Odds ratio (95% CI)	Значение p <sup>1</sup> P-value <sup>1</sup>
Улучшение клинического статуса на 7-й день Clinical improvement on the Day 7	22 (55,0%)	4 (20,0%)	2,75 (1,10; 6,90)	0,013*
Улучшение клинического статуса на 14-й день Clinical improvement on the Day 14	31 (77,5%)	8 (40,0%)	1,94 (1,10; 3,40)	0,009*

<sup>1</sup> Значение p для сравнения между группами, рассчитано с помощью точного критерия Фишера.

\* Статистически значимое отличие.

<sup>1</sup> P-value for comparison between treatment arms, calculated using Fisher's exact test.

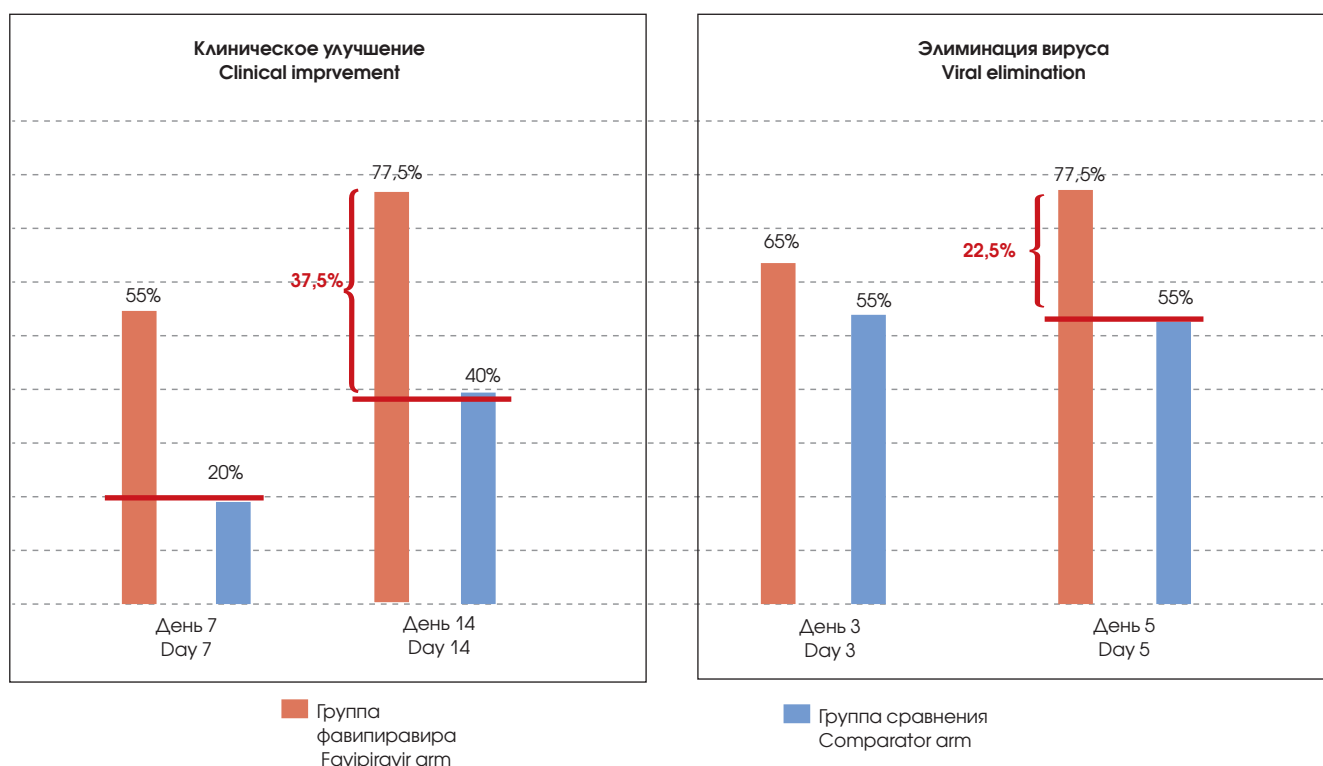
\* The statistically significant difference.

