

Эффективность и безопасность применения фавипиравира при COVID-19 легкого и среднетяжелого течения: результаты рандомизированного исследования

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

¹ ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва; ² ООО «МЦ Эко-безопасность», г. Санкт-Петербург; ³ АО «Группа компаний «Медси», г. Москва; ⁴ ГБУЗ МО «Жуковская ГКБ», г. Жуковский; ⁵ ООО «Нейропрофи», г. Королев; ⁶ ГБУЗ «ГКБ № 67 имени Л.А. Ворохобова», г. Москва; ⁷ ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1», Москва, ⁸ ГБУЗ «ГКБ № 52», г. Москва, ⁹ БУЗ Воронежской области «Воронежская ОКБ № 1», г. Воронеж, ¹⁰ СПб ГБУЗ «ГБ № 40 Курортного района», г. Сестрорецк, ¹¹ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия; ¹² ФГАУ «Н.Н. Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. Бурденко» Минздрава России, г. Москва; ¹³ АО «Р-фарм», г. Москва; ¹⁴ ООО «Технология лекарств», ГК «Р-Фарм», г. Химки.

Цель исследования: Оценка эффективности и безопасности применения фавипиравира у амбулаторных и госпитализированных пациентов с лабораторно подтвержденной новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) легкого и среднетяжелого течения, по сравнению со стандартно применяемой этиотропной терапией.

Материалы и методы. Было проведено открытое, рандомизированное, многоцентровое, клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности применения фавипиравира у пациентов с COVID-19 легкой и среднетяжелой формы. В исследование было включено 168 пациентов в возрасте 18-60 лет с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 (по ПЦР мазков из рото- и носоглотки). Среди них на момент включения в исследование и начало терапии 127 пациентов получали лечение амбулаторно, а 41 – в стационаре. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1. Группа 1 получала фавипиравир по 1800 мг два 2 в день в 1-й день, далее: со 2-го по 10-й дни - по 800 мг 2 раза в день). В группе 2 проводили стандартную терапию: умифеновир + интраназальный интерферон альфа-2b или гидроксихлорохин до 10 дней. Все пациенты

получали необходимую сопутствующую симптоматическую терапию. В качестве комбинированной первичной конечной точки была взята оценка медиан периода до улучшения клинического статуса и до элиминации вируса.

Результаты и обсуждение. По данным исследования установлено, что при применении фавипиравира клиническое улучшение регистрировали на 4 дня быстрее, чем при стандартной терапии: медианы времени составили 6,0 (МКД: 4,0; 9,3) дней и 10,0 (МКД 5,0; 21,0) дней, соответственно. Клиническое улучшение на 7-е сутки в группе 1 наступало в 1,5 раза чаще: у 52,7%, в то время как в группе 2 - у 35,7%. Частота элиминации вируса, как на 3-й, так и на 5-й день в группе, получавшей фавипиравир, была значимо выше: на 3-й день - у 71,4% пациентов в группе фавипиравира и у 57,1% в группе стандартной терапии, а на 5-й день: у 81,2% и 67,9%, соответственно. Фавипиравир хорошо переносился пациентами. Большинство нежелательных явлений имели легкую степень тяжести. Достоверных различий между сравниваемыми группами по частоте нежелательных явлений выявлено не было.

Вывод. Полученные результаты подтверждают преимущество применения фавипиравира по сравнению с умифеновиром в сочетании с интерфероном и гидроксихлорохином у пациентов с COVID-19 легкого и среднетяжелого течения.

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

Efficacy and safety of favipiravir in mild and moderate COVID-19: results of a randomized trial

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

¹ Clinical Research Department, The Federal Budget Institute of Science "Central Research Institute for Epidemiology" of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow; ² LLC "MC Eco-safety", St. Petersburg; ³ JSC "Group of Companies" Medsi ", Moscow; ⁴ The Federal State Budgetary Institution "Zhukovskaya GKB", Zhukovsky; ⁵ OOO Neuroprofi, Korolev; ⁶ The State Budgetary Institution of Healthcare "GKB No. 67 named after L.A. Vorokhobova ", Moscow; ⁷ The State Budgetary Institution of Healthcare "Infectious Clinical Hospital No. 1", Moscow; ⁸ The State Budgetary Institution of Healthcare "GKB No. 52", Moscow; ⁹ The Budgetary Healthcare Institution of the Voronezh region "Voronezh OKB No. 1", Voronezh; ¹⁰ The State Budgetary Institution of Healthcare "GB No. 40 Kurortny District", Sestroretsk; ¹¹ The Federal State Budgetary Institution "National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov "Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ¹² The Federal State Autonomous Institution "N.N. National Medical Research Center for Neurosurgery. Burdenko "Ministry of Health of Russia, Moscow; ¹³ JSC "R-Pharm ", Moscow; ¹⁴ LLC "Technology of drugs", GC "R-Pharm", Khimki.

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

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

Results and discussion. It was found that the median time to clinical improvement was 6.0 (IQR 4.0; 9.3) days in favipiravir group and 10.0 (IQR 5.0; 21.0) days in SOC group; the median difference was 4 days (HR 1.63; 95% CI 1.14-2.34, $p = 0.007$). The rate of clinical improvement in the favipiravir group on Day 7 was 1.5-fold higher compared to SOC: 52.7% vs. 35.8% (RR 1.50; 95% CI 1.02-2.22; $p = 0.020$). Despite an absence of statistically significant difference between the median time to viral elimination, the rates of viral elimination on Day 3 and Day 5 were significantly higher in favipiravir group: on the Day 3 viral elimination was observed for in 71.4% of patients, who received favipiravir vs 57.1% in SOC group (RR 1.27; 95% CI 0.99–1.64; $p = 0.030$), on the Day 5 81.2% vs 67.9%, respectively (RR 1.22; 95% CI 1.00–1.48; $p = 0.022$).

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

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

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus pneumonia, coronavirus infection, favipiravir.

Введение

Глобальная пандемия коронавирусной инфекции, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2, распространившаяся с декабря 2019 года, поставила перед врачами непростую задачу по поиску эффективных и безопасных препаратов для терапии и профилактики COVID-19. Учитывая необходимость разработки такого препарата в сжатые сроки, основная стратегия заключалась в исследовании уже существующих противовирусных средств, которые потенциально могли бы оказывать эффект на вирус SARS-CoV-2 [1]. Одним из таких препаратов стал фавипиравир, известный еще с 2013 года [2].

