

## ВОЗМОЖНОСТИ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2, У АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ

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

<sup>1</sup> - ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва;

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

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

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

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

<sup>6</sup> - АО «Р-фарм», г. Москва;

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

### 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.

**Цель исследования:** изучить эффективность и безопасность применения препарата фавипиравира у больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в амбулаторной практике в сравнении с рекомендованной стандартной терапией.

**Материалы и методы.** В исследование включали мужчин и женщин с заболеванием COVID-19 в возрасте от 18 до 60 лет. Основную группу составили пациенты, получавшие лечение препаратом фавипиравира, в группе сравнения пациентам назначалась этиотропная терапия в соответствии с актуальной версией Временных методических рекомендаций Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции (COVID-19)». Из 60 рандомизированных пациентов: 40 пациентов получали лечение фавипиравиром и 20 пациентов - терапию сравнения.

Эффективность и безопасность терапии определяли на основании оценки клинического улучшения по Порядковой шкале клинического улучшения ВОЗ, клинико-лабораторных данных, результатов компьютерной томографии органов грудной клетки и показателей элиминации вируса SARS-CoV-2.

**Результаты.** Проведенный сравнительный анализ эффективности показал, что клиническое улучшение по Порядковой шкале клинического улучшения ВОЗ, соответствующее положительной динамике или разрешению клинической симптоматики,

в основной группе наступало, в среднем, на  $6,95 \pm 4,55$  день, в группе сравнения - на  $10,4 \pm 5,0$  день, ( $p < 0,05$ ). На 7-й день исследования клиническое улучшение отмечалось у 55% пациентов, получавших терапию фавипиравиром, в группе сравнения улучшение отмечено у 20%. Элиминация коронавируса SARS-CoV-2 на 3-и сутки этиотропной терапии достигалась у 65% пациентов группы фавипиравира и у 55% пациентов группы сравнения. На фоне приёма фавипиравира не было зарегистрировано случаев госпитализации амбулаторных пациентов, тогда как в группе сравнения 10% пациентов были госпитализированы в связи с нарастанием тяжести течения заболевания. Серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было.

**Выводы.** 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 3-и сутки. Профиль безопасности фавипиравира соответствует описанному в литературных источниках. Общая частота нежелательных явлений в группе, получавшей фавипиравир, сопоставима с показателями на фоне стандартной терапии.

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

POTENTIAL FOR ETIOTROPIC THERAPY OF SARS-COV-2-INDUCED CORONAVIRUS  
INFECTION IN AMBULATORY PATIENTS

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

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

<sup>2</sup> - "MC Eco-safety" LLC, St. Petersburg;

<sup>3</sup> - "Group of Companies" Medsi" JSC, Moscow;

<sup>4</sup> - State Budgetary Healthcare Institution of Moscow region "Zhukovsky Municipal  
Clinical Hospital", Zhukovsky;

<sup>5</sup> - "Neuroprofi" LLC, Korolev;

<sup>6</sup> - "R-Pharm" JSC, Moscow;

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

**Abstract**

The article presents the interim results of a study to evaluate the efficacy of etiotropic therapy in ambulatory patients with a coronavirus infection caused by SARS-CoV-2.

The goal is to evaluate the efficacy and safety of the medicinal product favipiravir compared to standard therapy in ambulatory practice.

Materials and methods. The results of therapy were evaluated in 60 patients aged 18 to 60 years. The main group, where favipiravir was prescribed, included 40 participants, and the comparator group - 20. The efficacy and safety of treatment was evaluated using clinical and laboratory data, the Ordinal Scale for Clinical Improvement of WHO, the duration of virus elimination, and the results of computed tomography.

Results. The comparative analysis of efficacy showed that clinical improvement on the Ordinal Scale for Clinical Improvement of WHO, corresponding to the protocol's clinical recovery or absence of restrictions in daily activity, occurred on average on  $6.95 \pm 4.55$  days in the main group, and on  $10.4 \pm 5.0$  days in the comparison group ( $p < 0.05$ ). Clinical improvement was observed in 55% of patients receiving favipiravir, and in 20% in the group receiving umifenovir and interferon alpha-2b on the 7th day of the study. Virus elimination occurred more often on day 3: in 65% of patients in the main group and in 55% in the comparison group against the background of antiviral therapy. Cases of hospitalization were not registered while taking favipiravir, while 10% of patients were hospitalized from the comparison group. Serious adverse events were not reported.

