

Научная статья

УДК 616-035.1

doi:10.32687/1561-5936-2024-28-2-109-119

Клинико-экономический анализ применения фавипиравира в схемах лечения COVID-19

Иван Сергеевич Крысанов¹✉, Константин Георгиевич Гуревич²,
Наталья Васильевна Матвеева³, Александр Васильевич Матвеев⁴,
Кира Яковлевна Заславская⁵, Вера Сергеевна Крысанова⁶, Виктория Юрьевна Ермакова⁷,
Денис Владимирович Куркин⁸, Лариса Александровна Балыкова⁹,
Петр Александрович Белый¹⁰, Дмитрий Николаевич Земсков¹¹,
Екатерина Владимировна Макарова¹²

^{1, 2, 8, 10, 12}Российский университет медицины, Москва, Россия;

^{1, 6}Российский биотехнологический университет, Москва, Россия;

³Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского, Симферополь, Россия;

⁴Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия;

^{5, 9, 11}Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, Саранск, Россия;

⁷Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

¹krysanov-ivan@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3541-1120>

²kgurevich@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7603-6064>

³matveevanatasha@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0119-8106>

⁴avmcsmu@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6636-3950>

⁵kiryonok@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7348-9412>

⁶krysanovavs@mgupp.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0547-2088>

⁷ermakova.viktoriya.yurievna@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4822-7226>

⁸strannik986@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1116-3425>

⁹larisabalikova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2290-0013>

¹⁰pbely@ncpharm.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5998-4874>

¹¹dizem1978@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0181-4327>

¹²rue-royal@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3767-8475>

Аннотация. Актуальность. В настоящее время в литературе накоплено достаточно информации о клинической эффективности и безопасности применения фавипиравира (ФП) у взрослых пациентов при COVID-19, включая случаи его применения в условиях реанимационных отделений и у коморбидных пациентов. В статье собраны последние опубликованные данные клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов, в том числе данные реальной клинической практики. В ряде исследований была проведена фармакоэкономическая оценка применения ФП у взрослых пациентов при COVID-19.

Цель — провести оценку эффективности и фармакоэкономическую оценку использования ФП у взрослых пациентов с нетяжёлыми формами COVID-19 в условиях стационара.

Материалы и методы. На базе клиники МГМСУ им. А. И. Евдокимова было проведено неинтервенционное клиническое исследование, которое включало 201 пациента с нетяжёлой формой COVID-19. Пациенты были разделены на две группы: получающих терапию с включением ФП и без таковой.

Результаты. Было продемонстрировано сокращение срока госпитализации на 2 дня у пациентов с COVID-19, получавших ФП, что приводит к снижению затрат на госпитализацию пациента в размере 16 643,69 руб.

Заключение. Различные данные об использовании ФП при COVID-19 позволяют продемонстрировать как фармакоэкономическую выгоду в отношении экономии бюджетных средств, так и позитивное влияние на снижение нагрузки на систему здравоохранения и улучшение основных медицинских статистических показателей, включая утяжеление состояния и летальные исходы.

Ключевые слова: фавипиравир; COVID-19; затраты; эффективность; безопасность; схемы лечения; обзор

Для цитирования: Крысанов И. С., Гуревич К. Г., Матвеева Н. В., Матвеев А. В., Заславская К. Я., Крысанова В. С., Ермакова В. Ю., Куркин Д. В., Балыкова Л. А., Белый П. А., Земсков Д. Н., Макарова Е. В. Клинико-экономический анализ применения фавипиравира в схемах лечения COVID-19 // Ремедиум. 2024. Т. 28, № 2. С. 109—119. doi:10.32687/1561-5936-2024-28-2-109-119

Original Article

Clinical and economic evaluation of the use of favipiravir in treatment regimens for COVID-19

Ivan S. Krysanov¹✉, Konstantin G. Gurevich², Natalia V. Matveeva³, Alexander V. Matveev⁴, Kira Ya. Zaslavskaya⁵, Vera S. Krysanova⁶, Victoria Yu. Ermakova⁷, Denis V. Kurkin⁸, Larisa A. Balykova⁹, Petr A. Belyi¹⁰, Dmitry N. Zemskov¹¹, Ekaterina V. Makarova¹²

^{1, 2, 8, 10, 12}Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

^{1, 6}Russian Biotechnological University, Moscow, Russia;

³V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia;

^{5, 9, 11}National Research Mordovian State University named after N. P. Ogarev, Saransk, Russia;

⁷I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

¹krysanov-ivan@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3541-1120>

²kgurevich@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7603-6064>

³matveevanatasha@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0119-8106>

⁴avmcsmu@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6636-3950>

⁵kiryonok@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7348-9412>

⁶krysanovavs@mgupp.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0547-2088>

⁷ermakova.viktoriya.yurievna@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4822-7226>

⁸strannik986@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1116-3425>

⁹larisabalykova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2290-0013>

¹⁰pbelyi@ncpharm.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5998-4874>

¹¹dizem1978@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0181-4327>

¹²rue-royal@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3767-8475>

Annotation. Background. Currently, sufficient information has been accumulated the literature on the clinical effectiveness and safety of favipiravir in adult patients with COVID-19, including cases of its use in intensive care units and in comorbid patients. This article summarizes the latest published data from clinical studies, systematic reviews and meta-analyses, including data from real-life clinical practice. A number of studies have conducted a pharmacoeconomic evaluation of the use of favipiravir in adult patients with COVID-19.

Objective. To evaluate pharmacoeconomic efficacy of the use of favipiravir in adult patients with non-severe forms of COVID-19 in a Russian hospital settings.

Materials and methods. On the basis of the clinic of the Russian University of Medicine a non-interventional clinical study was performed, including 201 patients with mild COVID-19. Patients were divided into two groups: with favipiravir therapy or without it.

Results. A reduction in hospitalization time by 2 days was demonstrated in patients with COVID-19 receiving favipiravir, which leads to the reduction in hospitalization costs for 1 patient in the amount of RUB 16,643.69.

Conclusions. Thus, various data on the use of favipiravir for COVID-19 allow us to demonstrate pharmacoeconomic benefits, both in terms of budgetary savings and a positive impact on reducing the burden on the healthcare system and improving key medical statistics, including morbidity and mortality.

Key words: favipiravir; COVID-19; expenses; efficiency; safety; treatment regimens; review

For citation: Krysanov I. S., Gurevich K. G., Matveeva N. V., Matveev A. V., Zaslavskaya K. Ya., Krysanova V. S., Ermakova V. Yu., Kurkin D. V., Balykova L. A., Belyi P. A., Zemskov D. N., Makarova E. V. Clinical and economic evaluation of the use of favipiravir in treatment regimens for COVID-19. *Remedium*. 2024;28(2):109–119. (In Russ.). doi:10.32687/1561-5936-2024-28-2-109-119

Введение

Коронавирусная инфекция (COVID-19) может приводить к развитию тяжёлых пневмоний, а в ряде случаев к жизнеугрожающему осложнению — респираторному дистресс-синдрому. Первая вспышка данной инфекции началась в городе Ухань (Китай) в конце 2019 г., уже в январе следующего года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) провозгласила режим чрезвычайной ситуации, а марте 2020 г. заболевание приняло характер пандемии^{1, 2, 3}. Официальное название возбудителю инфекции — SARS-CoV-2 — Международный комитет по таксономии вирусов присвоил 11.02.2020. SARS-CoV-2 представляет собой оболочечный вирус с одноцепочечной РНК, относится к семейству *Coronaviridae*, роду *Betacoronavirus*, подроду *Sarbecovirus*.

¹Centers for Disease Control and Prevention. Basics of COVID-19. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/about-covid-19/basics-covid-19.html>

²WHO Declares Public Health Emergency for Novel Coronavirus. Medscape. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/924596>

³World Health Organisation. COVID-19 Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) Global research and innovation forum: Towards a research roadmap. 10-11 February 2020. 7 p.

11.03.2020 ВОЗ объявила COVID-19 глобальной пандемией⁴. Случаи инфекции COVID-19 зарегистрированы в большинстве стран мира на всех континентах. На территории России COVID-19 включён в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих, согласно Постановлению Правительства РФ от 31.01.2020 № 66⁵.