Молекула фавипиравира представляет собой пролекарство, пуриновый нуклеотид, который фосфорилируется клеточными ферментами до активного вещества - фавипиравир-рибофуранозил-5'-трифосфата [3]. Активная форма избирательно ингибирует РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRP), которая необходима для репликации РНК вирусов. Это вещество встраивается как аналог пуринового основания вместо гуанина и аденина [4]. Каталитический домен RdRP схож в различных вирусах, что объясняет широкий спектр противовирусной активности фавипиравира. Он подавляет

репликацию многих РНК-вирусов: вирус гриппа, аренавирусы, флебовирусы, хантавирусы и другие.

Первоначально фавипиравир был разработан для лечения резистентных к терапии случаев гриппа. Однако, в начале эпидемии COVID-19 Wang et al. сообщили о противовирусном действии этого препарата в отношении вируса SARS-CoV-2 в экспериментах *in vitro* на культуре клеток [6]. С этого момента были опубликованы результаты небольших клинических исследований, свидетельствующих о эффективности фавипиравира при COVID-19 [7, 8]. Несмотря на полученные положительные результаты, эти исследования имели не высокий уровень доказательности в связи с особенностями дизайна: малое количество пациентов, ретроспективный набор, что обусловило необходимость проведения новых исследований.

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности применения фавипиравира у амбулаторных и госпитализированных пациентов с лабораторно подтвержденной новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) легкого и среднетяжелого течения, по сравнению со стандартно применяемой этиотропной терапией.

Материалы и методы

Проведено многоцентровое, открытое, рандомизированное, клиническое исследование (фаза III) эффективности и безопасности применения фавипиравира у амбулаторных и стационарных пациентов с COVID-19 лёгкого или средне-тяжелого течения. В исследование были включены мужчины и женщины в возрасте от 18 до 60 лет с лабораторно подтвержденной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, по результатам анализа мазков из рото- и/или носоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Срок от начала заболевания до включения в исследование был не более 6 дней. Среди пациентов на момент включения в исследование и начало терапии 127 пациентов получали лечение амбулаторно, а 41 – в стационаре. Критериями невключения в исследование были: предшествующая этиотропная терапия, дыхательная недостаточность с уровнем сатурации кислородом $\leq 93\%$, необходимость искусственной вентиляции легких, тяжелое или крайне тяжелое течение COVID-19, снижение уровня сознания, поражение легких более 75% при обследовании с помощью компьютерной томографии (КТ) легких (соответствующее стадии КТ-4 по рекомендациям Департамента здравоохранения г. Москвы [9]). Пациентов не включали в исследование при нестабильной гемодинамике, существенных лабораторных отклонениях на скрининге (превышении уровней АСТ или АЛТ более чем в 2,5 раза верхней границы нормы, количестве тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$), тяжелых хронических заболеваниях легких,

сердечно-сосудистой системы, печени, выраженном ожирении, сахарном диабете, хронической почечной недостаточности, ВИЧ, онкологической патологии.

Перед участием в исследовании все пациенты подписали информированное согласие. Все пациенты и их половые партнеры с потенциальной возможностью деторождения должны были использовать надежные методы контрацепции в период исследования и в течение 3 месяцев после лечения.

Проведение исследования было одобрено Минздравом России (разрешение №201 от 20.05.2020 г.), Советом по этике Минздрава России и независимыми этическими комитетами всех клинических центров, участвовавших в исследовании.

Пациенты были рандомизированы с помощью компьютерной программы для генерации чисел с распределением в соотношении 2:1 либо в группу 1, получавшую фавипиравир (Коронавир, ГК «Р-Фарм», Россия), либо в группу 2, в которой лечение проводили с помощью принятой стандартной терапии. Фавипиравир 200 мг назначали перорально за 30 минут до еды. В 1-й день рекомендовали по 1800 мг (9 таблеток по 200 мг) 2 раза в день с интервалом в 12 часов, с 2-го по 10-й дни - по 800 мг (4 таблетки по 200 мг) 2 раза в день с интервалом в 12 часов. В группе 2 (сравнения) пациенты получали умифеновир перорально по 200 мг 4 раза в сутки в сочетании с интраназальным интерфероном альфа-2b (10000 МЕ/мл) по 3 капли в каждый носовой ход 5 раз в день, или гидроксихлорохин по 400 мг 2 раза в день в 1-й день, далее - по 200 мг 2 раза в день, или по 200 мг 2 раза в день в 1-й день, затем по 100 мг 2 раза в день до 10 дней. Всем пациентам назначали патогенетическую и симптоматическую терапию в соответствии с актуальной версией Временных методических рекомендаций Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции (COVID-19)» [10, 11], включая жаропонижающие, антибиотики, муколитики, антикоагулянты, сосудосуживающие препараты и, при необходимости, - другие.

Эффективность терапии оценивали по комбинированной первичной конечной точке: медиане времени до улучшения клинического статуса - уменьшению как минимум на 1 категорию выраженности симптомов по Порядковой шкале клинического улучшения ВОЗ (табл. 1) и медианы времени до элиминации вируса. Как следует из таблицы, уменьшение на 1 балл среди амбулаторных пациентов соответствовало либо отсутствию клинических симптомов, либо минимальным клиническим проявлениям без ограничения повседневной активности. Элиминацию вируса SARS-CoV-2 подтверждали по результатам анализа методом ПЦР 2-х мазков, взятых с интервалом не менее 24 часов. Вторичными поисковыми конечными точками были улучшение и купирование отдельных клинических, вирусологических и радиологических показателей. Определяли долю

пациентов (в %) с улучшением клинического статуса и долю пациентов с элиминацией вируса в определённые временные точки, время до нормализации температуры, долю пациентов с разрешением изменений в легких, по данным КТ, на 14-й и 28-й день от начала терапии.

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

Статус пациента	Описание	Оценка
Здоров*	Отсутствие клинических проявлений** и лабораторного подтверждения отсутствия инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19)	0
Амбулаторный	Нет ограничений повседневной активности	1
	Повседневная активность ограничена	2
Госпитализирован, средняя тяжесть состояния	Оксигенотерапия не требуется	3
	Требуется оксигенотерапия через маску или носовые канюли	4
Госпитализирован, тяжелое состояние	Неинвазивная вентиляция или высокопоточная оксигенация	5
	Интубация, ИВЛ	6
	ИВЛ + лечение органной недостаточности (вазопрессоры, экстракорпоральная мембранная оксигенация, заместительная почечная терапия)	7
	Летальный исход	8
Примечание: * В случае отсутствия клинических проявлений и лабораторного подтверждения отсутствия инфекции SARS-CoV-2 у госпитализированных пациентов, они также относятся к категории «0» - «Здоров» ** Допускается сохранение катарального симптома «кашель», выраженностью не более 1 балла		

С целью оценки эффективности проводили ежедневный мониторинг клинического состояния в течение 10 дней от момента включения в исследование, далее - на 14-е, 21-е и 28-е сутки. Анализ мазков методом ПЦР на вирус SARS-CoV-2 из ротоглотки проводили на 3-й, 5-й, 7-й, 10-й, 14-й, 21-й и 28-й дни. КТ органов грудной клетки выполняли в день скрининга, затем на 5-е и 14-е и 28-е сутки.