Conclusion. The use of favipiravir reduces the period before the onset of clinical improvement, on average, by 3.45 days. Virus elimination occurs, in most cases, on the 3rd day in ambulatory patients with COVID-19 on the background of antiviral therapy. The overall frequency of adverse events is comparable in the both study groups.

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

## **Введение**

В связи с глобализацией процессов, новые и возвращающиеся инфекции превратились в проблему международного масштаба. А новая 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 инфекции 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 новый коронавирус 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 о данной инфекции 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 противомалярийные 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 препаратов 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 рибозил трифосфата (РТФ), который, связываясь с РНК-зависимой РНК-полимеразой вируса, приводит к ее ингибированию, что ведет к нарушению репликации [10-16]. Терапевтический эффект также может быть связан с обрывом цепи при репликации и индукцией летального мутагенеза 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, разработка велась с 1998 г.. Препарат показал *in vitro* и *in vivo* высокую ингибирующую активность в отношении вирусов гриппа А, В, С, в том числе резистентных к ингибиторам нейраминидазы и блокаторам М2-ионного канала. Фавипиравир (Авиган) прошел полный спектр доклинических исследований и на сегодняшний день хорошо изучен. Авиган был зарегистрирован в Японии и Китае с 2014 г. для применения при гриппе в случаях неэффективности или недостаточной эффективности других противогриппозных препаратов. Препарат показал свою эффективность в отношении вирусов гриппа типа А H5N1 и А H7N9. Однако, в связи с риском тератогенности, выявленным в экспериментах 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 препаратам первой линии.

Фавипиравир практически не действует на человеческие ДНК полимеразы. В доклинических исследованиях не обнаружено влияния фавипиравира на сердечно-сосудистую и бронхо-лёгочную системы.

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

**Цель исследования:** 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, проводится в соответствии с принципами надлежащей клинической практики.

**Критерии включения в исследование.** Все больные до начала участия в исследовании дали письменное информированное согласие. В исследования включали мужчин и женщин в возрасте от 18 до 60 лет с коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, подтверждённой по результатам полимеразной цепной реакции (ПЦР). Критериями включения в исследование были: лёгкое или среднетяжёлое течение заболевания с длительностью симптомов заболевания 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 тяжёлого и крайне тяжёлого течения на момент скрининга и рандомизации, необходимость искусственной вентиляции лёгких (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 лёгких (КТ-картина, соответствующая КТ-4 и выше согласно рекомендациям ДЗМ) и/или гидротораксом.

Рандомизация на группы методом генерации случайных чисел происходила в соотношении 2:1.

**Терапия.** Все больные, соответствовавшие критериям отбора в исследование, в основной группе получали исследуемый препарат фавипиравир (TL-FVP-t, КОРОНАВИР, ООО «Технология лекарств», Россия) 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 в 12 часов, затем – с 2-го по 10-й дни - по 800 мг (4 таблетки по 200 мг), также 2 раза в день с интервалом в 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 за 30 минут до еды 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 (COVID-19)

**Оценка эффективности.** Эффективность терапии оценивали по клинической картине (времени до клинического улучшения – уменьшению на 1 категорию оценки по Порядковой шкале клинического улучшения ВОЗ, представленной в таблице 1), по времени до достижения элиминации вируса и данным компьютерной томографии (КТ) лёгких. Элиминацию вируса отмечали при отсутствии вируса SARS-CoV-2, по результатам исследования методом ПЦР, в 2-х мазках из ротоглотки, взятых с интервалом не менее 24 часов.