Среди анализируемых конечных точек особо следует отметить долю пациентов с клиническим улучшением по порядковой шкале клинического улучшения ВОЗ на 7-й день исследования, которая была статистически значимо большей в группе фавипиравира по сравнению с группой, в которой пациенты

получали стандартную этиотропную терапию: 55,0 и 20,0% соответственно (p = 0,013, **рис. 2**). К 14-му дню наблюдения улучшение клинического статуса было зарегистрировано у 31 (77,5%) из 40 пациентов основной группы и у 8 (40%) из 20 в группе сравнения (**табл. 4**).

**Рисунок 2.** Доли пациентов (%) с улучшением клинического статуса по порядковой шкале клинического улучшения ВОЗ и с элиминацией вируса в динамике (n = 60)

**Figure 2.** Proportions of patients (%) with clinical improvement according to the WHO Ordinal scale for clinical improvement and with viral elimination over time (n = 60)



За двухнедельный период элиминация вируса была достигнута у 37 (100%) из 37 пациентов, получивших терапию фавипиравиром, и у 19 (95%) из 20 в группе сравнения. Средний период до элиминации вируса в основной группе был на 1,02 дня меньше, составив  $4,51 \pm 2,89$  суток, в то время как в группе сравнения —  $5,53 \pm 3,42$  суток (табл. 3).

При анализе динамики элиминации вируса по дням было показано, что наиболее явные различия доли пациентов, у которых наступила элиминация вируса, наблюдаются на 3-й и 5-й дни исследования, что представлено на рис. 2. На 3-й день элиминация вируса была достигнута у 65% (26 из 40) пациентов основной группы и 55% (11 из 20) в группе сравнения, в 5-й день — у 77,5% (31 из 40) пациентов в основной группе и 75% (15 из 20) в группе сравнения.

При оценке данных КТ было показано, что разрешение пневмонии на 14-й день наступало у 20,0% па-

циентов в основной группе и у 15,0% в группе сравнения. При этом в основной группе у 3 пациентов (7,5%) разрешение изменений было без остаточных явлений, в то время как в группе сравнения таких случаев не зарегистрировано. Важным выявленным различием при анализе данных КТ было и то, что на 5-й день прогрессирование КТ-картины наступало реже при применении фавипиравира (в основной группе — в 20,0%, в группе сравнения — в 30,0%), однако без статистически значимой разницы.

Случаев госпитализации амбулаторных пациентов за 14 дней от начала терапии в группе, получавшей фавипиравир, не было, в то время как в группе сравнения были госпитализированы 10% пациентов (2 из 20). Однако данные различия не являются статистически достоверными.

**Безопасность терапии.** Нежелательные явления были зарегистрированы у 78,4% пациентов в основ-

**Таблица 5. Сводная таблица частоты основных нежелательных явлений (наблюдавшихся более, чем у 1 пациента) по группам (n = 57)**

**Table 5. Summary table with the incidence of the main adverse events (observed more than in 1 patient) by treatment arms (n = 57)**

Нежелательное явление Adverse effects	Группа фавипиравира (n = 37) Favipiravir arm (n = 37)	Группа сравнения (n = 20) Comparator arm (n = 20)	Значение p <sup>1</sup> P-value <sup>1</sup>
<b>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</b> Metabolism and nutrition disorders			
Гиперурикемия Hyperuricemia	23 (62,2%)	2 (10,0%)	0,000*
Гипергликемия Hyperglycemia	5 (13,5%)	4 (20,0%)	0,705
<b>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</b> Hepatobiliary disorders			
Повышение АЛТ ALT elevation	8 (21,6%)	4 (20,0%)	1,000
Повышение АСТ AST elevation	6 (16,2%)	2 (10,0%)	0,699
Гипербилирубинемия Hyperbilirubinemia	1 (2,7%)	2 (10,0%)	0,279
Повышение ЛДГ LDH elevation	1 (2,7%)	0 (0,0%)	1,000
<b>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</b> Gastrointestinal disorders			
Диарея Diarrhoea	7 (18,9%)	3 (15,0%)	1,000
Тошнота Nausea	2 (5,4%)	0 (0,0%)	0,536
Боли в эпигастрии Epigastric pain	2 (5,4%)	0 (0,0%)	0,536
<b>Лабораторные и инструментальные данные</b> Investigations			
Повышение креатинкиназы Creatine kinase elevation	5 (13,5%)	3 (15,0%)	1,000
<b>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</b> Skin and subcutaneous tissue disorders			
Кожная сыпь Rash	3 (8,1%)	1 (5,0%)	1,000

<sup>1</sup> Значение p для сравнения между группами, рассчитано с помощью точного критерия Фишера.