Всем пациентам проводили ежедневную оценку жалоб, жизненно-важных показателей (температуры тела, уровня сатурации кислородом, артериального давления и частоты сердечных сокращений), клинико-лабораторные исследования (клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма с оценкой уровня Д-димера, общий анализ мочи), выполняли контроль ЭКГ. ЭКГ и клинико-лабораторные анализы проводили на скрининге и на 5-е, 14-е и 28-е сутки.

Статистический анализ данных, согласно протоколу, проводили в популяции всех рандомизированных пациентов (intent-to-treat - ИТТ), анализ показателей безопасности – только среди пациентов, получивших не менее 1 дозы исследуемого препарата. Для

оценки первичных конечных точек (времени до улучшения клинического статуса и до элиминации вируса) использовали метод Каплана-Мейера, для оценки межгрупповых различий - лог-ранговый тест. Отношения рисков (risk ratio – RR и hazard ration - HR) с 95% доверительными интервалами (ДИ) рассчитывали с помощью модели пропорциональных рисков Кокса.

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

Результаты и обсуждение

В исследование было включено 168 пациентов. В группу 1 для лечения фавипиравиром были рандомизированы 112 человек, в группу 2 (сравнения) - 56. Досрочно прекратили участие в исследовании 6 (5,4%) пациентов из группы 1 в связи с отзывом согласия, 4 из них до принятия первой дозы препарата. В группе 2 стандартной терапии отзывали согласие досрочно 3 (5,4%) больных, один из них до приема первой дозы (рис. 1). Большинство пациентов (94,6%) завершили исследование в соответствии с протоколом.

Соотношение амбулаторных пациентов к госпитализированным составило 4:1. Исходные демографические параметры и характеристики заболевания были сопоставимы в сравниваемых группах (табл. 2). Среднее время от появления первых симптомов до рандомизации составило в группе 1 - $3,5 \pm 1,4$ дня, в группе 2 - $3,6 \pm 1,4$ дня. Распространенное поражение легких на КТ (КТ-3) отмечали несколько чаще у пациентов в группе, получавшей фавипиравир (5,4%), чем в группе сравнения (1,8%), что не имело статистически достоверной разницы.

Рисунок 1. Распределение пациентов в исследовании.

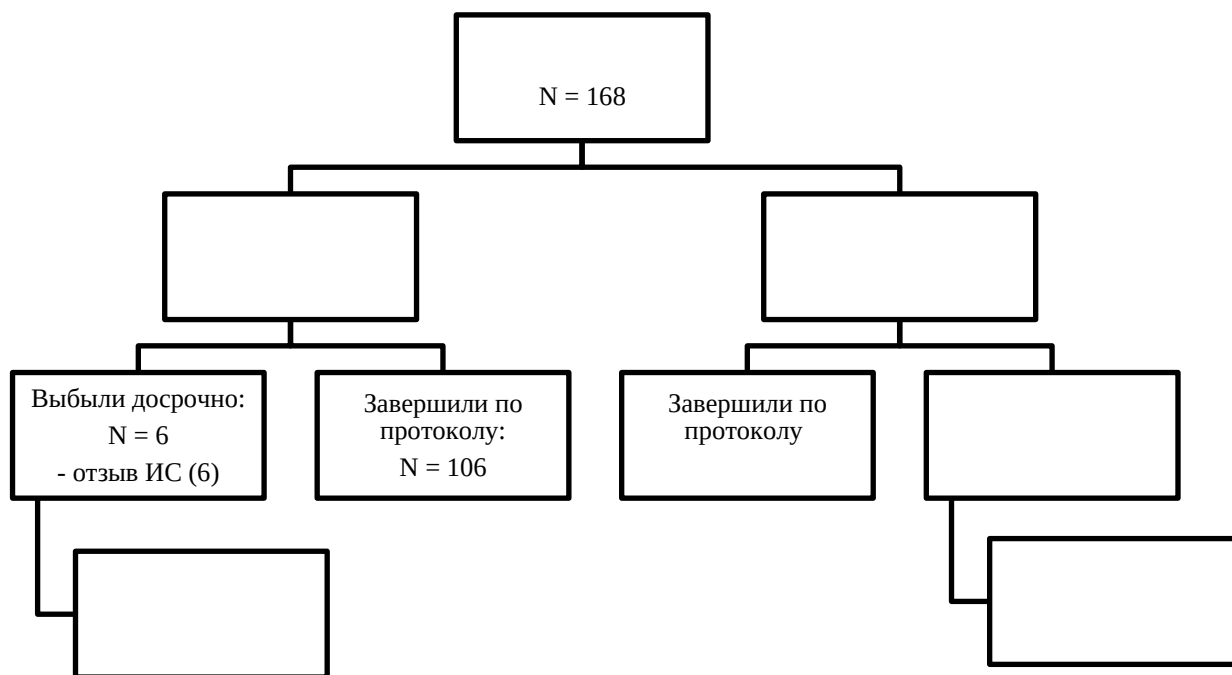


Таблица 2. Исходные характеристики пациентов в ИТТ популяции.