Согласно Временным методическим рекомендациям (ВМР) по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 выделяют несколько препаратов, которые могут быть рассмотрены в качестве этиотропной терапии при COVID-19: фавипиравир (ФП), молнупиравир, сочетание нирматревира с ритонавиром, ремдесивир, умифеновир и интерферон-α [1].

ФП (Арепливир®, ООО «Промомед Рус», Россия) — ингибитор вирусной РНК-полимеразы, про-

⁴World Health Organisation. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 11 March 2020. URL: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020>

⁵Постановление Правительства РФ от 31.01.2020 № 66 «О внесении изменения в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих».

изводное пиразинкарбоксамид. ФП синтезирован в начале XXI в., предназначался для лечения и профилактики несезонного гриппа, однако возможность использования ФП для лечения COVID-19 была установлена уже в феврале 2020 г.⁶ В России ФП был зарегистрирован 29.05.2020 по показанию «этиотропная терапия COVID-19», с использованием процедуры регистрации препаратов, предназначенных для применения в условиях чрезвычайных ситуаций. В июне 2020 г. ФП был включён во ВМП, а с сентября того же года применение ФП разрешено в амбулаторной практике РФ [2].

С учётом имеющихся данных о клинической эффективности и безопасности применения ФП у пациентов с COVID-19 возникает необходимость проведения фармакоэкономического анализа применения данного препарата в комплексном лечении COVID-19 у взрослых пациентов, позволяющего дополнительно оценить экономическую целесообразность.

Цель исследования — провести клинико-экономический анализ применения ФП в комплексном лечении COVID-19 у взрослых пациентов.

Задачи исследования:

- поиск и анализ систематических обзоров и метаанализов эффективности и безопасности применения ФП у взрослых пациентов с COVID-19;
- сбор данных реальной клинической практики о фармакотерапии COVID-19;
- анализ прямых медицинских затрат на этиотропную терапию COVID-19 у взрослых пациентов с использованием ФП;
- проведение клинико-экономического анализа различных вариантов терапии пациентов с COVID-19 у взрослых пациентов.

Материалы и методы

Неинтервенционное исследование проводилось на базе Российского университета медицины. В исследование были включены данные 201 пациента обоего пола в возрасте старше 18 лет с установленным диагнозом COVID-19. Выделение групп «стандартная терапия в соответствии с ВМП [1] и фавипиравир» и «стандартная терапия в соответствии с ВМП» происходило ретроспективно. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации о правах человека.

Исходя из гипотезы исследования о том, что применение ФП при лечении взрослых пациентов с COVID-19 является клинически эффективной и экономически оправданной стратегией организации помощи больным на территории России, в рамках настоящей работы была проведена фармакоэкономическая оценка стоимости госпитализации и экономической выгоды, связанной с уменьшением

длительности и частоты госпитализации. Расчёт затрат проводили на основании тарифов на оплату медицинской помощи, установленных Тарифным соглашением по реализации Московской областной программы обязательного медицинского страхования на 2022 г.

При оценке затрат на оказание специализированной медицинской помощи в стационарных условиях использовали следующую формулу:

$$C = BC \times K3,$$

где C — средняя стоимость 1 законченного случая госпитализации, включённого в клинико-статистические группы (КСГ), в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в условиях стационара при финансировании из фонда обязательного медицинского страхования; BC — размер базовой ставки; $K3$ — коэффициент затратноёмкости КСГ, к которой отнесён данный случай госпитализации.

Статистическая обработка

Статистическую обработку данных проводили в программе «Statistica 10.0». При нормальном распределении данных (которое определяли с помощью критериев Шапиро–Уилка или Колмогорова–Смирнова) результаты представляли в виде средних арифметических значений и стандартных отклонений (CO) и границ 95% доверительного интервала ($ДИ$). При ненормальном распределении данные представляли в виде медианы, первого и третьего квартилей (Q_1 – Q_3).

Межгрупповые сравнения количественных параметров, имеющих нормальное распределение, проводили с помощью t -критерия Стьюдента (при равных дисперсиях), или t -критерия Уэлча (при неравных дисперсиях), а при распределении, отличающемся от нормального, — с помощью U -критерия Манна–Уитни. Для сравнения качественных признаков проводили анализ с использованием критерия χ^2 Пирсона с учётом точного критерия Фишера.

При проверке статистических гипотез критический уровень значимости p принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Результаты обзора литературы

В ходе первого этапа работы — поиска литературы был обнаружен метаанализ D. B. Shrestha и соавт., в котором проводилась оценка эффективности и безопасности терапии с применением ФП [3]. Авторы проводили поиск в таких базах данных, как PubMed, PubMed Central, Scopus, EMBASE, Google Scholar, сайтах препринтов и реестре клинических исследований clinicaltrials.gov. В заключительный анализ включали исследования со стандартным лечением и ФП. Группой сравнения послужили исследования, в которых использовали стандартное лечение в комбинации с другими противовирусными препаратами и поддерживающей терапией. Изучали клиническое улучшение, скорость элиминации вируса, побочные эффекты и потребность пациентов в кислороде. Всего было обнаружено 1798 исследова-

⁶ Fujifilm stock rises as Japan considers Avigan for COVID-19 treatment, 2020-02-25, BioWorld. URL: <https://www.bioworld.com/articles/433290-fujifilm-stock-rises-as-japan-considers-avigan-for-covid-19-treatment>

ний, из которых только 9 отвечали качественным критериям включения, а 4 — количественным.

Значительное клиническое улучшение (симптоматическое улучшение и рентгенологическое улучшение) состояния пациентов на 14-й день терапии было обнаружено в группе получавших ФП (отношение рисков [OR] = 1,29; 95% ДИ 1,08–1,54). Клинические ухудшение состояния здоровья в конечной точке исследования (7–15 дней) было менее вероятно в группе ФП, хотя данный тренд был статистически не значим (OR = 0,59; 95% ДИ 0,30–1,14). Метаанализ не выявил существенных различий между двумя группами по времени элиминации вируса (14-й день: OR = 1,06; 95% ДИ 0,84–1,33), неинвазивной вентиляции или потребности в кислороде (OR = 0,76; 95% ДИ 0,42–1,39) и частоте развития нежелательных эффектов (OR = 0,69; 95% ДИ 0,13–3,57). Авторы заключают, что после лечения ФП наблюдается значительное клиническое и радиологическое улучшение по сравнению со стандартным лечением, но при этом нет существенных различий во времени элиминации вируса, потребности в кислородной поддержке и профиле побочных эффектов [3].

В рамках метаанализа А. Prakash и соавт. проводился анализ сравнительных рандомизированных или нерандомизированных контролируемых клинических исследований, сравнивающих ФП со стандартом лечения/контролем или другими противовирусными препаратами/комбинациями. Всего было просмотрено 12 баз данных и выявлены 4 исследования, которые в дальнейшем и использовались для окончательного анализа. Авторы обнаружили незначимый положительный эффект в группе ФП по показателю «общее клиническое улучшение» по сравнению со стандартом терапии/контролем (4 исследования; $\log OR = -0,19$; 95% ДИ $-0,51$ – $0,13$). По всем другим изучаемым показателям: «клиническое улучшение на 7–10-й день» (3 исследования; OR = 1,63; 95% ДИ 1,07–2,48), «клиническое улучшение на 10–14-й день» (3 исследования; OR = 1,37; 95% ДИ 0,24–7,82) и вирусонегативность (4 исследования; OR = 1,91; 95% ДИ 0,91–4,01) ФП был сопоставим с группой стандартной терапии/контроля. Что касается побочных эффектов, то, за исключением появления сыпи (чаще в группе ФП), безопасность была сопоставима со стандартом терапии [4].

В ходе поиска литературы был также обнаружен метаанализ Т. Manabe и соавт., целью которого было проведение систематического обзора опубликованных исследований, в которых сообщалось бы об эффективности ФП в терапии COVID-19. Два исследователя независимо друг от друга провели поиск в PubMed, Кокрановской базе данных систематических обзоров, MedRxiv и ClinicalTrials.gov (с момента начала пандемии COVID-19 до сентября 2020 г.). В качестве первичных точек оценивали изменение скорости элиминации вируса и наличие клинического улучшения [5].