\* Статистически значимое различие.

<sup>1</sup> P-value for comparison between groups, calculated using Fisher's exact test.

\* The statistically significant difference.

**Таблица 6.** Показатели уровня мочевой кислоты (мкмоль/л) в сравниваемых группах в динамике, медианы и интерквартильные диапазоны**Table 6.** Levels of uric acid (mcmol/l) in the arms over time, medians and interquartile ranges

	Скрининг Screening	5-й день Day 5	14-й день Day 14	Значение p P-value
Группа фавипиравира (n = 37) Favipiravir arm (n = 37)	282,0 [207,0; 338,8]	435,00 [390,0; 499,0]	380,1 [309,0; 433,3]	< 0,001*
Группа сравнения (n = 20) Comparator arm (n = 20)	281,0 [191,5; 343,5]	308,0 [221,0; 415,0]	343,0 [224,0; 411,0]	0,002*
Значение p P-value	0,863	0,002*	0,174	—

ной группе и у 60,0% в группе сравнения, включенных в промежуточный анализ ( $p > 0,05$ ). В табл. 5 представлены данные о частоте развития основных НЯ по группам терапии (приведены НЯ, которые были зафиксированы более чем у одного пациента).

На фоне приема фавипиравира нежелательные реакции были отмечены у 29 пациентов: гиперурикемия — у 23 пациентов, повышение АЛТ — у 8, повышение АСТ — у 6, диарея — у 7, повышение КК — у 5, гипергликемия — у 4, тошнота — у 2, боли в эпигастрии — у 2, кожная сыпь — у 2, повышение ЛДГ — у 1, повышение уровня ферритина — у 1, повышенная потливость — у 1, зябкость стоп — у 1, головная боль — у 1, гематурия — у 1, слабость в руке, которая купировалась самостоятельно в течение нескольких дней, — у 1.

При анализе динамики биохимических показателей значимые различия между группами наблюдались по уровню мочевой кислоты на 5-й и 14-й дни. По этому показателю отмечено снижение (положительная динамика) после завершения курса терапии (табл. 6).

Учитывая сходную частоту нежелательных явлений в группе сравнения, за исключением гиперурикемии, вероятно, что большинство из этих проявлений были связаны с заболеванием, а не с проводимым лечением, что требует дальнейшего изучения.

Случаев прекращения лечения из-за НЯ не выявлено.

Летальных исходов и случаев досрочного выбывания пациентов из исследования не было.

## Обсуждение

В рамках настоящего промежуточного анализа были оценены данные по эффективности и безопасности у 60 рандомизированных субъектов (40 в группе фавипиравира и 20 в группе сравнения).

Проведенный анализ эффективности среди рандомизированных пациентов (в популяции ITT), по результатам оценки времени до клинического улуч-

шения, показал статистически достоверное преимущество фавипиравира, разница средних значений показателя — 3,5 дня. Различия в скорости элиминации составили около 1 дня и не были статистически значимыми. На 3-й день элиминация вируса была достигнута у большего числа пациентов (65%) основной группы по сравнению с группой стандартной терапии (55%). Таким образом, в отношении показателя элиминации вируса у пациентов в группе фавипиравира также прослеживается благоприятный тренд. Полученные цифры по скорости элиминации вируса в основной группе согласуются с представленными в литературе цифрами — 4 дня [11].