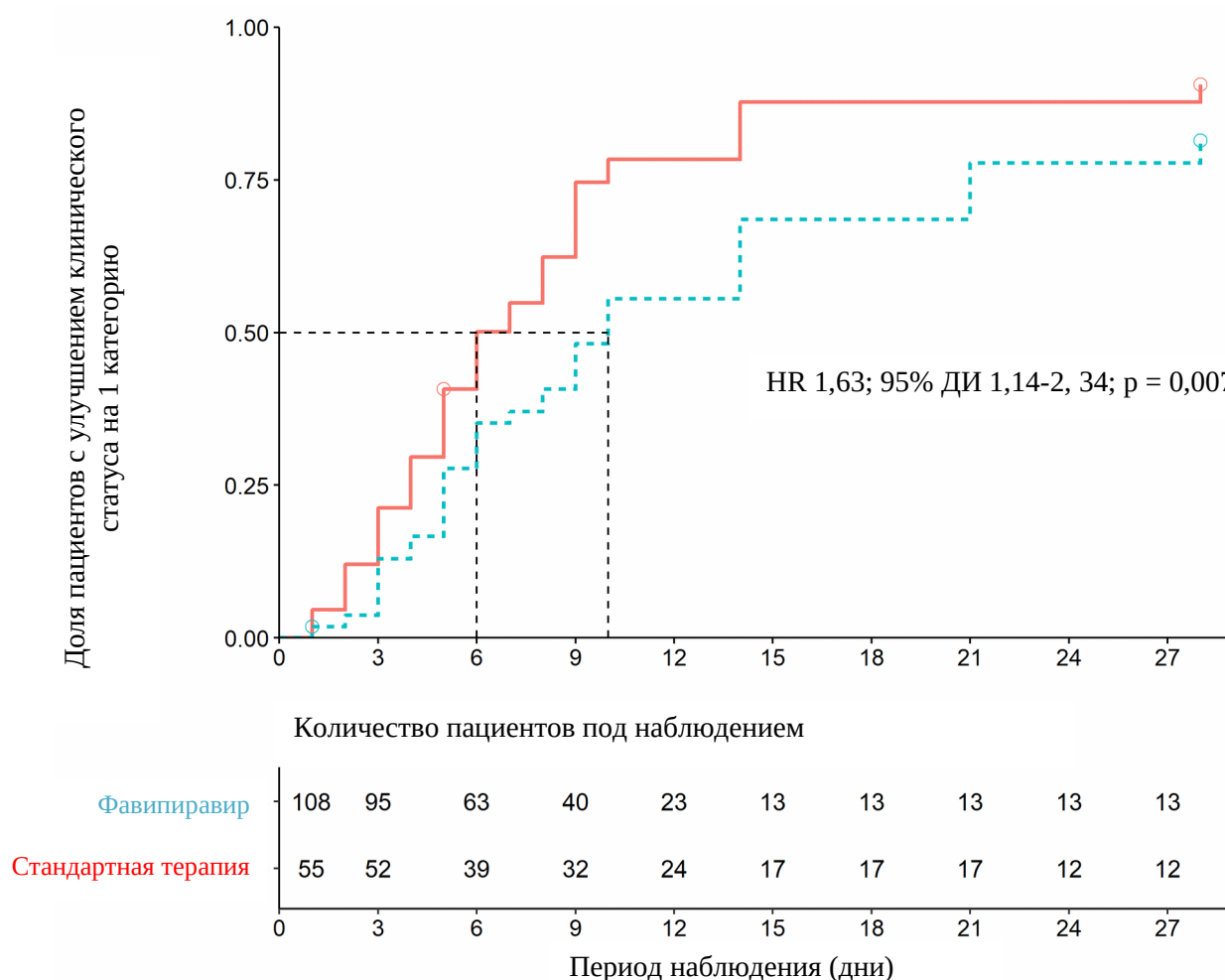
Параметр	Группа фавипиравира (N=112)	Группа стандартной терапии (N = 56)
Возраст, годы		
Среднее (СО)	41,7 (±10,6)	42,0 (±10,4)
Пол		
Женский	63 (56,2%)	26 (46,4%)
Мужской	49 (43,8%)	30 (53,6%)
Раса*		
Европеоидная	111 (99,1%)	55 (98,2%)
Монголоидная	1 (0,9%)	1 (1,8%)
Когорта пациентов		
Амбулаторная	83 (74,1%)	44 (78,6%)
Госпитальная	29 (25,9%)	12 (21,4%)
Время от начала симптомов до рандомизации		
Среднее (СО), дни	3,5 (1,4)	3,6 (1,4)
≤ 3 дней	53 (47,3%)	24 (42,9%)
4 – 6 дней	59 (52,7%)	32 (57,1%)
Течение заболевания на скрининге		
Легкое	28 (25,0%)	15 (26,8%)
Среднетяжелое	84 (75,0%)	41 (73,2%)
Оценка по шкале ВОЗ на скрининге		
1 – амбулаторный, нет ограничений повседневной активности	14 (12,5%)	13 (23,2%)
2 – амбулаторный, повседневная	69 (61,6%)	31 (55,4%)

Параметр	Группа фавипиравира (N=112)	Группа стандартной терапии (N = 56)
активность ограничена		
3 – госпитализирован, оксигенотерапия не требуется	28 (25,0%)	10 (17,9%)
4 – требуется оксигенотерапия через маску или носовые канюли	1 (0,9%)	2 (3,6%)
Тяжесть изменений на КТ		
КТ-0	28 (25,0%)	13 (23,2%)
КТ-1	66 (58,9%)	33 (58,9%)
КТ-2	12 (10,7%)	8 (14,3%)
КТ-3	6 (5,4%)	1 (1,8%)
Гипертермия на скрининге	79 (70,5%)	43 (76,8%)
Примечание: Данные представлены в формате n (%), если не указано иное. * Раса указана со слов пациента.		

Анализ первичных конечных точек среди всех включенных пациентов показал существенное статистически значимое сокращение медианы времени до клинического улучшения в группе 1, получавшей фавипиравир, по сравнению с группой 2, получавшей стандартную терапию: 6,0 (МКД: 4,00; 9,25) дней по сравнению с 10,0 (МКД 5,0; 21,0) днями, соответственно (HR 1,63; 95% ДИ 1,14-2, 34; $p = 0,007$) (рис. 2). Таким образом, разница между сравниваемыми группами составила 4 дня. Сокращение периода до наступления клинического улучшения на фоне приёма фавипиравира было наиболее значимо среди амбулаторных пациентов, в которой разница медиан составила 8 дней: 6,0 (МКД: 4,0; 12,0) в группе 1 и 14,0 (МКД: 5,0; 28,0) дней в группе 2, HR 1,65; 95% ДИ 1,08-2,52, $p = 0,019$.

По времени до элиминации вируса в сравниваемых группах среди всех пациентов достоверных различий не было: медианы составляли по 3 дня. Однако среди госпитализированных больных элиминация вируса происходила значимо быстрее на фоне приёма фавипиравира: 3,0 (МКД: 3,0; 3,0) по сравнению с 5,0 (МКД: 4,5; 5,5) днями в группе сравнения, HR 2,11; 95% ДИ 1,04-4,31; $p = 0,038$. Несмотря на отсутствие различий медиан времени до элиминации в общей популяции, частота элиминации вируса была статистически значительно больше на 3-й и 5-й дни в группе 1 на фоне приёма фавипиравира по сравнению с группой 2 на стандартной терапии: 71,4% (80 из 112) против 57,1% (32 из 56) (RR 1,27; 95% ДИ 0,99-1,64; $p = 0,030$) на 3-й день, и у 81,2% (91 из 112) против 67,9% (38 из 56) (OR 1,22; 95% ДИ 1,00-1,48; $p = 0,022$) на 5-й день. В последующие дни наблюдения значительных различий по частоте элиминации между группами отмечено не было (табл. 3).