Из 11 соответствующих критериям исследований 5 исследований включали группу сравнения. По сравнению с группой сравнения, пациенты группы

ФП значительно чаще демонстрировали отрицательный результат полимеразной цепной реакции в отношении вируса SARS-CoV-2 на 7-й день после начала лечения (OR = 2,49; 95% ДИ 1,19–5,22), в то время как на 14-й день таких различий уже не наблюдалось (OR = 2,19; 95% ДИ 0,69–6,95). Хотя клиническое улучшение было отмечено в группе ФП как на 7-й, так и на 14-й день, на 14-й день результаты были более заметны (OR = 3,03; 95% ДИ 1,17–7,80), чем на 7-й день (OR = 1,60; 95% ДИ 1,03–2,49). Рассчитанная доля пациентов с отсутствием РНК SARS-CoV-2 вируса в группе ФП на 7-й и 14-й дни составила 65,42 и 88,9% соответственно против 43,42 и 78,79% в группе сравнения. Расчётная доля пациентов с клиническим улучшением на 7-й и 14-й дни в группе ФП составила 54,33 и 84,63% соответственно по сравнению с 34,40 и 65,77% в группе сравнения [5].

S. Hassanipour и соавт. провели метаанализ исследований с целью изучить эффективность и безопасность ФП в терапии COVID-19 по сравнению с другими вариантами лечения. Поиск проводили в электронных базах данных LitCovid/PubMed, Scopus, Web of Sciences, Cochrane и Scientific Information Database до 31.12.2020, в результате чего включили в анализ 9 работ. Авторы отметили значительное клиническое улучшение у пациентов, применявших ФП в течение 1 нед (OR = 1,24; 95% ДИ 1,09–1,41; $p = 0,001$). Через 2 нед после выписки на фоне приёма ФП регистрировали более высокий уровень элиминации вируса по сравнению с результатами участников контрольной группы (получавших только стандартную терапию), но разница не была достоверной (OR = 1,11; 95% ДИ 0,98–1,25; $p = 0,094$). Потребность в дополнительной кислородной терапии в группе лиц, применявших ФП, была на 7% меньше, чем у лиц, использовавших только стандартную терапию (OR = 0,93; 95% ДИ 0,67–1,28; $p = 0,664$). Установили, что уровень смертности в группе ФП был примерно на 30% ниже, чем в контрольной группе. Не было различий в случаях перевода в отделение интенсивной терапии и развития нежелательных явлений между двумя группами [6].

В систематическом обзоре и метаанализе В. Özlüßen и соавт. оценили влияние ФП на летальность и потребность в механической вентиляции лёгких в группе пациентов с COVID-19 тяжёлого и среднетяжёлого течения. Авторы провели поиск в PubMed, Google Scholar, bioRxiv, medRxiv, ClinicalTrials.gov и Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), используя ключевые слова «фавипиравир» и термины, соответствующие COVID-19. Поиск проводили по публикациям, изданным за период до 01.06.2021. Риск систематической ошибки оценивали с использованием пересмотренного Кокрановского инструмента оценки риска ошибки для рандомизированных исследований (RoB 2) и инструмента ROBINS-I для нерандомизированных исследований. Всего было выявлено 2702 исследования и проанализировано 12 клинических исследований с участием 1636 пациентов. Девять из 12 исследований были рандомизированными. Среди них только 1 исследо-

вание имело низкий риск ошибки, 6 исследований — умеренный риск систематической ошибки, 2 исследования — высокий риск ошибки. Метаанализ не выявил отличий между ФП и препаратами сравнения по показателям летальности (ОР 1,11; 95% ДИ 0,64–1,94) и потребности в механической вентиляции (ОР 0,50; 95% ДИ 0,13–1,95) [7].

В систематическом обзоре и метаанализе обзоре W. F. Qomara и соавт. обобщили данные клинической эффективности и безопасности, а также провели сравнительную оценку ремдесивира, ФП и лопинавира/ритонавира у лиц с COVID-19. Из 158 публикаций, найденных в базах данных PubMed и Кокрановской библиотеке, было включено 15, опубликованных до июля 2021 г. Установили, что терапия ФП приводила к улучшению клинического состояния пациентов с COVID-19 и ускорению элиминации вируса в течение 1 нед, особенно у пациентов с заболеванием средней тяжести. Кроме того, зарегистрировали лучшие клинические исходы у пациентов с COVID-19 на фоне сочетания ФП и симптоматической терапии [8].

Выводы этого систематического обзора подтверждает обзор V. G. Martínez и соавт., которые обобщили данные об эффективности и безопасности 5 противовирусных препаратов, продемонстрировавших свою эффективность в исследованиях *in vitro*, либо в клинических исследованиях у пациентов с инфекцией SARS-CoV и MERS. Авторы провели поиск в PubMed, WoS, MEDLINE и Cochrane COVID-19 Study Register в апреле 2021 г. Установили, клиническую эффективность и хорошую переносимость ремдесивира, однако препарат был неэффективен в отношении снижения смертности. ФП был безопасен и хорошо переносился пациентами, а также способствовал быстрейшему клиническому улучшению (главным образом, купировал гипертермию) и облегчению течения заболевания. Отметим, что применение лопинавира в сочетании с ритонавиром ассоциировалось с повышенным риском нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, и эффективность не была достоверной. Кроме того, не установили статистически значимых различий в клинических исходах у пациентов, получавших рибавирин или умифеновир, по сравнению с участниками из групп контроля [9].

В рандомизированном открытом параллельном, многоцентровом клиническом исследовании фазы III Z. F. Udhwadia и соавт. оценивали эффективность и безопасность ФП у взрослых пациентов с лёгкой и средней степени тяжестью COVID-19. Пациенты в возрасте 18–75 лет с подтверждённым RT-PCR COVID-19 лёгкой и средней степени тяжести течения (в том числе бессимптомные пациенты) были рандомизированы по принципу 1 : 1 в группу ФП (день 1-й — 1800 мг 2 раза в день; дни 2–14-й — 800 мг 2 раза в день) в комбинации со стандартной терапией ($n = 75$) или группу только стандартной терапии ($n = 75$). Первичной конечной точкой была продолжительность терапии до прекращения выделения вируса, измеряли также время до клинического излечения. Медиана времени по первой ко-

нечной точке составила 5 (95% ДИ 4–7) дней против 7 (95% ДИ 5–8) дней в группе только стандартной терапии ($p = 0,13$). Медиана времени до клинического излечения составила 3 (95% ДИ 3–4) и 5 (95% ДИ 4–6) дней для ФП и контроля соответственно ($p = 0,03$). Эти данные подтверждают преимущества ФП в отношении клинического улучшения течения COVID-19. Нежелательные явления наблюдались у 36% пациентов, принимавших ФП, и у 8% пациентов контрольной группы. Один пациент в группе контроля умер из-за обострения заболевания [10].

Также отдельно в соответствии с целями и задачами настоящего исследования был рассмотрен отечественный опыт применения ФП. Так, в работу группы исследователей под руководством Л. А. Балыковой, проведённой в реальной клинической практике медицинских организаций Республики Мордовия, были включены 1200 пациентов, получавших амбулаторное лечение COVID-19 на базе поликлиник Саранска. Данные 340 госпитализированных пациентов были проанализированы дополнительно, также был собран катамнез этих пациентов. В исследование включались пациенты обоёго пола с лабораторно и/или клинически подтверждённой COVID-19 лёгкого и среднетяжёлого течения в возрасте 48–80 лет с коморбидной патологией — ожирением и контролируемой эссенциальной артериальной гипертензией II стадии. Обязательное условие включения — длительность COVID-19 от момента появления симптомов заболевания до назначения лечения должна была составлять не более 5 дней. Критерием разделения на группы исследования послужил факт применения ФП на амбулаторном этапе: 120 пациентов составили группу пациентов, принимавших ФП, а 98 пациентов — группу, в которой этиотропные препараты не использовались [11].