Следует отметить, что оценка времени элиминации вируса в отрыве от клинических показателей в настоящем момент не является рекомендованным подходом к оценке эффективности этиотропной

Таким образом, выявленное в рамках промежуточного анализа статистически достоверное преимущество фавипиравира (по результатам оценки показателей клинического улучшения) свидетельствует в пользу превосходства его по эффективности в сравнении со стандартной терапией





терапии инфекции SARS-CoV-2. При оценке срока элиминации вируса, по результатам ПЦР, в мазке из ротоглотки существует риск получения отрицательных результатов из-за отсутствия возбудителя в этом локусе при возможном наличии его в нижних отделах дыхательных путей и прогрессировании симптоматики. Наибольшая вирусная нагрузка выявляется в течение первой недели после появления симптомов, в то время как пневмония может развиться позже, когда результаты ПЦР в образцах из верхних дыхательных путей уже отрицательные. Таким образом, оценка элиминации вируса строго в контексте клинической картины представляется наиболее обоснованным подходом к оценке эффективности исследуемой терапии [19–20].

Важно отметить, что доля пациентов с клиническим улучшением по порядковой шкале клинического улучшения ВОЗ на 7-й день исследования была значимо выше в группе фавипиравира по сравнению с группой сравнения: 55,0 и 20,0% соответственно ( $p = 0,013$ ). Это указывает на то, что более половины пациентов в основной группе чувствовали себя лучше к концу недели терапии фавипиравиром.

Таким образом, выявленное в рамках промежуточного анализа статистически достоверное преимущество препарата фавипиравир (по результатам оценки показателей клинического улучшения) свидетельствует в пользу превосходства его по эффективности в сравнении со стандартной терапией.

Анализ безопасности показал, что фавипиравир имеет благоприятный профиль безопасности и переносимости, соответствующий описанному в литературе данным по оригинальному препарату. По результатам завершённых клинических исследований, при приеме фавипиравира ожидалось развитие нежелательных реакций, таких как диарея, тошнота, рвота, дисгевзия, зуд, сыпь, повышение уровня трансаминаз (повышение уровня АЛТ, повышение уровня АСТ, повышение уровня ЩФ, повышение уровня ГГТ), повышение уровня С-реактивного белка, повышение уровня триглицеридов в крови, повышение уровня мочевины в крови, гиперурикемия, увеличение АЧТВ, изменение числа нейтрофилов, снижение мочевины в моче.

Наиболее частыми нежелательными реакциями на фавипиравир, как и описано в литературе, были лабораторные отклонения, такие как гиперурикемия (62,2 vs 10,0%,  $p < 0,05$ ) и повышение АЛТ и АСТ (без достоверных отличий от группы сравнения). Дина-

Применение фавипиравира для лечения инфекции, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, позволяет сократить период до наступления клинического улучшения в среднем на 3,5 дня



мика показателей концентрации мочевины на фоне терапии фавипиравиром носила статистически значимый характер, не сопровождалась клиническими проявлениями. После окончания терапии было отмечено снижение значений. Данное НЯ является единственным, для которого показано статистически значимое отличие по частоте относительно группы сравнения.

Другие, типичные для фавипиравира НЯ, такие как тошнота, диарея, боли в животе, также встречались чаще в группе исследуемого препарата, без достоверных отличий от группы сравнения. Все нежелательные явления носили легкий характер, НЯ, завершившиеся в рамках оцениваемого периода, разрешились без последствий.

## Выводы

1. Применение фавипиравира для лечения инфекции, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, позволяет сократить период до наступления клинического улучшения в среднем на 3,5 дня.
2. У амбулаторных пациентов с COVID-19 на фоне противовирусной терапии элиминация вируса достигается в большинстве случаев на третьи сутки.
3. Профиль безопасности фавипиравира соответствует описанному в литературных источниках. Общая частота нежелательных явлений в группе, получавшей фавипиравир, сопоставима с показателями на фоне стандартной терапии.

## Литература/References

1. 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>.
2. Furuta Y., Takahashi K., Fukuda Y. et al. *In vitro* and *in vivo* activities of anti-influenza virus compound T-705. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002; 46: 977–981.
3. 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): 269–271. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0. <https://www.nature.com/articles/s41422-020-0282-0.pdf>.
4. Ka-Tim C., Yin-Lam Wong A., Kaewpreedee P. et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication *in vitro*. *Antiviral Research* 2020 Apr. 3; 178: 104786. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104786. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7127386/pdf/main.pdf>.
5. Xiao F., Sun J., Xu Y. et al. Infectious SARS-CoV-2 in Feces of Patient with Severe COVID-19. *Emerging Infectious Diseases* 2020; 26 (8): 192–1922. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2608.200681>.
6. Oestereich L., Lüdtke A., Wurr S. et al. Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. *Antiviral. Res.* 2014 May; 105: 17–21. DOI: 10.1016/j.antiviral.2014.02.014. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354214000576?via%3Dihub>.
7. Arias A., Thorne L., Goodfellow I. Favipiravir elicits antiviral mutagenesis during virus replication *in vivo*. *eLife* 2014; 3: e03679. DOI: 10.7554/eLife.03679.