Рисунок 2. Кривые Каплана-Майера для показателя время до улучшения клинического статуса по Порядковой шкале клинического улучшения ВОЗ.



Частота клинического улучшения была также значимо больше на 7-й и 14-й дни в группе 1, получавшей фавипиравир, по сравнению с группой 2 на стандартной терапии. Так, на 7-й день клиническое улучшение наблюдалось в 1,5 раза чаще в группе 1 на фоне приёма фавипиравира: у 52,7% (59 из 112) пациентов, по сравнению с 35,7% (20 из 56) в группе сравнения, RR 1,50; 95% ДИ 1,02-2,22; p = 0,020. На 14-й день этот показатель составил 83,0% (93 из 112) в группе фавипиравира и 66,1% (37 из 56) в группе сравнения, RR 1,28; 95% ДИ 1,05-1,56; p = 0,005.

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

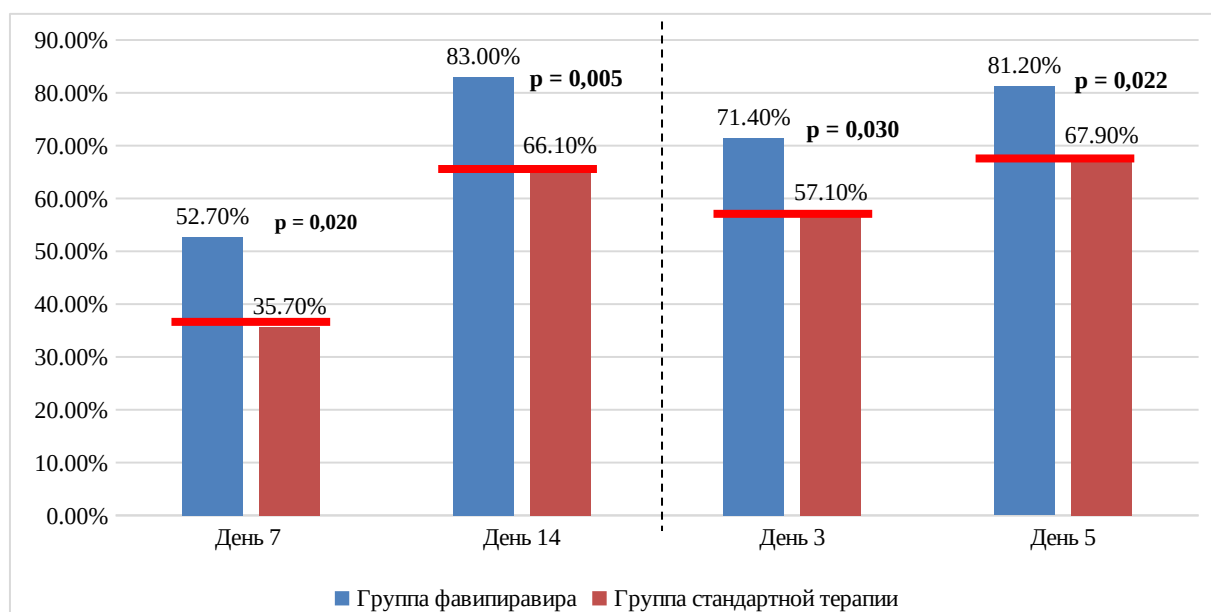


Таблица 3. Частота наступления улучшения клинического статуса на 1 балл по шкале ВОЗ и элиминации вируса SARS-CoV-2 в отдельные временные точки в популяции ИТТ (n=168).

Показатель	Группа фавипиравира (N=112)	Группа стандартной терапии (N = 56)	Относительный риск (95% ДИ)	Значение p
Доля пациентов с улучшением клинического статуса				
День 7	59 (52,7%)	20 (35,7%)	1,50 (1,02-2,22)	0,020*
День 14	93 (83,0%)	37 (66,1%)	1,28 (1,05-1,56)	0,005*
День 28	96 (85,7%)	44 (78,6%)	1,11 (0,96-1,29)	0,098
Доля пациентов с элиминацией вируса				
День 3	80 (71,4%)	32 (57,1%)	1,27 (0,99-1,64)	0,030*
День 5	91 (81,2%)	38 (67,9%)	1,22 (1,00-1,48)	0,022*
День 7	95 (84,8%)	46 (82,1%)	1,05 (0,92-1,21)	0,296
День 10	101 (90,2%)	49 (87,5%)	1,05 (0,95-1,17)	0,244
День 14	103 (92,0%)	53 (94,6%)	0,99 (0,93-1,06)	0,750
День 28	105 (93,8%)	53 (94,6%)	1,01 (0,95-1,07)	0,549
Примечание: Данные представлены в формате N (%), если не указано иное. Статистический анализ выполнялся с помощью точного критерия Фишера. Относительный риск рассчитан с помощью модели пропорциональных рисков Кокса. * Статистически значимые отличия.				

Анализ безопасности показал, что фавипиравир хорошо переносится пациентами. Различные нежелательные явления (НЯ) были отмечены у пациентов в обеих группах без достоверной разницы между показателями: у 74,1% (80 из 108) пациентов в группе, получавшей фавипиравир и у 60,0% (33 из 55) в группе, получавшей стандартную

терапию ($p = 0,074$) (табл. 4). Наблюдаемое различие в частоте НЯ между группами, в основном, объяснялось более часто зарегистрированной гиперурикемией на фоне приёма фавипиравира, которая является ожидаемым явлением. Большинство зарегистрированных НЯ имели легкую степень тяжести по критериям NCI CTCAE 5.0. (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Частота тяжелых НЯ (в настоящем исследовании наблюдались НЯ только 3 степени, не связанные с приёмом препаратов) была одинаковой в группах. Серьёзные НЯ были зарегистрированы у 2 пациентов (1,9%) в группе 1 на фоне приёма фавипиравира: перелом кости и снижение сатурации кислорода в связи с прогрессированием COVID-19. Два пациента (1,8%) в группе фавипиравира и 1 (1,8%) в группе стандартной терапии прекратили лечение по причине каких-либо НЯ. Все случаи отмены были связаны с повышением АСТ и/или АЛТ как в основной группе, так и в группе сравнения. Отклонения полностью купировались после отмены терапии.