**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

\* 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

Оценку клинического состояния и, при необходимости, коррекцию патогенетической и симптоматической терапии, проводили ежедневно на протяжении первых 10 дней исследования, а далее на 14-е, 21-е и 28-е сутки, при помощи технологий телемедицины. КТ органов грудной клетки проводили в день скрининга, затем на 5-е и 14-е и 28-е сутки, дополнительно – при необходимости. Анализ мазков из ротоглотки выполняли повторно на 3-й, 5-й, 7-й, 10-й, 14-й, 21-й 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 проводили сбор информации о жалобах и симптоматике, 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 скрининге, затем на 5-е, 14-е 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 существенных 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 1-е сутки, до начала приёма фавипиравира) и 1 - в группе сравнения - на следующий день после 1-го приема препарата. 56 пациентов получили терапию и прошли все процедуры в полном соответствии с протоколом. Одна пациентка из группы сравнения в связи с тяжестью состояния получала терапию на протяжении 10 дней, один пациент из группы сравнения получал 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 сравниваемых группах составил: в основной группе - 39,8 лет, в группе сравнения – 42,2 года.

Распределение пациентов в группах по тяжести течения заболевания было равноценным: легкое течение наблюдалось у 45,0% больных, среднетяжелое – у 55,0% в обеих группах, соответственно (табл. 2). Поражение лёгких было выявлено 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], а в группе сравнения – 3,9 [3,53; 4,27] суток, соответственно.

**Таблица 2.**

Степень тяжести коронавирусной инфекции и степень поражения лёгких у пациентов, включенных в исследование,  $n=60$

Показатель	Значение	Группа фавипиравира ( $n = 40$ )	Группа сравнения ( $n = 20$ )	Значение $p$
Степень тяжести на скрининге	Среднетяжелая	22 (55,0%)	11 (55,0%)	1,000 <sup>1</sup>
	Легкая	18 (45,0%)	9 (45,0%)	
Степень тяжести КТ-картины на скрининге	КТ-0	14 (35,0%)	6 (30,0%)	0,699 <sup>2</sup>
	КТ-1	24 (60,0%)	13 (65,0%)	0,708 <sup>2</sup>
	КТ-2	2 (5,0%)	1 (5,0%)	1,000 <sup>2</sup>
1 – значение $p$ для сравнения между группами, рассчитано с помощью точного критерия Фишера.				
2 – значение $p$ для сравнения между группами, рассчитано с помощью критерия Пирсона.				

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

Статистический анализ данных эффективности проводили, согласно протоколу, в популяции всех рандомизированных пациентов (ITT), анализ параметров безопасности проводился 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 лог-ранговый критерий, метода Каплана-Мейера и таблицы выживаемости. Обработка категориальных данных проведена с использованием таблиц частот, точного теста Фишера, критерия равенства частот, критерия  $\chi^2$  Пирсона, критерия Стюарта-Максвелла или МакНемара, теста Кохрана-Мантеля-Хайнцеля. Оценку количественных переменных проводили 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 отклонений (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  $6,95 \pm 4,55$  дней, что достоверно меньше на 3,5 дня, чем в группе сравнения ( $10,4 \pm 5,0$  дня,  $p < 0,05$ , таблица 3).