8. Sangawa H., Komeno T., Nishikawa H. et al. Mechanism of action of T-705 ribosyl triphosphate against influenza virus RNA polymerase. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013; 57: 5202–5208. <https://doi.org/10.1128/AAC.00649-13>.
9. Yousuke F., Takahashi K., Kuno-Maekawa M. et al. Mechanism of action of T-705 against influenza virus. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005 Mar.; 49 (3): 981–986. DOI: 10.1128/AAC.49.3.981-986.2005. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC549233/>.
10. Jin Z., Smith L.K., Rajwanshi V.K. et al. The ambiguous base-pairing and high substrate efficiency of T-705 (Favipiravir) Ribofuranosyl 5'-triphosphate towards influenza A virus polymerase. *PLoS One* 2013; 8: e68347. DOI: 10.1371/journal.pone.0068347.
11. Qingxian C., Yang M., Liu D. et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering* 2020. DOI: 10.1016/j.eng.2020.03.007. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095809920300631?via%3DIihub>.
12. Chen C., Huang J., Cheng Z. et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *MedRxiv*. Preprint posted March 27, 2020. DOI: 10.1101/2020.03.17.20037432. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037432v1.full.pdf>.
13. Fujifilm to start phase II clinical trial of Avigan for COVID-19 patients in US. *Reuters*. 2020 Apr. 9. <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-fujifilm-avigan/fujifilm-to-start-phase-ii-clinical-trial-of-avigan-for-covid-19-patients-in-u-s-idUSKCN21R0KF>.
14. Li Y., Xie Z., Lin W. et al. Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or Arbidol in adult patients with mild/moderate COVID-19: an exploratory randomized controlled trial. *Med* (from Cell Press). 2020 Apr. 17. <https://marlin-prod.literatumonline.com/pb-assets/products/coronavirus/MEDJ1.pdf>.
15. PMDA. Avigan Tablet 200 mg. Report on the Deliberation Results. 2014 March 4. Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau Ministry of Health, Labour and Welfare. <https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf>.
16. Sander J.M., Monogue M.L., Jodlowski T.Z, Cutrell J.B. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. *JAMA*, 2020 April 13. DOI: 10.1001/jama.2020.6019.
17. Sissoko D., Laouenan C., Folkesson E. et al. Experimental Treatment with Favipiravir for Ebola Virus Disease (the JIKI Trial): A Historically Controlled, Single-Arm Proof-of-Concept Trial in Guinea. *PLoS Med.* 2016; 13 (3): e1001967. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001967.
18. Wang Y., Fan G., Salam A. et al. Comparative effectiveness of combined favipiravir and oseltamivir therapy versus oseltamivir monotherapy in critically ill patients with influenza virus infection. *J. Infect. Dis.* 2020 Apr. 27; 221 (10): 1688–1698. DOI: 10.1093/infdis/jiz656. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31822885>.
19. Comprehensive COVID-19 Slideset: Emerging Data and Guidance on Diagnosis and Management. Source: COVID-19 Comprehensive Resource Center Provided by Clinical Care Options, LLC.
20. Danis K., Epaulard O. Cluster of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the French Alps. *Clinical Infectious Diseases*, 2020 February.

**Вклад авторов.** Т.А. Руженцова, П.В. Чухляев, Д.А. Хавкина, А.А. Гарбузов, А.А. Плоскирева, Р.А. Осешнюк, Т.Н. Солюянова, И.В. Шестакова, А.Ю. Вафин, Е.П. Дмитрикова, Д.М. Мустафаев, Т.Н. Домостроева, Э.Н. Красавина, М.Ю. Самсонов, М.В. Никольская, В.А. Разживина, О.В. Филон: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

**Authors contributions.** T.A. Ruzhentsova, P.V. Chukhlaeva, D.A. Khavkina, A.A. Garbuzov, A.A. Ploskireva, R.A. Osheshnyuk, T.N. Soluyanov, I.V. Shestakova, A.Yu. Vafin, E.P. Dmitriкова, D.M. Mustafaev, T.N. Domostroeva, E.N. Krasavina, M.Yu. Samsonov, M.V. Nikolskaya, V.A. Razzhivina, O.V. Philon: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article paper writing.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено при спонсорской поддержке ООО «Технология лекарств» ГК «Р-Фарм».