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

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

Нежелательное явление	Группа фавипиравира (N=108)	Группа стандартной терапии (N=55)
Примечание: Данные представлены в формате N (%). Степень тяжести НЯ определялась в соответствии с NCI CTCAE 5.0. Статистический анализ выполнялся с помощью точного критерия Фишера. * Статистически значимое отличие ($p < 0,0001$).		

Единственным НЯ, которое встречалось достоверно чаще в группе 1, была гиперурикемия, которая является типичной для фавипиравира и купируется после завершения терапии: 41,7% (45 из 108) против 3,6% (2 из 55), соответственно ($p < 0,0001$). По частоте развития других НЯ достоверных различий между группами не наблюдалось. В обеих группах отмечали повышение уровня трансаминаз (АЛТ и АСТ), повышение креатинкиназы, желудочно-кишечные нарушения: диарея, тошнота, боли в эпигастрии и животе и гипергликемия.

Таким образом, в исследовании было продемонстрировано преимущество применения фавипиравира для лечения пациентов с COVID-19 легкой и средне-тяжелой формы, как в стационаре, так и амбулаторно, по сравнению с терапией гидроксихлорохином или умифеновиром в сочетании с интраназальным интерфероном альфа. На фоне применения фавипиравира отмечено сокращение времени до клинического улучшения на 4 дня, что значимо, учитывая общую тяжесть состояния пациентов и тенденцию к прогрессированию процесса даже при легком или среднетяжелом течении COVID-19. Важно, что частота клинического улучшения на 7-й день в группе, получавшей фавипиравир, была в 1,5 раза больше, чем в группе сравнения. По времени до элиминации вируса значимая разница между группами наблюдалась только среди госпитализированных пациентов. Однако, частота элиминации вируса на 3-й и 5-й дни исследования была значительно выше в группе 1 на фоне приёма фавипиравира. В последующие дни наблюдения (7–28 дни) значимой разницы между группами не было. Результаты подтверждают, что наиболее выраженный эффект фавипиравира в отношении элиминации вируса наблюдается в течение первых 5 дней терапии. В настоящее время установлено, что вирусологические конечные точки не являются надежными прогностическими признаками для определения успеха терапии [12-13] и рассматриваются только как вспомогательные в проведении клинических исследований при новой коронавирусной инфекции. Для клинических исследований III фазы в качестве первичных рекомендованы клинические конечные точки [14-17].

Анализ параметров безопасности не выявил новых значимых нежелательных реакций на фавипиравир. Однако, частота гиперурикемии в группе, получавшей

фавипиравир, была 41,7%, что превысило показатели, сообщавшиеся ранее для этого препарата в рамках предыдущих клинических исследований: 9,9% у здоровых взрослых японских добровольцев [18] и 13,76% у пациентов с COVID-19, по данным Chen C. et al. [7]. Данные расхождения можно объяснить как особенностями оценки НЯ в проведенном нами исследовании (большинство наблюдаемых лабораторных отклонений расценивались как НЯ), так и специфичностью популяции пациентов (различия в частоте гиперурикемии в европейской и азиатской популяциях). Важно отметить, что медиана концентраций мочевой кислоты в крови лишь незначительно превышала верхние пределы нормы в середине курса лечения и снижалась до нормальных цифр после ее окончания.

Настоящее исследование продемонстрировало возможность успешного применения фавипиравира в амбулаторных условиях. Амбулаторная терапия фавипиравиром дает преимущество более широкого охвата населения, страдающего COVID-19, а также сокращает расходы системы здравоохранения, связанные с терапией в стационаре.

На основании полученных в проведенном нами исследовании данных Минздрав России 17 сентября 2020 г. снял ограничение на применение фавипиравира исключительно в стационаре. Принимая во внимание потенциальные риски тератогенного действия препарата, наблюдавшиеся в доклинических исследованиях оригинального фавипиравира [18], обязательным условием его амбулаторного применения являются жесткие меры по предотвращению беременности во время и в течение 3-х месяцев после терапии.

Вывод. Полученные результаты подтверждают преимущество применения фавипиравира по сравнению с умифеновиром в сочетании с интерфероном и гидроксихлорохином у пациентов с COVID-19 легкого и среднетяжелого течения.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interests:

Authors declare no conflict of interests

Индивидуальный вклад авторов в исследование

Концепция и дизайн исследования: Брук, Ю.Ф., Шестакова И.В., Красавина Э.Н.; Самсонов М.Ю.; Никольская М.В., Разживина В.А., Вафин А.Ю.

Проведение клинической части: Руженцова Т.А., Чухляев П.В., Хавкина Д.А., Гарбузов А.А., Осешнюк Р.А., Солуянова Т.Н., Шестакова И.В., Вафин А.Ю.; Дмитрикова Е.П., Мустафаев Д.М., Домостроева Т.Н., Отпущенникова М.В., Покровский К.А., Русанова М.Г., Быстрицкий Д.А., Маркова Т.Н., Каплун Е.А., Петина Д.В., Костина Н.Е., Лесина В.С., Щербак С.Г., Агафина А.С., Разживина В.А.

Оценка данных КТ: Броннов О.Ю., Шульц Е.И.

Анализ данных: Руженцова Т.А., Зинченко А.В., Никольская М.В., Филон О.В.

Написание текста: Руженцова Т.А., Красавина Э.Н., Зинченко А.В., Никольская М.В., Филон О.В.

Individual contribution of authors to the study

Study concept and design: Brook, Yu.F., Shestakova I.V., Krasavina E.N., Samsonov M.Y.; Nikolskaya M.V., Razzhivina V.A., Vafin A.Y.

Clinical part conduction: Ruzhentsova T.A., Chukhlyaev P.V., Khavkina D.A., Garbuzov A.A., Oseshnyuk R.A., Soluyanov T.N., Shestakova I.V., Vafin A.Y., Dmitrikova E.P., Mustafaev D.M. ; Domostroevo T.N.; Otpuschennikova M.V., Pokrovsky K.A., Rusanova M.G., Bystritsky D.A., Markova T.N., Kaplun E.A., Petina D.V, Kostina N.E., Lesina V.S., Shcherbak S.G., Agafina A.S., Razzhivina V .A.

CT data assessment: Bronov O.Y., Shultz E.I.

Data analysis: Ruzhentsova T.A.; Zinchenko A.V., Nikolskaya M.V., Filon O.V.

Manuscript writing: Ruzhentsova T.A., Krasavina E.N., Zinchenko A.V., Nikolskaya M.V., Filon O.V.