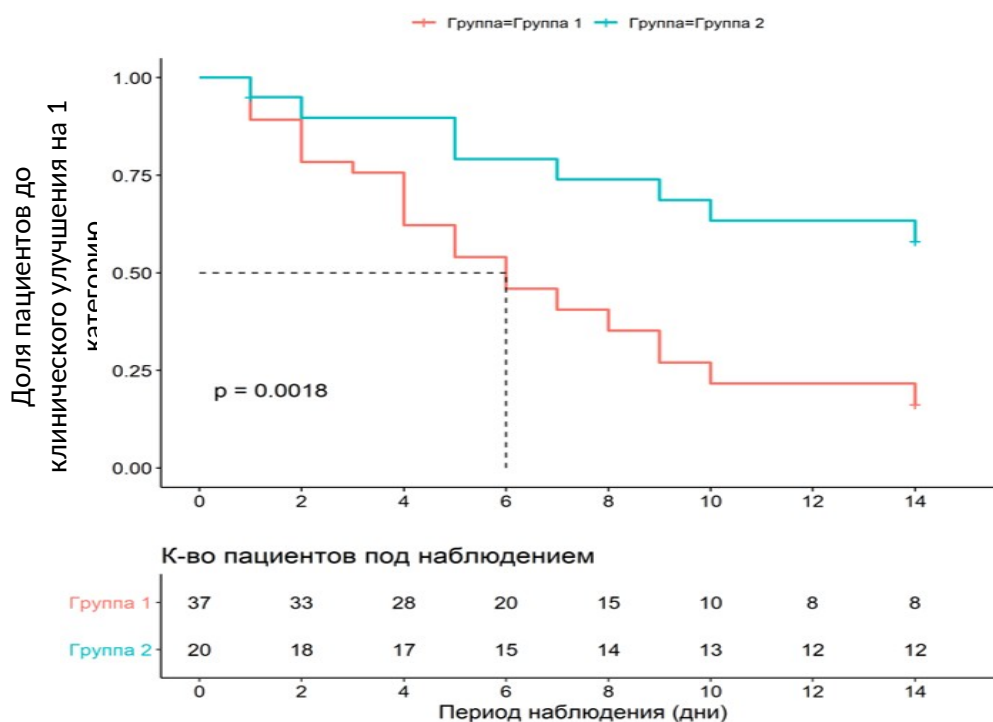
**Таблица 3.**

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

Показатель	Основная группа (группа 1, получавшая фавипиравир, n = 40)	Группа сравнения (группа 2, n = 20)	Значение p
Время до улучшения клинического статуса по шкале ВОЗ	$6,95 \pm 4,55$	$10,4 \pm 5,0$	0,016*
Время до элиминации вируса SARS-CoV-2	$4,51 \pm 2,89$	$5,53 \pm 3,42$	0,278

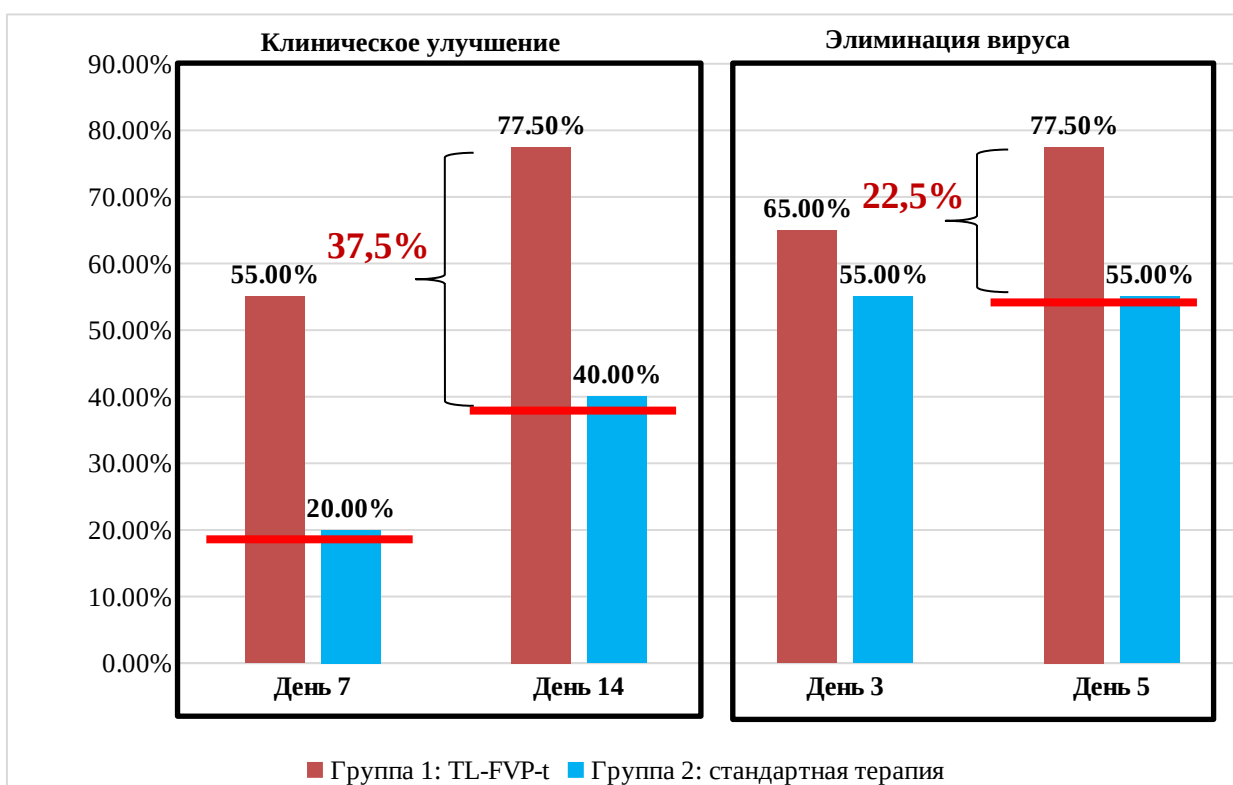
\* - различие статистически значимо

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

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 ( $n = 60$ )