**Financing.** The study was sponsored by «Drugs Technology» LLC, R-Pharm Group.

**Статья поступила:** 01.07.2020.

**Принята к публикации:** 15.07.2020.

**Article received:** 01.07.2020.

**Accepted for publication:** 15.07.2020.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Руженцова Татьяна Александровна**, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических исследований, профессор образовательного центра Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Адрес: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. Тел.: 8 (495) 304-56-96. E-mail: [crie@pcr.ru](mailto:crie@pcr.ru). ORCID: 0000-0002-6945-2019.

**Чухляев Павел Владимирович**, методист отдела клинических исследований Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Адрес:

111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. Тел.: 8 (495) 304-56-96. E-mail: [crie@pcr.ru](mailto:crie@pcr.ru). ORCID: 0000-0003-1210-1215.

**Хавкина Дарья Александровна**, статистик отдела клинических исследований Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Адрес: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. Тел.: 8 (495) 304-56-96. E-mail: [crie@pcr.ru](mailto:crie@pcr.ru). ORCID: 0000-0001-5919-9841.

**Гарбузов Александр Александрович**, методист отдела клинических исследований Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Адрес: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. Тел.: 8 (495) 304-56-96. E-mail: [crie@pcr.ru](mailto:crie@pcr.ru). ORCID: 0000-0002-3378-8418.

**Плоскирева Антонина Александровна**, д.м.н., доцент, заместитель директора по клинической работе Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Адрес: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. Тел.: 8 (495) 672-10-59. E-mail: [crie@pcr.ru](mailto:crie@pcr.ru). ORCID: 0000-0002-3612-1889.

**Осешнюк Родион Александрович**, заместитель главного врача общества с ограниченной ответственностью «Медицинский центр Эко-безопасность» (ООО «МЦ Эко-безопасность»). Адрес: 191119, г. Санкт-Петербург, ул. Достоевского, д. 40–44, лит. А, помещение 6-Н. Тел.: 8 (812) 500-52-03. E-mail: [nic@ecosafety.ru](mailto:nic@ecosafety.ru)

**Солюянова Татьяна Николаевна**, к.м.н., заведующая отделением эндокринологии клинко-диагностического центра акционерного общества «Группа компаний «Медси»» (АО «Группа компаний «Медси»»). Адрес: 123056, г. Москва, пер. Грузинский, д. 3а. Тел.: 8 (495) 253-07-03. E-mail: [info@medsi.ru](mailto:info@medsi.ru).

**Шестакова Ирина Викторовна**, д.м.н., врач-инфекционист акционерного общества «Группа компаний «Медси»» (АО «Группа компаний «Медси»»). Адрес: 123056, г. Москва, пер. Грузинский, д. 3а. Тел.: 8 (495) 253-07-03. E-mail: [info@medsi.ru](mailto:info@medsi.ru).

**Вафин Адель Юнусович**, к.м.н., исполняющий обязанности медицинского директора акционерного общества «Группа компаний "Медси"» (АО «Группа компаний "Медси"»). Адрес: 123056, г. Москва, пер. Грузинский, д. 3а. Тел.: 8 (495) 253-07-03. E-mail: info@medsi.ru. ORCID: 0000-0002-8638-3406.

**Дмитрикова Елена Петровна**, заведующая отделом клинической фармакологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Жуковская городская клиническая больница» (ГБУЗ МО «Жуковская ГКБ»). Адрес: 140160, Московская область, г. Жуковский, ул. Фрунзе, д. 1. Тел.: 8 (499) 638-31-86; E-mail: gkb@zhgkb.ru.

**Мустафаев Джаваншир Мамед-оглы**, к.м.н., врач-оториноларинголог общества с ограниченной ответственностью «Нейропрофи» (ООО «Нейропрофи»). Адрес: 141090, Московская обл., г. Королев, ул. Ленинская (мкр. Юбилейный), д. 14, пом. 06. Тел.: 8 (495) 669-66-99. E-mail: neuroprofi@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1081-0317.

**Домостроева Татьяна Николаевна**, врач-педиатр, врач-гастроэнтеролог общества с ограниченной ответственностью «Нейропрофи» (ООО «Нейропрофи»). Адрес: 141090, Московская обл., г. Королев, ул. Ленинская (мкр. Юбилейный), д. 14, пом. 06. Тел.: 8 (495) 669-66-99. E-mail: neuroprofi@mail.ru.

**Красавина Эмилия Николаевна**, к.м.н., директор медицинского департамента акционерного общества «Р-Фарм (АО «Р-Фарм»). Адрес: 123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, к. 1. Тел.: 8 (495) 956-79-37. E-mail: info@rpharm.ru. ORCID: 0000-0001-7721-5059.

**Самсонов Михаил Юрьевич**, к.м.н., директор медицинского департамента акционерного общества «Р-Фарм (АО «Р-Фарм»). Адрес: 123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, к. 1. Тел.: 8 (495) 956-79-37. E-mail: info@rpharm.ru. ORCID: 0000-0001-7721-5059.

**Никольская Мария Викторовна**, руководитель отдела медицинской информации общества с ограниченной ответственностью «Технология лекарств» группы компаний «Р-Фарм» (ООО «Технология лекарств», ГК «Р-Фарм»). Адрес: 141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, стр. 31, пом. 21. Тел.: 8 (495) 956-79-37. E-mail: info@rpharm.ru.

**Разживина Виктория Александровна**, к.б.н., руководитель отдела клинических исследований общества с ограниченной ответственностью «Технология лекарств» группы компаний «Р-Фарм» (ООО «Технология лекарств», ГК «Р-Фарм»). Адрес: 141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, стр. 31, пом. 21. Тел.: 8 (495) 956-79-37. E-mail: info@rpharm.ru.

**Филон Ольга Владимировна**, медицинский директор общества с ограниченной ответственностью «Технология лекарств» группы компаний «Р-Фарм» (ООО «Технология лекарств», ГК «Р-Фарм»). Адрес: 141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, стр. 31, пом. 21. Тел.: 8 (495) 956-79-37. E-mail: info@rpharm.ru.

#### FOR CORRESPONDENCE

**Ruzhentsova Tatiana Aleksandrovna**, PhD, professor, Head of clinical research Department, professor of Educational Center of Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Supervision Service for Consumer Rights Protection and People's Welfare. Address: 3a, Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia. Telephone: 8 (495) 304-56-96. E-mail: crie@pcr.ru. ORCID: 0000-0002-6945-2019.

**Chukhliayev Pavel Vladimirovich**, Methodist of clinical research Department of Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Supervision Service for Consumer Rights Protection and People's Welfare. Address: 3a, Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia. Telephone: 8 (495) 304-56-96. E-mail: crie@pcr.ru. ORCID: 0000-0003-1210-1215.

**Khavkina Daria Aleksandrovna**, Statistic of clinical research Department of Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Supervision Service for Consumer Rights Protection and People's Welfare. Address: 3a, Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia. Telephone: 8 (495) 304-56-96. E-mail: crie@pcr.ru. ORCID: 0000-0001-5919-9841.

**Garbuzov Alexander Aleksandrovich**, Methodist of clinical research Department of Central Research Institute

of Epidemiology, Russian Federal Supervision Service for Consumer Rights Protection and People's Welfare. Address: 3a, Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia. Telephone: 8 (495) 304-56-96. E-mail: crie@pcr.ru. ORCID: 0000-0002-3378-8418.

**Ploskireva Antonina Aleksandrovna**, PhD, Associate Professor, Deputy Director for clinical work of Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Supervision Service for Consumer Rights Protection and People's Welfare. Address: 3a, Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia. Telephone: 8 (495) 672-11-58. E-mail: crie@pcr.ru. ORCID: 0000-0002-3612-1889.

**Osheshnyuk Rodion Aleksandrovich**, Deputy Chief Physician of the Limited Liability Company Medical Center Eco-safety. Address: 191119, St. Petersburg, Dostoevskogo St., 40-44, A, room 6-N. Telephone: 8 (812) 500-52-03. E-mail: nic@ecosafety.ru

**Soluyanova Tatyana Nikolaevna**, PhD, Head of the Endocrinology Department at the Clinical Diagnostic Center of the Medsi Group of Companies (JSC Medsi Group of Companies). Address: 123056, Moscow, Gruzinsky court, 3a. Telephone: 8 (495) 253-07-03. E-mail: info@medsi.ru.

**Shestakova Irina Viktorovna**, PhD, Infectious disease specialist at the Medsi Group of Companies (JSC Medsi Group of Companies). Address: 123056, Moscow, Gruzinsky court, 3a. Telephone: 8 (495) 253-07-03. E-mail: info@medsi.ru.

**Vafin Adel Yunusovich**, PhD, Acting Medical Director of the Medsi Group of Companies (JSC Medsi Group of Companies). Address: 123056, Moscow, Gruzinsky court, 3a. Telephone: 8 (495) 253-07-03. E-mail: info@medsi.ru. ORCID: 0000-0002-8638-3406.

**Dmitrikova Elena Petrovna**, Head of the Department of Clinical Pharmacology of the State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region «Zhukovskaya City Clinical Hospital». Address: 140160, Moscow region, Zhukovsky, Frunze St., 1. Telephone: 8 (499) 638-31-86; E-mail: gkb@zhgkb.ru.

**Mustafaev Javanshir Mamed-oglu**, PhD, doctor-otorhinolaryngologist of the Neuroprofi Limited Liability Company (Neuroprofi LLC). Address: 141090, Moscow region, Korolev, Leninskaya St. (mikrorayon Jubileiny), 14, room 06. Telephone: 7 (495) 669-66-99. E-mail: neuroprofi@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1081-0317.

**Domostroeva Tatyana Nikolaevna**, Pediatrician, gastroenterologist, Neuroprofi Limited Liability Company (Neuroprofi LLC). Address: 141090, Moscow region, Korolev, Leninskaya St. (mikrorayon Jubileiny), 14, room 06. Telephone: 8 (495) 669-66-99. E-mail: neuroprofi@mail.ru.

**Krasavina Emilia Nikolaevna**, PhD, Director of the Medical Department of the R-Pharm Joint Stock Company (JSC R-Pharm). Address: 123154, Moscow, Berzarina St., 19, building 1. Telephone: 8 (495) 956-79-37. E-mail: info@rpharm.ru. ORCID: 0000-0001-7721-5059.

**Samsonov Mikhail Yurievich**, PhD, Director of the Medical Department of the R-Pharm Joint Stock Company (JSC R-Pharm). Address: 123154, Moscow, Berzarina St., 19, building 1. Telephone: 8 (495) 956-79-37. E-mail: info@rpharm.ru. ORCID: 0000-0001-7721-5059.

**Nikolskaya Maria Viktorovna**, Head of the Medical Information Department of the Limited Liability Company «Drugs Technology» of the «R-Pharm» group of companies («Drug Technology» LLC, «R-Pharm» Group of Companies). Address: 141400, Moscow region, Khimki, Rabochaya St., 2a, bldg. 31, room 21. Telephone: 8 (495) 956-79-37. E-mail: info@rpharm.ru.

**Razhivina Viktoria Aleksandrovna**, PhD, Head of the Clinical Research Department of the Limited Liability Company «Drugs Technology» of the «R-Pharm» group of companies (LLC «Tekhnologiya Druzs», GC «R-Pharm»). Address: 141400, Moscow region, Khimki, Rabochaya St., 2a, bldg. 31, room 21. Telephone: 8 (495) 956-79-37. E-mail: info@rpharm.ru.

**Filon Olga Vladimirovna**, Medical Director of the Limited Liability Company «Drugs Technology» of the «R-Pharm» group of companies («Drug Technology» LLC, «R-Pharm» Group of Companies). Address: 141400, Moscow region, Khimki, Rabochaya St., 2a, bldg. 31, room 21. Telephone: 8 (495) 956-79-37. E-mail: info@rpharm.ru.