Список литературы

1. Tu YF, Chien CS, Yarmishyn AA, et al. A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7):2657. Published 2020 Apr 10. doi:10.3390/ijms21072657
2. Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Res.* 2018;153:85-94. doi:10.1016/j.antiviral.2018.03.003.
3. Furuta Y, Takahashi K, Shiraki K, et al. T-705 (favipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections. *Antiviral Res.* 2009;82(3):95-102. doi:10.1016/j.antiviral.2009.02.198
4. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res.* 2013;100(2):446-454. doi:10.1016/j.antiviral.2013.09.015
5. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2017;93(7):449-463. doi:10.2183/pjab.93.027
6. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269-271. doi:10.1038/s41422-020-0282-0.
7. Chen C, Huang J, Cheng Z, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *MedRxiv* 2020.
8. Cai, Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID19: An Open-Label Control Study. *Engineering* 2020.
9. Методические рекомендации №72. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов. Правительство Москвы, Департамент Здравоохранения Города Москвы. Москва, 2020 г.
10. Временные методические рекомендации профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Министерство Здравоохранения российской Федерации. Версия 6 (28.04.2020).
11. Временные методические рекомендации профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Министерство Здравоохранения российской Федерации. Версия 7 (03.06.2020).
12. Fujifilm's Avigan inconclusive in COVID-19 patients in Japan trial. Reuters World News July 10, 2020 / 9:05 AM / 2 months ago (<https://www.reuters.com/article/us-health->

- [coronavirus-avigan-trial/fujifilms-avigan-inconclusive-in-covid-19-patients-in-japan-trial-idUSKBN24B0M4; date of reference: August 30, 2020\).](#)
13. Liu W.-D. et al. Letter to the Editor. Prolonged virus shedding even after seroconversion in a patient with COVID-19. *Journal of Infection*. 2020; 81(2):318-356, doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.063.
 14. WHO R&D Blueprint novel Coronavirus COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis © World Health Organization 2020. February 18, 2020, Geneva, Switzerland ([https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/COVID-19 Treatment Trial Design Master Protocol synopsis Final 18022020.pdf](https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/COVID-19_Treatment_Trial_Design_Master_Protocol_synopsis_Final_18022020.pdf); [date of reference: August 30, 2020](#)).
 15. The portal of the Russian Ministry of Health (<https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=1bf6ea37-2035-45cf-aeb0-08d087c57cdf&CIPermGUID=89427E53-84C2-483E-8B04-1E9496E2D8B3>; [date of reference: May 21, 2020](#)).
 16. FDA Guidance for Industry. COVID-19: Developing Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention Guidance for Industry. May 2020 (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/covid-19-developing-drugs-and-biological-products-treatment-or-prevention>; [date of reference: August 30, 2020](#)).
 17. International Coalition of Medicines Regulatory Authorities. ICMRA COVID-19 Treatments and Clinical Trials Workshop #2, July 2020 (<http://icmra.info/drupal/news/20july2020/summary>; [date of reference: August 30, 2020](#)).
 18. PMDA. Avigan Tablet 200 mg. Report on the Deliberation Results. March 4, 2014 Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau Ministry of Health, Labour and Welfare (<https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf>; [date of reference: June 30, 2020](#))

Сведения об авторах:

Руженцова Татьяна Александровна (Tatiana A. Ruzhentsova) – доктор медицинских наук, 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; 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; тел. +7-495-304-56-96; e-mail: ruzhenцова@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6945-2019.

Чухляев Павел Владимирович (Pavel V. Chukhliaev) – 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; 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; тел. +7-495-304-56-96; e-mail: pafachka@gmail.com, **ORCID:**0000-0003-1210-1215.

Хавкина Дарья Александровна (Daria A. Khavkina) – 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; 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; тел. +7-495-304-56-96; e-mail: havkina@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5919-9841.

Гарбузов Александр Александрович (Alexander A. Garbuzov) – 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; 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; тел. +7-495-304-56-96; e-mail: os.vertebra@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3378-8418.

Осешнюк Родион Александрович (Rodion A. Oseshnyuk) – соискатель ученой степени к.м.н., заместитель главного врача Общества с ограниченной ответственностью «Медицинский центр Эко-безопасность» (ООО «МЦ Эко-безопасность»); 191119, г. Санкт-Петербург, улица Достоевского, дом 40-44, лит. А, помещение 6-Н; тел. +7 911 252 84 28; e-mail: rao81@mail.ru; ORCID:

Солуянова Татьяна Николаевна (Tatyana N. Soluyanovа) – к.м.н., заведующая отделением эндокринологии клинико-диагностического центра Акционерного общества «Группа компаний «Медси» (АО «Группа компаний «Медси»); 123056, г. Москва, пер. Грузинский, д. 3 А; тел. +7 (903) 144-25-37; e-mail soluyanovа.tn@medsigroup.ru; ORCID:

Шестакова Ирина Викторовна (Irina V. Shestakova) – д.м.н., врач-инфекционист Акционерного общества «Группа компаний «Медси» (АО «Группа компаний «Медси»); 123056, г. Москва, пер. Грузинский, д. 3 А; тел: +7(905)769-20-71; e-mail: prof.shestakova@yandex.ru; ORCID:

Вафин Адель Юнусович (Adel Yu. Vafin) – к.м.н., исполняющий обязанности медицинского директора Акционерного общества «Группа компаний «Медси» (АО «Группа компаний «Медси»); 123056, г. Москва, пер. Грузинский, д. 3 А; тел. +7 (903) 144-25-37; e-mail: info@medsigroup; ORCID: 0000-0002-8638-3406

Дмитрикова Елена Петровна (Elena P. Dmitrikova) – заведующая отделом клинической фармакологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Жуковская Городская клиническая больница» (ГБУЗ МО «Жуковская ГКБ»); 140160, Московская область, г. Жуковский, ул. Фрунзе, д. 1; тел. +7 (925) 828-36-01; e-mail dmitrikovaer@gmail.com; ORCID:

Мустафаев Джаваншир Мамед оглы (Dzhavanshir M. Mustafaev) – к.м.н., врач-оториноларинголог Общества с Ограниченной Ответственностью «Нейропрофи» (ООО «Нейропрофи»); 141090, Московская обл, город Королев, улица Ленинская (Юбилейный Мкр), дом 14, помещение 06; тел +7 (925) 545-51-16; e-mail mjavanshir@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1081-0317