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 рисунке 2. В день 3 элиминация

вируса была достигнута у 65% (26 из 40) пациентов основной группы и 55% (11 из 20) в группе сравнения, в день 5 – у 77,5% (31 из 40) пациентов в основной группе и 75% (15 из 20) в группе сравнения.

**Таблица 4**

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

Показатель	Основная группа (группа 1, получавшая фавипиравир, n = 40)	Группа сравнения (группа 2, n = 20)	Отношение шансов (95% ДИ)	Значение p <sup>1</sup>
Улучшение клинического статуса в день 7	22 (55,0%)	4 (20,0%)	2,75 (1,10; 6,90)	<b>0,013*</b>
Улучшение клинического статуса в день 14	31 (77,5%)	8 (40,0%)	1,94 (1,10; 3,40)	<b>0,009*</b>
Примечание: 1 – значение p для сравнения между группами, рассчитано с помощью точного критерия Фишера. * статистически значимое отличие.				

При оценке данных КТ было показано, что разрешение пневмонии на 14-й день наступало у 20,0% пациентов в основной группе и у 15,0% в группе сравнения. При этом в основной группе у 3-х 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 20,0%, а в группе сравнения - в 30,0%, однако, без статистически значимой разницы.

Случаев госпитализации амбулаторных пациентов за период 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 (НЯ) были зарегистрированы у 78,4% пациентов в основной группе, и у 60,0% пациентов 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).

Таблица 5

Сводная таблица частоты основных нежелательных явлений по группам (n = 57)

<b>Нежелательное явление</b>	<b>Основная группа (группа 1, получавшая фавипиравир), n = 37(100%)</b>	<b>Группа сравнения (группа 2), n = 20(100%)</b>	<b>Значение p<sup>1</sup></b>
<b>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</b>			
Гиперурикемия	<b>23 (62,2%)</b>	<b>2 (10,0%)</b>	<b>0,000*</b>
Гипергликемия	5 (13,5%)	4 (20,0%)	0,705
<b>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</b>			
Повышение АЛТ	8 (21,6%)	4 (20,0%)	1,000
Повышение АСТ	6 (16,2%)	2 (10,0%)	0,699
Гипербилирубинемии	1 (2,7%)	2 (10,0%)	0,279
Повышение ЛДГ	1 (2,7%)	0 (0,0%)	1,000
<b>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</b>			
Диарея	7 (18,9%)	3 (15,0%)	1,000
Тошнота	2 (5,4%)	0 (0,0%)	0,536
Боли в эпигастрии	2 (5,4%)	0 (0,0%)	0,536
<b>Лабораторные и инструментальные данные</b>			
Повышение креатинкиназы	5 (13,5%)	3 (15,0%)	1,000
<b>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</b>			
Кожная сыпь	3 (8,1%)	1 (5,0%)	1,000
Примечание: 1 – значение p для сравнения между группами, рассчитано с помощью точного критерия Фишера; * статистически значимое различие.			

На фоне приёма 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, гипергликемию - 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, гематурию - 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 мочево́й кислоты на 5-й и 14-й дни. По этому показателю отмечено снижение (положительная динамика) после завершения курса терапии (табл. 6).

**Таблица 6.**

Показатели уровня мочевой кислоты (мкмоль/л) в сравниваемых группах в динамике, медианы и интерквартильные диапазоны

	<b>Скрининг</b>	<b>День 5</b>	<b>День 14</b>	<b>Значение р</b>
Основная группа (группа 1, получавшая фавипиравир), n = 37	282,0 [207,0; 338,8]	435,00 [390,0; 499,0]	380,1 [309,0; 433,3]	<0,001*
Группа сравнения (группа 2), n = 20	281,0 [191,5; 343,5]	308,0 [221,0; 415,0]	343,0 [224,0; 411,0]	0,002*
Значение р	0,863	0,002*	0,174	-

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 отмечено не было.

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 ИТТ), по результатам оценки времени до клинического улучшения, показал статистически достоверное преимущество фавипиравира, разница средних значений показателя составила 3,5 дня. Различия в скорости элиминации составили около 1 дня и не были статистически значимы. В день 3 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 группе фавипиравира согласуются с представленными в литературе цифрами – 4 дня [11].

Следует отметить, что оценка времени элиминации вируса в отрыве от клинических показателей в настоящий момент не является рекомендованным подходом к оценке эффективности этиотропной 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 развиваться 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 «стандартной терапией»: 55,0% и 20,0%, соответственно ( $p = 0,013$ ), что указывает на то, что более половины пациентов в основной группе чувствовали себя лучше к концу недели применения препарата.

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

Анализ безопасности показал, что фавипиравир имеет благоприятный профиль безопасности и переносимости, соответствующий описанным в литературе данным на оригинальный препарат. По результатам завершенных клинических исследований, при приёме фавипиравира ожидалось развитие следующих нежелательных реакций: 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, зуд, повышение уровня мочевой кислоты в крови, гиперурикемия, увеличение АЧТВ, изменение числа нейтрофилов, снижение мочевой кислоты 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). Динамика показателей концентрации мочевой кислоты на фоне терапии фавипиравиром носила статистически значимый характер, не сопровождалось клиническими проявлениями. После окончания терапии было отмечено снижение значений. Данное НЯ является единственным, для которого показана 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 3-и 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.

### **Сведения об авторах**

**Руженцова Татьяна Александровна** – 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: ruzhencova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6945-2019.

**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; 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; тел. +7-495-304-56-96; e-mail: havkina@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5919-9841.

**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; 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; тел. +7-495-304-56-96; e-mail: rafachka@gmail.com, ORCID:0000-0003-1210-1215.

**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; 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; тел. +7-495-304-56-96; e-mail: [os.vertebra@gmail.com](mailto:os.vertebra@gmail.com); ORCID: 0000-0002-3378-8418.



**Плоскирева Антонина Александровна** – доктор медицинских наук, 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; 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; тел. +7-495-672-10-59; e-mail: antonina@ploskireva.com; ORCID: 0000-0002-3612-1889.

**Осешнюк Родион Александрович** – 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:

**Дмитрикова Елена Петровна** – 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:

**Солуянова Татьяна Николаевна** – 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 soluyanova.tn@medsigroup.ru; ORCID:

**Вафин Адель Юнусович** – 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 soluyanova.tn@medsigroup.ru; ORCID: 0000-0002-8638-3406

**Шестакова Ирина Викторовна** – 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](mailto:prof.shestakova@yandex.ru); ORCID:

**Домостроева Татьяна Николаевна** – 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:

**Мустафаев Джаваншир Мамед оглы** – 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

**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»); 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:

**Никольская Мария Викторовна** – 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:

**Филон Ольга Владимировна** – 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:

**Самсонов Михаил Юрьевич** – 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;

**Красавина Эмилия Николаевна** – 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

**For correspondence:**

**Tatiana A. Ruzhentsova**, Doctor of medical sciences, 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: 3а, Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia; Telephone: +7-495-304-56-96; e-mail: [ruzhencova@gmail.com](mailto:ruzhencova@gmail.com); ORCID: 0000-0002-6945-2019.

**Daria A. Khavkina**, Statistic of clinical research Department of Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Supervision Service for Consumer Rights Protection and People's Welfare; Address: 3а, Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia; Telephone: +7-495-304-56-96; e-mail: [havkina@gmail.com](mailto:havkina@gmail.com); ORCID: 0000-0001-5919-9841.

**Pavel V. Chukhliaev**, 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: +7-495-304-56-96; e-mail: pafachka@gmail.com, **ORCID**:0000-0003-1210-1215.

**Alexander A. Garbuzov**, 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: +7-495-304-56-96; e-mail: os.vertebra@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3378-8418.

**Antonina A. Ploskireva**, Doctor of medical sciences, 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: +7(495) 672-11-58; e-mail: e-mail: antonina@ploskireva.com; ORCID: 0000-0002-3612-1889.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

### **Conflict of interests**

#### Список литературы

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., Kuno, M., Kamiyama, T., Kozaki, K., Nomura, N., Egawa, H., Minami, S., Watanabe, Y., Narita, H. and Shiraki, K. (2002) In vitro and in vivo activities of anti-influenza virus compound T-705. *Antimicrob. Agents Chemother.* 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. Choy [Ka-Tim](#),<sup>a</sup> [Alvina Yin-Lam Wong](#),<sup>a</sup> [Prathanporn Kaewpreedee](#),<sup>a</sup> [Sin Fun Sia](#),<sup>a</sup> [Dongdong Chen](#),<sup>a</sup> [Kenrie Pui Yan Hui](#),<sup>a</sup> [Daniel Ka Wing Chu](#),<sup>a</sup> [Michael Chi Wai Chan](#),<sup>a</sup> [Peter Pak-Hang Cheung](#),<sup>b</sup> [Xuhui Huang](#),<sup>b</sup> [Malik Peiris](#),<sup>a</sup> and [Hui-Ling Yen](#). Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication *in vitro*. *Antiviral Research* 178 (2020) 104786. Published online 2020 Apr 3. 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., Li, F., Huang, X., Li, H....Zhao, J. (2020). Infectious SARS-CoV-2 in Feces of Patient with Severe COVID-19. *Emerging Infectious Diseases*, 26(8), 1920-1922. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2608.200681>.
6. [Oestereich L<sup>1</sup>](#), [Lüdtke A<sup>2</sup>](#), [Wurr S<sup>1</sup>](#), [Rieger T<sup>1</sup>](#), [Muñoz-Fontela C<sup>2</sup>](#), [Günther S<sup>3</sup>](#). 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. Epub 2014 Feb 26. <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, K. T. (2013.). Mechanism of action of T-705 ribosyl triphosphate against influenza virus RNA polymerase. *Antimicrob Agents Chemother* 57:, 5202–5208. <https://doi.org/10.1128/AAC.00649-13>.
9. [Furuta Yousuke,<sup>1,\\*</sup>](#) [Kazumi Takahashi,<sup>1</sup>](#) [Masako Kuno-Maekawa,<sup>1</sup>](#) [Hidehiro Sangawa,<sup>1</sup>](#) [Sayuri Uehara,<sup>1</sup>](#) [Kyo Kozaki,<sup>1</sup>](#) [Nobuhiko Nomura,<sup>1</sup>](#) [Hiroyuki Egawa,<sup>1</sup>](#) and [Kimiyasu Shiraki](#). 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. S. (2013). The ambiguous base-pairing and high substrate efficiency of T-705 (Favipiravir) Ribofuranosyl 5'-triphosphate towards influenza A virus polymerase . *PLoS One* 8 e68347, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068347>.
11. Cai Qingxian, Minghui Yang, Dongjing Liu, Jun Chen, Dan Shu et al Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007> Available online 18 March 2020 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095809920300631?via%3Dihub>
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 09. Available at <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, Cai W, Wen C, Guan Y, 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. [\[Full Text\]](#).

15. 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>.
16. Sander James M., PhD, PharmD; Marguerite L. Monogue, PharmD; Tomasz Z. Jodlowski, PharmD; James B. Cutrell, MD Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2020.6019 Published online April 13, 2020.
17. Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E, M'Lebing A-B, Beavogui A-H, Baize S, et al. (2016) Experimental Treatment with Favipiravir for Ebola Virus Disease (the JIKI Trial): A Historically Controlled, Single-Arm Proof-of-Concept Trial in Guinea. *PLoS Med* 13(3): e1001967. doi:10.1371/journal.pmed.1001967.
18. [Wang Y](#)<sup>1,2,3</sup>, [Fan G](#)<sup>1,2,4</sup>, [Salam A](#)<sup>5</sup>, [Horby P](#)<sup>5</sup>, [Hayden FG](#)<sup>6</sup>, [Chen C](#)<sup>7</sup>, [Pan J](#)<sup>8</sup>, [Zheng J](#)<sup>9</sup>, [Lu B](#)<sup>1,2</sup>, [Guo L](#)<sup>1</sup>, [Wang C](#)<sup>1,2,3</sup>, [Cao B](#)<sup>1,2,3</sup>. 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 omprehensive 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*, 2020-04-11February 2020.

## 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., Kuno, M., Kamiyama, T., Kozaki, K., Nomura, N., Egawa, H., Minami, S., Watanabe, Y., Narita, H. and Shiraki, K. (2002) In vitro and in vivo activities of anti-influenza virus compound T-705. *Antimicrob. Agents Chemother.* 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. Choy [Ka-Tim](#),<sup>a</sup> [Alvina Yin-Lam Wong](#),<sup>a</sup> [Prathanporn Kaewpreedee](#),<sup>a</sup> [Sin Fun Sia](#),<sup>a</sup> [Dongdong Chen](#),<sup>a</sup> [Kenrie Pui Yan Hui](#),<sup>a</sup> [Daniel Ka Wing Chu](#),<sup>a</sup> [Michael Chi Wai Chan](#),<sup>a</sup> [Peter Pak-Hang Cheung](#),<sup>b</sup> [Xuhui Huang](#),<sup>b</sup> [Malik Peiris](#),<sup>a</sup> and [Hui-Ling Yen](#). Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication *in vitro*. *Antiviral Research* 178 (2020)

104786. Published online 2020 Apr 3. 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., Li, F., Huang, X., Li, H....Zhao, J. (2020). Infectious SARS-CoV-2 in Feces of Patient with Severe COVID-19. *Emerging Infectious Diseases*, 26(8), 1920-1922. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2608.200681>.
  6. [Oestereich L<sup>1</sup>](#), [Lüdtke A<sup>2</sup>](#), [Wurr S<sup>1</sup>](#), [Rieger T<sup>1</sup>](#), [Muñoz-Fontela C<sup>2</sup>](#), [Günther S<sup>3</sup>](#). 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. Epub 2014 Feb 26. <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, K. T. (2013.). Mechanism of action of T-705 ribosyl triphosphate against influenza virus RNA polymerase. *Antimicrob Agents Chemother* 57:, 5202–5208. <https://doi.org/10.1128/AAC.00649-13>.
  9. [Furuta Yousuke,<sup>1\\*</sup>](#) [Kazumi Takahashi,<sup>1</sup>](#) [Masako Kuno-Maekawa,<sup>1</sup>](#) [Hidehiro Sangawa,<sup>1</sup>](#) [Sayuri Uehara,<sup>1</sup>](#) [Kyo Kozaki,<sup>1</sup>](#) [Nobuhiko Nomura,<sup>1</sup>](#) [Hiroyuki Egawa,<sup>1</sup>](#) and [Kimiyasu Shiraki](#). 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. S. (2013). The ambiguous base-pairing and high substrate efficiency of T-705 (Favipiravir) Ribofuranosyl 5'-triphosphate towards influenza A virus polymerase . *PLoS One* 8 e68347, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068347>.
  11. Cai Qingxian, Minghui Yang, Dongjing Liu, Jun Chen, Dan Shu et al Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007> Available online 18 March 2020 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095809920300631?via%3Dihub>
  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 09. Available at <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, Cai W, Wen C, Guan Y, 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. [\[Full Text\]](#).

15. 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>.
16. Sander James M., PhD, PharmD; Marguerite L. Monogue, PharmD; Tomasz Z. Jodlowski, PharmD; James B. Cutrell, MD Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2020.6019 Published online April 13, 2020.
17. Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E, M'Lebing A-B, Beavogui A-H, Baize S, et al. (2016) Experimental Treatment with Favipiravir for Ebola Virus Disease (the JIKI Trial): A Historically Controlled, Single-Arm Proof-of-Concept Trial in Guinea. *PLoS Med* 13(3): e1001967. doi:10.1371/ journal.pmed.1001967.
18. [Wang Y](#)<sup>1,2,3</sup>, [Fan G](#)<sup>1,2,4</sup>, [Salam A](#)<sup>5</sup>, [Horby P](#)<sup>5</sup>, [Hayden FG](#)<sup>6</sup>, [Chen C](#)<sup>7</sup>, [Pan J](#)<sup>8</sup>, [Zheng J](#)<sup>9</sup>, [Lu B](#)<sup>1,2</sup>, [Guo L](#)<sup>1</sup>, [Wang C](#)<sup>1,2,3</sup>, [Cao B](#)<sup>1,2,3</sup>. 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 omprehensive 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*, 2020-04-11February 2020.