Пациенты первой группы госпитализировались в 2 раза реже по сравнению со второй группой. Среди лиц, получавших ФП, госпитализировано 29 (24,2%) человек, в группе пациентов, не получавших этиотропного лечения, — 45 (45,9%) человек ($p < 0,05$). Авторы объяснили снижение частоты госпитализаций уменьшением числа пациентов с COVID-19 тяжёлого течения ($p < 0,01$), ведь на фоне прогрессирования заболевания у пациентов, не получавших противовирусные препараты, риск тяжёлого течения болезни был в 3,36 раза выше (95% ДИ 1,57–7,23%). Ранняя (до 5-го дня от появления симптомов заболевания) противовирусная терапия с использованием ФП уменьшает продолжительность пребывания больных в стационаре: количество койко-дней без противовирусной терапии на амбулаторном этапе составляет 21,7 (18–31) дня, в то время как при использовании ФП — 14,3 (9,7–17,1; $p < 0,01$). На фоне ранней этиотропной терапии отмечается значительное улучшение рентгенологической картины на 10-й день лечения ($p < 0,01$). Также в этом исследовании отмечалось достоверно более быстрое улучшение субъективного восприятия состояния своего здоровья (количество дней до реконвалесценции), меньшая потребность в антибио-

тикотерапии и снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений [11].

Результаты собственных исследований

В рамках неинтервенционного исследования в группу «стандартная терапия и ФП» были включены 18 пациентов и в группу «стандартная терапия» — 183 пациента. Соотношение пациентов мужского и женского пола составило 99 женщин и 84 мужчины в группе «стандартной терапии» и 7 женщин 11 мужчин в группе «стандартная терапия и ФП» ($p = 0,229$). Средний возраст в группе стандартной терапии без ФП составил 58,5 (95% ДИ 56,6–60,4) года, а в группе с использованием ФП — 62,6 (95% ДИ 55,2–69,9) (U Манна–Уитни = 1402,5; $p = 0,299$). Та-

ким образом, статистически значимых отличий по полу и возрасту между группами пациентов не обнаружено. Анализ групп исследования по наличию сопутствующих заболеваний представлен в табл. 1.

Результат сбора лекарственного анамнеза о терапии глюкокортикоидами, препаратами биологической терапии и антибиотиками представлен в табл. 2. Всего у 183 пациентов группы стандартной терапии использовалось 1427 сопутствующих препаратов/вмешательств (в среднем 7,8 на 1 пациента), а в группе стандартной терапии с ФП — 138 (в среднем 7,66 на 1 пациента).

Результаты оценки жизненно важных показателей для пациентов обеих групп в динамике между визитами и в сравнении приведены в табл. 3.

Таблица 1

Наличие сопутствующих заболеваний в исследуемых группах

Table 1

Comorbid pathology in the study groups

Состояние Condition	Стандартная терапия Standard therapy ($n = 183$)	Стандартная терапия и ФП Standard therapy and fapiribir ($n = 18$)
Ожирение Obesity	Да Yes = 64 (35%; 28,1–42,4) Нет No = 111 (60,7%; 53,2–67,8) Неизвестно No data = 8 (4,4%; 1,9–8,4) $\chi^2 = 0,9$; $p = 0,64$; тест Фишера Fisher's test $p > 0,99$	Да Yes = 6 (33,3%; 13,3–59,0) Нет No = 12 (66,7%; 41,0–86,7) Неизвестно No data = 0
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	Да Yes = 109 (59,6%; 52,1–66,7) Нет No = 72 (39,3%; 32,2–46,8) Неизвестно No data = 2 (1,1%; 0,1–3,9) $\chi^2 = 0,35$; $p = 0,84$; тест Фишера Fisher's test $p = 0,84$	Да Yes = 10 (55,6%; 30,8–78,5) Нет No = 8 (44,4%; 21,5–69,2) Неизвестно No data = 0
Ишемическая болезнь сердца Cardiac ischemia	Да Yes = 22 (12%; 7,7–17,6) Нет No = 158 (86,3%; 80,5–91,0) Неизвестно No data = 3 (3,1%; 1,6–4,7) $\chi^2 = 0,6$; $p = 0,74$; тест Фишера Fisher's test $p = 0,78$	Да Yes = 3 (16,7%; 3,6–41,4) Нет No = 15 (83,3%; 58,6–96,4) Неизвестно No data = 0
Хроническая сердечная недостаточность Chronic heart failure	Да Yes = 17 (9,3%; 5,5–14,5) Нет No = 160 (87,4%; 81,7–91,9) Неизвестно No data = 6 (3,3%; 1,2–7,0) $\chi^2 = 1,04$; $p = 0,59$; тест Фишера Fisher's test $p > 0,99$	Да Yes = 1 (5,6%; 0,1–27,3) Нет No = 17 (94,4%; 72,7–99,9) Неизвестно No data = 0
Фибрилляция предсердий Atrial fibrillation	Да Yes = 14 (4,2%; 7,7–12,5) Нет No = 166 (90,1%; 85,5–94,5) Неизвестно No data = 3 (1,6%; 0,3–4,7) $\chi^2 = 0,55$; $p = 0,76$; тест Фишера Fisher's test $p = 0,73$	Да Yes = 2 (11,1%; 1,4–34,8) Нет No = 16 (88,9%; 65,3–98,6) Неизвестно No data = 0
Сахарный диабет Diabetes mellitus	Да Yes = 43 (23,5%; 17,6–30,3) Нет No = 139 (76%; 69–82) Неизвестно No data = 1 (0,5%; 0,01–3) $\chi^2 = 0,12$; $p = 0,94$; тест Фишера Fisher's test $p > 0,99$	Да Yes = 4 (22,2%; 6,4–47,6) Нет No = 14 (77,8%; 52,4–93,6) Неизвестно No data = 0
Хроническая обструктивная болезнь лёгких Chronic obstructive pulmonary disease	Да Yes = 9 (4,9%; 2,3–9,1) Нет No = 173 (94,5%; 90,2–97,3) Неизвестно No data = 1 (0,5%; 0,01–3,00) $\chi^2 = 1,3$; $p = 0,52$; тест Фишера Fisher's test $p = 0,33$	Да Yes = 2 (11,1%; 1,4–34,8) Нет No = 16 (88,9%; 65,3–98,6) Неизвестно No data = 0
Бронхиальная астма Bronchial asthma	Да Yes = 3 (1,6%; 0,3–4,7) Нет No = 179 (97,8%; 94,5–99,4) Неизвестно No data = 1 (0,5%; 0,01–3,00) $\chi^2 = 0,4$; $p = 0,82$; тест Фишера Fisher's test $p > 0,99$	Да Yes = 0 Нет No = 18 Неизвестно No data = 0
Ревматоидный артрит Rheumatoid arthritis	Да Yes = 1 (0,5%; 0,01–3,00) Нет No = 181 (98,9%; 96,1–99,9) Неизвестно No data = 1 (0,5%; 0,01–3,00) $\chi^2 = 0,2$; $p = 0,91$; тест Фишера Fisher's test $p > 0,99$	Да Yes = 0 Нет No = 18 Неизвестно No data = 0
Туберкулез Tuberculosis	Да Yes = 3 (1,6%; 0,3–4,7) Нет No = 179 (97,8%; 94,5–99,4) Неизвестно No data = 1 (0,5%; 0,01–3,00) $\chi^2 = 0,4$; $p = 0,82$; тест Фишера Fisher's test $p > 0,99$	Да Yes = 0 Нет No = 18 Неизвестно No data = 0
Воспалительные заболевания кишечника Inflammatory bowel diseases	Да Yes = 16 (8,7%; 5,1–13,8) Нет No = 166 (90,7%; 85,5–94,5) Неизвестно No data = 1 (0,5%; 0,01–3,00) $\chi^2 = 0,21$; $p = 0,9$; тест Фишера Fisher's test $p = 0,7$	Да Yes = 2 (11,1%; 1,4–34,8) Нет No = 16 (88,9%; 65,3–98,6) Неизвестно No data = 0
Цирроз печени Liver cirrhosis	Да Yes = 3 (1,6%; 0,3–4,7) Нет No = 178 (97,3%; 93,7–99,1) Неизвестно No data = 2 (1,1%; 0,1–3,9) $\chi^2 = 0,5$; $p = 0,78$; тест Фишера Fisher's test $p > 0,99$	Да Yes = 0 Нет No = 18 Неизвестно No data = 0

Примечание. Использовали точный тест Фишера в модификации Фримана–Гальтона.
Note. Fisher's exact test modified by Freeman–Galton was used.

Таблица 2

Лекарственный анамнез в исследуемых группах

Table 2

Pharmacological anamnesis in the study groups

Состояние Condition	Стандартная терапия Standard therapy (n = 183)	Стандартная терапия и ФП Standard therapy and favipiribir (n = 18)
Приём антибиотиков в течение месяца до госпитализации Antibiotics for a month before hospitalization	Да Yes = 86 (47%; 39,6–54,5) Нет No = 88 (48,1%; 40,7–55,6) Неизвестно No data = 9 (4,9%; 2,3–9,1)	Да Yes = 8 (44,4%; 21,5–69,2) Нет No = 10 (55,6%; 30,8–78,5) Неизвестно No data = 0
Приём глюкокортикоидов или биологической терапии Glucocorticoids or biological therapy	Да Yes = 14 (7,1%; 3,8–11,8) Нет No = 168 (91,8%; 86,8–95,3) Неизвестно No data = 2 (1,1%; 0,1–3,9)	Да Yes = 2 (11,1%; 1,4–34,8) Нет No = 16 (88,9%; 65,3–98,6) Неизвестно No data = 0
	$\chi^2 = 1,1; p = 0,58$; тест Фишера Fisher's test $p = 0,84$	$\chi^2 = 0,46; p = 0,79$; тест Фишера Fisher's test $p = 0,7$

Примечание. Использовали точный тест Фишера в модификации Фримана–Гальтона.
Note. Fisher's exact test modified by Freeman–Galton was used.

Таблица 3

Оценка жизненно важных показателей в группах сравнения

Table 3

Assessment of vital signs in comparison groups

Показатель Parameter	Стандартная терапия Standard therapy (n = 183)	Стандартная терапия и ФП Standard therapy and favipiribir (n = 18)
SpO ₂ , % (визит 1) SpO ₂ , % (visit 1)	95,27 [94,78–95,75] U = 1659; p = 0,93	95,14 [93,69–96,59]
SpO ₂ , % (визит 2) SpO ₂ , % (visit 2)	96,77 [96,17–97,37] U = 1640,5; p = 0,61	96,94 [96,06–97,82]
ЧДД, в минуту (визит 1) RR per min (visit 1)	22,18 [21,72–22,63] U = 1541; p = 0,67	21,67 [20,9–22,43]
ЧДД в мин (визит 2) RR per min (visit 2)	18,57 [18,22–18,91] U = 1206; p = 0,13	18,94 [18,08–19,8]
ЧСС, уд/мин (визит 1) HR per min (visit 1)	88,79 [86,6–90,98] U = 1546,5; p = 0,696	89,34 [82,69–95,98]
ЧСС, уд/мин (визит 2) HR per min (visit 2)	74,74 [73,11–76,38] U = 1879; p = 0,12	70,88 [66,8–74,97]
САД (визит 1) sBP (visit 1)	136,27 [132,81–139,73] U = 2083,5; p = 0,06	126 [117,69–134,31]
САД (визит 2) sBP (visit 2)	124,08 [121,64–126,53] U = 1570; p = 0,86	122,88 [116,34–129,43]
ДАД (визит 1) dBP (visit 1)	85,98 [84,25–87,7] U = 1908,5; p = 0,25	82,72 [76,01–89,43]
ДАД (визит 2) dBP (visit 2)	77,81 [76,2–79,42] U = 1937; p = 0,07	74,47 [70,74–78,2]
Температура, °C (визит 1) 1) Temperature, °C (visit 1)	37,05 [36,94–37,17] U = 1337; p = 0,35	37,15 [36,83–37,48]
Температура, °C (визит 2) 2) Temperature, °C (visit 2)	36,57 [36,55–36,6] U = 819; p = 0,0013	36,72 [36,63–36,81]
1 vs 2	U = 24033; p < 0,0001	U = 66,5; p = 0,006

Примечание. SpO₂ — сатурация; ЧДД — частота дыхательных движений; ЧСС — частота сердечных сокращений; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; 1 vs 2 — сравнение показателей на визите 1 и визите 2 внутри групп; данные представлены в виде медианы и доверительного интервала; U — расчётное значение теста Манна–Уитни; p — двусторонний уровень статистической значимости по критерию Манна–Уитни.

Note. SpO₂ — saturation; RR — respiratory rate; HR — heart rate; SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure; 1 vs 2 — comparison of indicators at visit 1 and visit 2 within groups; data are presented as median and confidence interval; U — calculated value of the Mann–Whitney test; p — two-sided level of statistical significance according to the Mann–Whitney test

Также анализу были доступны данные о дне заболевания, в который пациент поступил в стационар, и длительности госпитализации. В обеих группах пациенты были госпитализированы на 7-й день (медиана дня поступления для стандартной терапии и стандартной терапии с использованием ФП составила 7 (3–19) и 6,5 (1–24) дня соответственно). ФП, хоть и не статистически значимо, но сокращал срок госпитализации на 2 сут (1,94 сут).

Результаты расчёта затрат на лекарственную терапию COVID-19

Согласно тарифному соглашению по реализации Московской областной программы обязательного медицинского страхования на 2022 год для терапии COVID-19 определены 4 клинико-профильные группы (КПГ) и 10 соответствующих КСГ (табл. 4).

Медиана коэффициента затратоёмкости по всем представленным 12 группам составил 5,44 (табл. 4). Принимая в расчёт, что базовая ставка стоимости

Таблица 4

Коэффициенты относительной затратоёмкости КСГ/КПГ

Table 4

Relative cost intensity coefficients of CSG/CPG

№	Код Code	КПГ и КСГ «Коронавирусная инфекция COVID-19» CPG and CPG «Coronavirus infection COVID-19»	Коэффициент относительной затратоёмкости КСГ/КПГ Relative cost intensity coefficient of CSG/CPG
1	st12.015	Уровень 1 Level 1	2,87
2	st12.016	Уровень 2 Level 2	4,96
3	st12.016.1	Уровень 2.1 Level 2.1	3,97
4	st12.016.2	Уровень 2.2 Level 2.2	2,63
5	st12.017	Уровень 3 Level 3	7,4
6	st12.017.1	Уровень 3.1 Level 3.1	5,92
7	st12.017.2	Уровень 3.2 Level 3.2	4,38
8	st12.018	Уровень 4 Level 4	12,07
9	st12.018.1	Уровень 4.1 Level 4.1	9,656
10	st12.018.2	Уровень 4.2 Level 4.2	8,12

Примечание. Данные приведены согласно тарифному соглашению по реализации Московской областной программы обязательного медицинского страхования на 2022 г.

Note. CPG — clinical profile group, CSG — clinical statistical group; the data is provided in accordance with the tariff agreement for the implementation of the Moscow regional compulsory health insurance program for 2022.

оказания медицинской помощи в условиях круглосуточного стационара составляет 26 486,9 руб., то медиана стоимости госпитализации по изучаемым КСГ — 144 087,74 руб., стоимость одного койко-дня — 8591,8 руб. Как уже было указано выше, использование ФП в комплексе стандартной терапии COVID-19 сокращает сроки госпитализации на 1,94 сут. Следовательно, его использование позволяет медицинской организации сэкономить в среднем 16 643,69 руб. на 1 пациента.

По данным официального сайта «Стопкоронавирус»⁷, в Московской области, тарифное соглашение которой использовалось в расчётах, с 20.01.2022 по 20.02.2022 было госпитализировано 21 840 пациентов с COVID-19. Таким образом, включение ФП в комплекс стандартной терапии COVID-19 позволило бы медицинским организациям региона сэкономить более 365,5 млн руб.

По данным фармакоэкономического исследования, проведённого в Республике Мордовия, установили, что на фоне использования ФП, потребность в госпитализации за период с 1 октября по 1 ноября 2021 г. снизилась с 49,3% до 36,2% (по сравнению с предыдущим месяцем). При этом количество инфицированных в регионе за октябрь 2021 г. увеличилось втрое. Учитывая среднюю стоимость случая госпитализации по тарифам обязательного медицинского страхования, применение ФП позволило снизить расходы бюджета здравоохранения на 260 млн руб. [11].

Обсуждение

Эффективность ФП у пациентов с COVID-19 была подтверждена в ряде работ. Например, в открытом рандомизированном проспективном клиническом исследовании, включавшем 240 пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением COVID-19, рандомизированных в группы в соотношении 1 : 1, проведённом С. Chen и соавт., исследовали эффективность ФП (3200 мг в 1-е сутки, затем по 120 мг/сут до 9 дней) и умифеновира в качестве дополнения к стандартной терапии. Первичной конечной точкой определили клиническое выздоровление на 7-й день терапии, а вторичными — длительность лихорадки, кашля и кислородотерапии. В отношении первичной конечной точки не удалось установить преимущество исследуемых лекарственных средств препаратов, однако при анализе подгрупп пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19 установили преимущество ФП перед умифеновиром ($p = 0,02$). Кроме того, в отношении сокращения длительности лихорадки и кашля ФП также показал преимущество над умифеновиром ($-1,7$ дня и $-1,75$ дня соответственно в обоих случаях $p < 0,0001$) [12].

В рандомизированном клиническом исследовании Y. Doi и соавт. сравнивали эффективность ФП у пациентов с бессимптомным или лёгким течением COVID-19 при раннем (1-й день) или позднем (6-й день) назначении. Установили, что на 6-й день терапии эрадикация вируса была несколько выше при

раннем назначении в сравнении с поздним назначением (66,7 и 56,1% случаев соответственно). Купирование лихорадки наблюдали через 2,1 и 3,2 сут соответственно. Различия в сроках нормализации температуры при раннем назначении ФП у пациентов пожилого возраста и уменьшение времени пребывания в стационаре были статистически значимы между группами (21,5 и 14 дней соответственно; $p < 0,05$). При оценке безопасности зарегистрировали случаи смерти или прогрессирования инфекции [13].

В мультицентровом рандомизированном клиническом исследовании в условиях Индии с участием 147 пациентов с лёгкой и средней степени тяжести COVID-19 установили ускорение элиминации вируса на 2 дня у пациентов, использовавших ФП, при этом в 2/3 случаев элиминацию фиксировали на 1-й неделе лечения [14].

В исследовании в условиях Японии вошли 2158 пациентов из 407 больниц. Применение ФП на протяжении 11 дней терапии привело к клинически значимому улучшению на 14-й день у 87,8, 84,5 и 60,3% у пациентов с лёгкой, среднетяжёлой и тяжёлой COVID-19. Случаи летальных исходов составили 5,1, 12,7 и 31,7% соответственно⁸.

В протоколе COVID-FPR-01 пациенты с COVID-19 ($n = 60$) принимали ФП (в среднем $10,9 \pm 2,8$ сут) в различных дозировках (3660/1600, 3200/1200 мг), а лица контрольной группы получали стандартную терапию. На 5-й день терапии эрадикации вируса достигли 62,5% пациентов группы ФП и 30% группы стандартной терапии ($p = 0,018$). На 10-й день эффект был 92,5 и 80% соответственно ($p = 0,155$). Время до нормализации температуры тела сократилось на 2 и 4 дня соответственно. На 15-й день исследования нормализация рентгенологической картины зарегистрирована у 90% пациентов в группе ФП и у 80% в группе сравнения ($p = 0,283$) [15].

В российский протокол FAV052020 включили 100 пациентов, госпитализированных с COVID-19. Участникам назначали ФП либо стандартное лечение. По результатам исследования у пациентов, применявших ФП, длительность пребывания в стационаре была меньше в среднем на 4 дня (8 дней против 12 дней в группе контроля). Клиническое улучшение у лиц, применявших ФП, также наступало на 4 дня раньше ($p < 0,0001$ в сравнении с группой контроля). В 27% случаев на фоне применения ФП регистрировали улучшение клинического статуса на 2 и более категории по шкале ВОЗ (против 15% в группе стандартного лечения). Клинические симптомы COVID-19 были полностью купированы к моменту выписки у 44% участников основной группы и у 10% лиц группы контроля. У 98% пациентов, применявших ФП, и у 80% пациентов, использовавших стандартную терапию, установили полную элиминацию вируса (по результатам 2 последовательных мазков); $p < 0,000$. На фоне приме-

⁸ Preliminary Report of the Favipiravir Observational Study in Japan. URL: https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_en_200529.pdf

⁷ URL: <https://стопкоронавирус.фп>

нения ФП все пациенты достигли разрешения пневмонии (по данным рентгеноскопии), нормализации показателей SpO₂ и температуры тела [16, 17].

В протоколе TL-FVP-t-01 сравнивали эффективность препарата TL-FVP-t с ФП и умифеновиром в параллельных группах лиц с инфекцией COVID-19 лёгкой и средней тяжести. Группа ФП ($n = 40$) получала дозы 3600 мг в 1-й день и 1600 мг в последующие 9 дней. Время до улучшения по шкале ВОЗ в этой группе было короче ($6,95 \pm 4,55$ дня) по сравнению с группой умифеновира ($10,4 \pm 5,0$ дня; $p < 0,05$). На 7-й день клиническое улучшение было 55% в группе ФП против 20% в группе умифеновира ($p = 0,013$). На 14-й день эффект составил 77,5 и 40% соответственно ($p = 0,009$). Элиминация вируса достигнута у 100 и 95% пациентов соответственно. В группе ФП не было госпитализаций амбулаторных пациентов в течение 14 дней, в то время как в группе умифеновира 10% пациентов были госпитализированы. Летальных случаев не зарегистрировано [18].

Большое количество исследований было посвящено вопросу изучения безопасности ФП. У. Дои и соавт. выявили высокую частоту гиперурикемии (84,1%), гипертриглицеридемии (11%) и повышения активности аланинаминотрансферазы (8,5%) при применении ФП [13]. Протокол TL-FVP-t-01 подтвердил, что более чем у половины пациентов, получавших ФП, развивалась гиперурикемия [18]. Систематический обзор V. Pilgkinton и соавт. ($n = 4299$) указал на увеличение риска гиперурикемии при различных дозах ФП [19]. Согласно предварительному отчёту японского обсервационного исследования биохимические изменения печени составили 15,52% всех побочных эффектов ФП⁹. Исследование Y. Kitagai и соавт. с 56 добровольцами не выявило влияния ФП на интервал QT [20]. Предклинические исследования указывают на тератогенность и эмбриотоксичность ФП у животных, делая его непригодным для беременных женщин, а также на воздействие на морфогенез сперматозоидов¹⁰.

Исследование реальной клинической практики, проведённое в Нижнем Новгороде, показало, что применение ФП снижало вероятность госпитализации и смерти амбулаторных пациентов с COVID-19. В базу данных, на основании которой был проведён анализ, было включено 2479 амбулаторных пациентов, обратившихся с симптоматикой острых респираторных вирусных инфекций. У всех пациентов был подтверждён SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции. Средний возраст пациентов составил $52,6 \pm 14,7$ года. Часть пациентов получали ФП ($n = 150$), остальные пациенты не получали противовирусную терапию ($n = 2329$). В исследовании оценивали исходы заболевания: госпитализацию и смерть. На основании КСГ рассчитывали прямые затраты на 100 пациентов (в тыс. руб.). При оценке

расходов не учитывали тяжесть стационарного течения заболевания.

По результатам исследования было показано, что применение ФП снижало вероятность госпитализации и смерти амбулаторных пациентов с COVID-19. Среди пациентов, получавших ФП, только 19 (12,7%) пациентов были госпитализированы по сравнению с 378 (16,2%) пациентами без противовирусной терапии; $p < 0,001$. Так, применение ФП в 1,3 раза снижало вероятность госпитализации. В группе принимавших ФП не было умерших, в отличие от пациентов, которые не получали противовирусной терапии. Применение ФП позволило снизить прямые затраты на 100 пациентов на 14%, или 300 ± 27 тыс. руб. ($p < 0,05$). Снижение затрат наблюдалось из-за уменьшения вероятности госпитализации.

Учитывая данные Л. А. Балыковой и соавт., раннее (в течение первых 5 дней от появления симптоматики) назначение ФП на амбулаторном этапе позволяет статистически значимо снизить частоту госпитализации — в 1,9 раза (из 120 человек, получавших ФП, было госпитализировано 29 человек, в то время как в группе без использования ФП из 98 человек было госпитализировано 45 человек). Сопоставляя данное наблюдение с представленными выше расчётами, ожидаемое уменьшение случаев госпитализации только в Московской области в указанный период составило бы 10 345 случаев, что, учитывая длительность госпитализации в 16,77 дня, позволило сэкономить в бюджете более 1,49 млрд руб. ($10\,345 \text{ случаев} \times 16,77 \text{ дней} \times 8591,8 \text{ руб.}$) [17].

Также установили, что в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) летальные исходы регистрировали в 2 раза чаще у пациентов, не получавших ФП. На основании статистически-прогностических данных можно предположить, что применение ФП в ОРИТ может снижать летальность до 50%. Среди пациентов, переведённых из ОРИТ в отделение на долечивание, получавших ФП было на 10% больше, чем среди пациентов, которые получали стандартную терапию. Авторы отметили важность снижения нагрузки на государственную систему социального обеспечения вследствие уменьшения числа дней нетрудоспособности у пациентов, получавших ФП в раннем периоде болезни, по сравнению с пациентами, не получающими такую терапию (на 2,6 дня при амбулаторном лечении и на 8,8 дня в условиях стационара [11]).

Заключение

Проведённый нами обзор литературы продемонстрировал эффективность и безопасность применения ФП в терапии COVID-19 у взрослых, подтверждённую результатами систематических обзоров и метаанализов клинических исследований. В ходе неинтервенционного исследования, проведённого в Российском университете медицины, также было показано, что ФП позволяет сократить сроки госпитализации на 1,94 сут.

Метаанализы, посвящённые изучению применения ФП у взрослых пациентов при COVID-19, сви-

⁹ Там же.

¹⁰ PMDA. Report on the Deliberation Results. URL: <https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf>

детельствуют о его высокой эффективности и безопасности, включая случаи его применения в ОРИТ и у коморбидных пациентов. По данным реальной клинической практики использования ФП при COVID-19 была доказана фармакоэкономическая выгода в отношении как экономии бюджетных средств, так и позитивного влияния на снижение нагрузки на систему здравоохранения и улучшения основных медицинских статистических показателей, включая утяжеление состояния и летальные исходы.

По данным Л. А. Балыковой и соавт., использование ФП у пациентов с COVID-19 (Республика Мордовия, 2021–2022 гг.) позволяет снижать частоту перевода в ОРИТ на 10%, а прогнозируемое снижение летальности приближается к 50%. На фоне приёма ФП в условиях Республики Мордовия зарегистрировали снижение случаев госпитализации в круглосуточный инфекционный стационар с 49,3 до 36,2% (за период с 1 октября по 1 ноября 2021 г.), что позволяет снизить расходы здравоохранения более чем на 260 млн руб. [11].

Сокращение срока госпитализации на 2 дня у пациентов с COVID-19, получавших ФП, приводит к сокращению затрат на стационарное лечение 1 пациента в размере 16 643,69 руб. (по данным неинтервенционного исследования, проведённого в Российском университете медицины).

У пациентов, принимающих ФП в первые 5 сут после начала заболевания, регистрировали уменьшение частоты госпитализации в 1,9 раза, что на примере Московской области позволило бы сэкономить в течение 1 мес 1,498 млрд руб. бюджетных средств. Исследование реальной клинической практики с участием 2479 амбулаторных пациентов в Нижнем Новгороде показало, что применение ФП снижало вероятность госпитализации и смерти амбулаторных пациентов с COVID-19 в 1,3 раза по сравнению с группой без противовирусной терапии, что позволяет снизить на 14% прямые затраты на 100 пациентов ($p < 0,05$) или 300 ± 27 тыс. руб.

На основании приведённых данных очевидна экономическая целесообразность применения ФП в комплексном лечении COVID-19 у взрослых пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). 17-е изд., М., 2022. 260 с.
2. Furuta Y., Komeno T., Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase // *Proc. Jpn Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* 2017. Vol. 93, N 7. P. 449–463. DOI: 10.2183/pjab.93.027
3. Shrestha D. B., Budhathoki P., Khadka S. et al. Favipiravir versus other antiviral or standard of care for COVID-19 treatment: a rapid systematic review and meta-analysis // *Virology*. 2020. Vol. 17, N 1. P. 141. DOI: 10.1186/s12985-020-01412-z
4. Prakash A., Singh H., Kaur H. et al. Systematic review and meta-analysis of effectiveness and safety of favipiravir in the management of novel coronavirus (COVID-19) patients // *Indian J. Pharmacol.* 2020. Vol. 52, N 5. P. 414–421. DOI: 10.4103/ijp.ijp_998_20
5. Manabe T., Kambayashi D., Akatsu H., Kudo K. Favipiravir for the treatment of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *BMC Infect. Dis.* 2021. Vol. 21, N 1. P. 489. DOI: 10.1186/s12879-021-06164-x

6. Hassanipour S., Arab-Zozani M., Amani B. et al. The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical trials // *Sci. Rep.* 2021. Vol. 11, N 1. P. 11022. DOI: 10.1038/s41598-021-90551-6
7. Özlüsen B., Kozan Ş., Akcan R. E. et al. Effectiveness of favipiravir in COVID-19: a live systematic review // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2021. Vol. 40, N 12. P. 2575–2583. DOI: 10.1007/s10096-021-04307-1
8. Qomara W. F., Primanissa D. N., Amalia S. H. et al. Effectiveness of Remdesivir, Lopinavir/Ritonavir, and Favipiravir for COVID-19 treatment: a systematic review // *Int. J. Gen. Med.* 2021. Vol. 14. P. 8557–8571. DOI: 10.2147/IJGM.S332458
9. Gil Martínez V., Avedillo Salas A., Santander Ballestín S. Antiviral therapeutic approaches for SARS-CoV-2 infection: a systematic review // *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021. Vol. 14, N 8. P. 736. DOI: 10.3390/ph14080736
10. Udawadia Z. F., Singh P., Barkate H. et al. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: a randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial // *Int. J. Infect. Dis.* 2021. Vol. 103. P. 62–71. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.11.142
11. Балыкова Л. А., Радаева О. А., Заславская К. Я. и др. Изучение клинико-патогенетических эффектов противовирусного препарата на основе фавипиравира у коморбидных пациентов с COVID-19 на амбулаторном этапе лечения // *Фармация и фармакология*. 2021. Т. 9, № 6. С. 454–464. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-6-454-464
12. Chen C., Zhang Y., Huang J. et al. Favipiravir versus Arbidol for clinical recovery rate in moderate and severe adult COVID-19 patients: a prospective, multicenter, open-label, randomized controlled trial // *Front Pharmacol.* 2021. Vol. 12. P. 683296. DOI: 10.3389/fphar.2021.683296
13. Doi Y., Hibino M., Hase R. et al. A prospective, randomized, open-label trial of early versus late favipiravir therapy in hospitalized patients with COVID-19 // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2020. Vol. 64, N 12. P. e01897–e01920. DOI: 10.1128/AAC.01897-20
14. Agrawal U., Raju R., Udawadia Z. F. Favipiravir: a new and emerging antiviral option in COVID-14 // *Med. J. Armed Forces India.* 2020. Vol. 76, N 4. P. 370–376. DOI: 10.1016/j.mjafi.2020.08.004
15. Ivashchenko A. A., Dmitriev K. A., Vostokova N. V. et al. Avifavir for treatment of patients with moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): interim results of a phase II/III multicenter randomized clinical trial // *Clin. Infect. Dis.* 2021. Vol. 73, N 3. P. 531–534. DOI: 10.1093/cid/ciaa1176
16. Балыкова Л. А., Говоров А. В., Васильев А. О. и др. Особенности коронавирусной инфекции COVID-19 и возможности раннего начала этиотропной терапии. Результаты клинического применения фавипиравира // *Инфекционные болезни*. 2020. Т. 18, № 3. С. 30–40. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-30-40
17. Балыкова Л. А., Павелкина В. Ф., Шмырева Н. В. и др. Сравнительная эффективность и безопасность различных схем этиотропной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) // *Фармация и фармакология* 2020. Т. 8, № 3. С. 150–159. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-3-150-159
18. Руженцова Т. А., Чухляев П. В., Хавкина Д. А. и др. Возможности этиотропной терапии коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у амбулаторных пациентов // *Медицинский оппонент* 2020. № 1. С. 48–58.
19. Pilkington V., Pepperrell T., Hill A. A review of the safety of favipiravir — a potential treatment in the COVID-19 pandemic? // *J. Virus Erad.* 2020. Vol. 6, N 2. P. 45–51. DOI: 10.1016/S2055-6640(20)30016-9
20. Kumagai Y., Murakawa Y., Hasunuma T. et al. Lack of effect of favipiravir, a novel antiviral agent, on QT interval in healthy Japanese adults // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2015. Vol. 53, N 10. P. 866–874. DOI: 10.5414/CP202388
21. Shiraki K., Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections // *Pharmacol. Ther.* 2020. Vol. 209. P. 107512. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107512

REFERENCES

1. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) 17th ed., Moscow, 2022. 260 p. (In Russ.)
2. 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
3. Shrestha D. B., Budhathoki P., Khadka S. et al. Favipiravir versus other antiviral or standard of care for COVID-19 treatment: a rap-

- id systematic review and meta-analysis. *Virology*. 2020;17(1):141. DOI: 10.1186/s12985-020-01412-z
4. Prakash A., Singh H., Kaur H. et al. Systematic review and meta-analysis of effectiveness and safety of favipiravir in the management of novel coronavirus (COVID-19) patients. *Indian J. Pharmacol.* 2020;52(5):414–421. DOI: 10.4103/ijp.ijp_998_20
 5. Manabe T., Kambayashi D., Akatsu H., Kudo K. Favipiravir for the treatment of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* 2021;21(1):489. DOI: 10.1186/s12879-021-06164-x
 6. Hassanipour S., Arab-Zozani M., Amani B. et al. The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Sci. Rep.* 2021;11(1):11022. DOI: 10.1038/s41598-021-90551-6
 7. Özlüsen B., Kozan Ş., Akcan R. E. et al. Effectiveness of favipiravir in COVID-19: a live systematic review. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2021;40(12):2575–2583. DOI: 10.1007/s10096-021-04307-1
 8. Qomara W. F., Primanissa D. N., Amalia S. H. et al. Effectiveness of Remdesivir, Lopinavir/Ritonavir, and Favipiravir for COVID-19 treatment: a systematic review. *Int. J. Gen. Med.* 2021;14:8557–8571. DOI: 10.2147/IJGM.S332458
 9. Gil Martínez V., Avedillo Salas A., Santander Ballestín S. Antiviral therapeutic approaches for SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021. Vol.14(8):736. DOI: 10.3390/ph14080736
 10. Udawadia Z. F., Singh P., Barkate H. et al. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: a randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. *Int. J. Infect. Dis.* 2021;103:62–71. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.11.142
 11. Balykova L. A., Radaeva O. A., Zaslavskaya K. Y. et al. Study of clinical and pathogenetic effects of anti-viral drug based on favipiravir in comorbid patients with COVID-19 at the outpatient stage of treatment. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(6):454–464. (In Russ.) DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-6-454-464
 12. Chen C., Zhang Y., Huang J. et al. Favipiravir versus Arbidol for clinical recovery rate in moderate and severe adult COVID-19 patients: a prospective, multicenter, open-label, randomized controlled clinical trial. *Front Pharmacol.* 2021;12:683296. DOI: 10.3389/fphar.2021.683296
 13. Doi Y., Hibino M., Hase R. et al. A prospective, randomized, open-label trial of early versus late favipiravir therapy in hospitalized patients with COVID-19. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2020;64(12):e01897–e01920. DOI: 10.1128/AAC.01897-20
 14. Agrawal U., Raju R., Udawadia Z. F. Favipiravir: a new and emerging antiviral option in COVID-19. *Med. J. Armed Forces India.* 2020;76(4):370–376. DOI: 10.1016/j.mjafi.2020.08.004
 15. Ivashchenko A. A., Dmitriev K. A., Vostokova N. V. et al. Avifavir for treatment of patients with moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): interim results of a phase II/III multicenter randomized clinical trial. *Clin. Infect. Dis.* 2021;73(3):531–534. DOI: 10.1093/cid/cia1176
 16. Balykova L. A., Govorov A. V., Vasilyev A. O. et al. Characteristics of COVID-19 and possibilities of early causal therapy. Results of favipiravir use in clinical practice. *Infectious diseases*. 2020;18(3):30–40. (In Russ.) DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-30-40
 17. Balykova L. A., Pavelkina V. F., Shmyreva N. V. et al. Efficacy and safety of some etiotropic therapeutic schemes for treating patients with novel coronavirus infection (COVID-19). *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(3):150–159. (In Russ.) DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-3-150-159
 18. Ruzhentsova T. A., Chukhlaev P. V., Khavkina D. A. et al. Potential for etiotropic therapy of SARSCoV-2-induced coronavirus disease in outpatients. *Medical Opponent*. 2020;1(9):48–58. (In Russ.)
 19. Pilkington V., Pepperrell T., Hill A. A review of the safety of favipiravir — a potential treatment in the COVID-19 pandemic? *J. Virus Erad.* 2020;6(2):45–51. DOI: 10.1016/S2055-6640(20)30016-9
 20. Kumagai Y., Murakawa Y., Hasunuma T. et al. Lack of effect of favipiravir, a novel antiviral agent, on QT interval in healthy Japanese adults. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2015;53(10):866–874. DOI: 10.5414/CP202388
 21. Shiraki K., Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol. Ther.* 2020;209:107512. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107512

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Крысанов И. С. — концепция исследования; Гуревич К. Г. — научное консультирование; Матвеева Н. В., Матвеев А. В. — набор пациентов; Крысанова В. С. — построение модели; Заславская К. Я. — экспертная оценка параметров модели; Куркин Д. В. — статистический анализ; Ермакова В. Ю. — проведение литературного поиска; Балькова Л. А. — ведение базы данных пациентов; Белый П. А., Земсков Д. Н. — написание текста статьи, Макарова Е. В. — редактирование статьи.

Соответствие принципам этики. Исследование проведено в соответствии с Международным кодексом медицинской этики и этическими принципами, установленными Хельсинкской декларацией в отношении проведения и отчетности исследований с участием людей. Получено информированное добровольное согласие пациентов на обработку персональных данных и их использование с научной и образовательной целями, в том числе на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors. All the authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors criteria for authorship. The most significant contributions were as follows: Krysanov I. S. — research concept; Gurevich K. G. — scientific consulting; Matveev N. V., Matveev A. V. — patient recruitment; Krysanova V. S. — model construction; Zaslavskaya K. Ya. — maintaining a patient database; Kurkin D. V. — statistical analysis; Ermakova V. Yu. — performing literature research; Balykova L. A. — expert assessment of the model parameters; Bely P. A., Zemskov D. N. — writing the text of the article, Makarova E. V. — article editing.

Ethics approval. The study was performed in accordance with the WMA International Code of Medical Ethics and ethical guidelines established by the Declaration of Helsinki in the conduct and reporting of human trials.

Informed consent. The patients gave informed consent for the processing of their protected personal and health information, as well as for its use and anonymised publication for scientific and educational purposes

The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 07.11.2023; одобрена после рецензирования 01.12.2023; принята к публикации 07.05.2024.

The article was submitted 07.11.2023; approved after reviewing 01.12.2023; accepted for publication 07.05.2024.