Домостроева Татьяна Николаевна (Tatiana N. Domostroeveva) – врач-педиатр, врач-гастроэнтеролог Общества с Ограниченной Ответственностью «Нейропрофи» (ООО «Нейропрофи»); 141090, Московская обл, город Королев, улица Ленинская (Юбилейный Мкр), дом 14, помещение 06; тел +7 (903) 592 47 76; e-mail tanuha07_08@mail.ru; ORCID:

Отпущенникова Мария Викторовна (Maria V. Otpushchennikova) – врач- клинический фармаколог, ГБУЗ «Городская клиническая больница №67 им. Л. А. Ворохобова» (ГКБ №67); 123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д. 2/44, тел. + +79647919589; email: mali-jasmin@yandex.ru

Покровский Константин Александрович (Konstantin A. Pokrovskiy) – д.м.н., заместитель главного врача по хирургической помощи ГБУЗ «Городская клиническая больница №67 им. Л. А. Ворохобова» (ГКБ №67), 123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д. 2/44, тел. +7(495) 530-30-67; email: 79859674633@yandex.ru

Русанова Марина Геннадьевна (Marina G. Rusanova) – к.м.н., заведующая дневным стационаром ГБУЗ ИКБ № 1 ДЗМ; 125367, 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 63; тел +7 (495) 072-40-22, email: rusanovamg@mail.ru

Быстрицкий Дмитрий Алексеевич (Dmitriy A. Bistritskiy) –специалист организационно-методического отдела департамента здравоохранения города Москвы по инфекционным

болезням, врач-инфекционист. Заведующий отделением по оказанию платных медицинских услуг ГБУЗ ИКБ № 1 ДЗМ врач-методист, 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 63; email: bistritskiyda@ikb1.ru

Маркова Татьяна Николаевна (Tatyana N. Markova) – д.м.н., заведующая отделением эндокринологии ГБУЗ «Городская клиническая больница №52 ДЗ г. Москвы»; 123182, г. Москва, улица Пехотная, дом 3, тел: +7 (499) 196-17-83; +7 (916) 629-92-28; email: Markovatn18@yandex.ru

Каплун Елена Анатольевна (Elena A. Kaplun) – врач-эндокринолог ГБУЗ «Городская клиническая больница №52 ДЗ г. Москвы» 123182, г. Москва, улица Пехотная, дом 3, тел: +7 910-471-83-86; email: kaplun.l@yandex.ua

Петина Диана Викторовна (Diana V. Petina) – врач-эндокринолог ГБУЗ «Городская клиническая больница №52 ДЗ г. Москвы» 123182, г. Москва, улица Пехотная, дом 3; тел: +7 903-246-25-68; email: doctor_di93@mail.ru

Костина Наталья Эдуардовна (Natalia E. Kostina) – к.м.н., заведующая пульмонологическим отделением БУЗ ВО ВОКБ №1, 394066, г. Воронеж, Московский проспект, 151; тел. +7(473)257-97-40; email: nata166k@yahoo.com, pulmonolog@zdrav36.ru

Лесина Виктория Сергеевна (Victoria S. Lesina) – врач пульмонологического отделения БУЗ ВО ВОКБ №1; 394066, г. Воронеж, Московский проспект, 151; тел. +7 (910)243-18-79; email: vita252007@yandex.ru.

Щербак Сергей Григорьевич (Sergey G. Zsherbak) – главный врач СПб ГБУЗ «Городская больница №40»; 197706, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, улица Борисова, д. 9, тел. +7 (812) 437-35-22; тел. +7 (911) 985-68-87, email: b40@zdrav.spb.ru

Агафьина Алина Сергеевна (Alina S. Agafina) – к.м.н., зав отделения клинических исследований СПб ГБУЗ «Городская больница №40»; 197706, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, улица Борисова, д. 9, тел. +7 (812) 437-35-22; тел. +7 (911) 985-68-87, email: a.agafina@mail.ru

Брук Юрий Федорович (Yury F. Brook) – ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, врач-рентгенолог, доцент; 105203 г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70;

Бронов Олег Юрьевич (Oleg Y. Bronov) – к.м.н., заведующий отделением ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, врач-рентгенолог, доцент; 105203 г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70; тел: +74994640303; email: doctorbronov@gmail.com

Шульц Евгений Игоревич (Evgeny I. Shults) – к.м.н, врач-рентгенолог ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; 125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская улица, дом 16; тел: +79166073695; email: evgshults@gmail.com

Красавина Эмилия Николаевна (Emilia N. Krasavina) – к.м.н., медицинский советник Акционерного общества «Р-Фарм (АО «Р-фарм»); 123154, город Москва, улица Берзарина, дом 19 корпус 1.; тел: +7 (916) 210-35-76; e-mail: krasavina@rpharm.ru; ORCID:

Самсонов Михаил Юрьевич (Mikhail Y. Samsonov) – к.м.н., директор медицинского департамента Акционерного общества «Р-Фарм (АО «Р-фарм»); 123154, город Москва, улица Берзарина, дом 19 корпус 1.; тел: +7 (985) 997-39-02; e-mail samsonov@rpharm.ru; ORCID: 0000-0001-7721-5059;

Зинченко Аркадий Владимирович (Arkadiy V. Zintchenko) – PhD, менеджер проектов Общества с Ограниченной Ответственностью «Технология лекарств», группы компаний «Р-Фарм» (ООО «Технология лекарств», ГК «Р-Фарм»); 141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, стр. 31, пом. 21.; тел +7 (495) 225-62-00 (доб. 6293); e-mail: zinchenko@drugsformulation.ru;

Никольская Мария Викторовна (Maria V. Nikolskaya) – руководитель отдела медицинской информации Общества с Ограниченной Ответственностью «Технология лекарств», группы компаний «Р-Фарм» (ООО «Технология лекарств», ГК «Р-Фарм»); 141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, стр. 31, пом. 21.; тел +7 921 327 35 73; e-mail nikolskaja.m@gmail.com; ORCID:

Разживина Виктория Александровна (Victoria A. Razzhivina) – к.б.н., руководитель отдела клинических исследований Общества с Ограниченной Ответственностью «Технология лекарств», группы компаний «Р-Фарм» (ООО «Технология лекарств», ГК «Р-Фарм»); 141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, стр. 31, пом. 21.; тел +7-926-796-59-08; e-mail var@drugsformulation.ru; ORCID:

Филон Ольга Владимировна (Olga V. Filon) – медицинский директор Общества с Ограниченной Ответственностью «Технология лекарств», группы компаний «Р-Фарм» (ООО «Технология лекарств», ГК «Р-Фарм»); 141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, стр. 31, пом. 21.; тел +7 910 426 88 36; e-mail Filon@drugsformulation.ru; ORCID: