

ARTIKEL PENELITIAN

**PERBANDINGAN ANTARA PEMBERIAN REMDESIVIR DAN FAVIPIRAVIR  
TERHADAP LAMA RAWAT INAP PASIEN COVID-19  
(COMPARISON BETWEEN THE ADMINISTRATION OF REMDESIVIR AND  
FAVIPIRAVIR ON THE LENGTH OF STAY OF COVID-19 PATIENTS)**

**Alliza Herindar<sup>1</sup>, Hany Yusmaini<sup>2</sup>, Cut Fauziah<sup>3</sup>, Boenga Nurcita<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional  
“Veteran” Jakarta, Jakarta Selatan, DKI Jakarta, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional  
“Veteran” Jakarta, Jakarta Selatan, DKI Jakarta, Indonesia

<sup>3</sup>Departemen Biologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional “Veteran”  
Jakarta, Jakarta Selatan, DKI Jakarta, Indonesia

<sup>4</sup>Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional “Veteran”  
Jakarta, Jakarta Selatan, DKI Jakarta, Indonesia

Email korespondensi: allizaherindar@upnvj.ac.id

**ABSTRAK**

*Coronavirus disease 2019* (COVID-19) merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat global yang diperkirakan memiliki progresivitas penyakit parah dan memerlukan rawat inap. Terapi farmakologik berupa antivirus yang dianjurkan dalam buku panduan tatalaksana COVID-19 di Indonesia adalah remdesivir dan favipiravir. Tujuan terapi farmakologik adalah untuk memperbaiki klinis pasien yang dirawat inap yang keberhasilannya dapat diukur melalui durasi atau lama rawat inap. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui bagaimana perbandingan antara pemberian terapi remdesivir dan favipiravir terhadap lama rawat inap pasien COVID-19. Desain penelitian adalah *cross-sectional* dengan sampel 42 rekam medis pasien didiagnosis COVID-19 yang dirawat inap selama periode Mei sampai dengan November 2021. Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara pemberian remdesivir dan favipiravir terhadap lama rawat inap pasien COVID-19 ( $p < 0,05$ ). Rerata lama hari rawat inap pasien COVID yang menerima terapi favipiravir lebih singkat yaitu  $7,33 \pm 1,983$  (*mean*  $\pm$  SD) dibandingkan remdesivir yaitu  $9,29 \pm 1,927$  (*mean*  $\pm$  SD). Kesimpulan dari penelitian ini adalah favipiravir lebih efektif dibandingkan remdesivir dalam mengurangi lama rawat inap pasien COVID-19 yang sesuai dengan kriteria pada penelitian ini.

**Kata kunci:** COVID-19, favipiravir, lama rawat inap, remdesivir

## **ABSTRACT**

*Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a global public health problem that is estimated to have a severe disease progression and requires hospitalization. Pharmacological therapy, remdesivir, and favipiravir are antiviral drugs recommended in the guidelines for managing COVID-19 in Indonesia. Pharmacological therapy aims to improve the clinical inpatients whose success can be measured by the duration of hospitalization. The purpose of this study was to compare the administration of remdesivir and favipiravir on the length of stay of COVID-19 patients. The study used a cross-sectional design with a sample of 42 medical records of confirmed COVID-19 patients from May 2021 to November. The results indicated a significant difference between the administration of remdesivir and favipiravir on the length of stay of COVID-19 patients ( $p < 0.05$ ). The average length of stay of COVID-19 patients who received favipiravir was shorter, which was  $7.33 \pm 1.983$  (mean  $\pm$  SD) compared to remdesivir,  $9.29 \pm 1.927$  (mean  $\pm$  SD). Based on the result, Favipiravir is more effective than remdesivir in decreasing the length of stay of COVID-19 patients for patients who fit the criteria of this study.*

*Keywords: COVID-19, favipiravir, length of stay, remdesivir*

## **PENDAHULUAN**

*Coronavirus disease 2019 (COVID-19) adalah salah satu masalah kesehatan masyarakat global yang bermula di kota Wuhan di Provinsi Hubei, Tiongkok pada bulan Desember 2019 dan diakibatkan oleh infeksi Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2).<sup>1</sup> COVID-19 dapat ditularkan dari manusia kepada manusia yang lain melalui inhalasi droplet.<sup>2</sup> Diperkirakan pasien yang didiagnosis COVID-19 akan memiliki progresifitas penyakit parah dan memerlukan rawat inap, sekitar 25% diantaranya membutuhkan perawatan di ruang Intensive Care Unit (ICU) dengan lama rawat inap pasien mulai dari awal gejala sampai masuk ICU diperkirakan 9,5 hari.<sup>3</sup> Pada tanggal 08 Juli 2022, total di dunia terdapat 551.226.298 kasus positif COVID-19 dan lebih dari 6 juta kasus kematian. Menurut data COVID-19 di Indonesia, sudah terdapat 6.106.024*

*kasus positif dengan jumlah kasus sembuh lebih dari 5 juta orang dan jumlah kasus kematian sebanyak 156.781 orang.<sup>4</sup>*

*Terapi farmakologi untuk COVID-19 yang sesuai etiologinya adalah pemberian antivirus. Golongan antivirus yang direkomendasikan pada pasien COVID-19 diantaranya lopinavir, ritonavir, chloroquine, hydroxychloroquine, favipiravir dan remdesivir.<sup>1</sup> Obat antivirus yang dianjurkan dalam buku panduan tatalaksana COVID-19 di Indonesia adalah favipiravir dan remdesivir.<sup>5</sup> Remdesivir bertindak sebagai inhibitor RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) dengan menargetkan proses replikasi pada genom virus.<sup>6</sup> Pada Januari 2020 di Amerika Serikat, pasien COVID-19 pertama berhasil sembuh sesudah diberikan obat remdesivir untuk kondisi pneumonia pasien pada hari ke 7 rawat inap.<sup>7</sup> Favipiravir adalah analog*

basa purin yang diubah menjadi favipiravir ribofuranosyl-5B-triphosphate (favipiravir-RTP) aktif melalui fosforibosilasi intraseluler.<sup>8</sup> Keberhasilan favipiravir pada pasien terinfeksi SARS-CoV-2 pertama kali dilaporkan dikatakan bahwa favipiravir secara signifikan memperbaiki temuan klinis pada gambaran radiologik pasien dibandingkan dengan lopinavir/ritonavir.<sup>9</sup>

Terapi farmakologik bertujuan untuk memperbaiki klinis pasien rawat inap yang keberhasilannya dapat diukur dengan durasi rawat inap.<sup>10</sup> Selain terapi farmakologik, terdapat faktor-faktor yang berhubungan dengan durasi rawat inap seperti karakteristik klinis termasuk usia pasien dan derajat keparahan penyakit COVID-19. Derajat keparahan penyakit COVID-19 dapat ditentukan salah satunya melalui saturasi oksigen pasien.<sup>11</sup> Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan antara pemberian remdesivir dan favipiravir terhadap lama rawat inap pasien COVID-19 di RSUD R Syamsudin SH Sukabumi.

#### **BAHAN DAN METODE**

Desain penelitian ini merupakan analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Penelitian dilakukan di RSUD R Syamsudin SH Sukabumi pada November-Desember 2022. Penelitian ini telah dinyatakan laik etik oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD R Syamsudin

SH dengan nomor 445/1567/Diklit-RSU/2022. Pengambilan data dilakukan secara *purposive sampling* menggunakan instrumen penelitian berupa rekam medis pasien COVID-19 yang dirawat inap selama periode Mei-November tahun 2021. Kriteria inklusi meliputi terdapat data rekam medik pemberian obat remdesivir atau favipiravir, terdapat tanggal mulai rawat inap sampai dipulangkan dalam keadaan sembuh, derajat keparahan COVID-19 kategori berat ( $SpO_2 \leq 93\%$ ), usia dewasa 25-61 tahun.<sup>12</sup> Kriteria eksklusi meliputi pasien COVID-19 yang disertai komorbid, diberi antivirus kombinasi di rawat inap namun meninggal serta data status pasien tidak lengkap, hilang dan tidak terbaca jelas.

Variabel bebas pada penelitian ini adalah antivirus remdesivir dan favipiravir. Variabel terikat pada penelitian ini adalah Lama Rawat Inap Pasien COVID-19. Analisis univariat dilakukan untuk menganalisis pemberian remdesivir atau favipiravir yang didasarkan pada karakteristik klinis pasien COVID-19 meliputi usia dan jenis kelamin. Analisis bivariat menggunakan Uji T tidak berpasangan dilakukan untuk mendapati hubungan antara variabel dependen dan variabel independen secara komparatif.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1 Karakteristik subjek penelitian

	Karakteristik	Jumlah (n)	Persentase (%)
1.	Usia	Mean (Minimum – Maksimum) 45 (28–59) tahun	
2.	Jenis Kelamin		
	Laki-laki	15	35,7
	Perempuan	27	64,3
Total		42	100%

Berdasarkan Tabel 1, didapatkan data subjek penelitian memiliki usia antara 28 hingga 59 tahun dengan rerata berusia 45 tahun. Diketahui usia berkaitan dengan meningkatnya risiko terkena COVID-19.<sup>13</sup> Selama penuaan, sistem kekebalan dapat mengalami perubahan salah satunya adalah penyusutan berangsur dalam fungsi kekebalan yang disebut *immunosenescence*, yang dapat mencegah pengenalan patogen, pensinyalan, peringatan, dan pembersihan. Supaya sistem kekebalan dapat secara efektif menekan kemudian menghilangkan SARS-CoV-2, ia harus memenuhi empat tugas utama: (1) pengenalan, (2) peringatan, (3) penghancuran dan (4) pembersihan. Sedangkan masing-masing mekanisme ini diketahui disfungsi dan semakin heterogen pada orang tua.<sup>13</sup> Berdasarkan data jenis kelamin sebagian besar subjek pada penelitian berjenis kelamin perempuan

yaitu sebanyak 27 orang (64,2%). Hal tersebut dapat diakibatkan karena laki-laki dan perempuan memiliki perbedaan fisiologis dengan adanya hormon perempuan (estrogen dan progesteron) yang dikaitkan dengan kekebalan yang lebih baik.<sup>14</sup> Estrogen berkontribusi pada vasodilatasi dan penghambatan replikasi virus dengan menstimulasi katalisis nitrat oksida (NO) dari L-arginin. Estrogen mengaktifkan reseptor estrogen, yang membantu memulai transkripsi gen eNOS dengan mengikat elemen respons estrogen dalam promotor gen, sehingga berkontribusi pada pembentukan NO. Dampak estrogen pada NO dapat memberikan lapisan pertahanan tambahan terhadap COVID-19. Selain itu, kadar testosteron menurun seiring bertambahnya usia, dan defisiensi hormon meningkatkan regulasi sitokin inflamasi, misalnya TNF- $\alpha$ , IL1 $\beta$ , dan IL2.<sup>15</sup>

**Tabel 2** Gambaran pemberian Remdesivir pada pasien rawat inap COVID-19

	<b>Karakteristik</b>	<b>Jumlah (n)</b>	<b>Persentase (%)</b>
1.	<b>Usia</b>	<i>Mean</i> (Minimum – Maksimum) 44 (29–59) tahun	
2.	<b>Jenis Kelamin</b>		
	Laki-laki	10	47,6
	Perempuan	11	52,4
<b>Total</b>		<b>21</b>	<b>100%</b>

Berdasarkan Tabel 2, diketahui bahwa subjek penelitian yang menerima terapi remdesivir memiliki usia antara 29 hingga 59 tahun dengan rerata berusia 45 tahun. Berdasarkan data jenis kelamin

sebagian besar subjek penelitian yang menerima terapi remdesivir memiliki jenis kelamin yaitu perempuan sebanyak 11 orang (52,4%).

**Tabel 3** Gambaran pemberian Favipiravir pada pasien rawat inap COVID-19

	<b>Karakteristik</b>	<b>Jumlah (n)</b>	<b>Persentase (%)</b>
1.	<b>Usia</b>	<i>Mean</i> (Minimum – Maksimum) 46 (28–59) tahun	
2.	<b>Jenis Kelamin</b>		
	Laki-laki	5	23,9
	Perempuan	16	76,1
<b>Total</b>		<b>21</b>	<b>100%</b>

Berdasarkan Tabel 3, menunjukkan bahwa subjek penelitian yang menerima terapi favipiravir memiliki usia antara 28 hingga 59 tahun dengan rerata berusia 46 tahun. Berdasarkan data jenis kelamin

sebagian besar subjek penelitian yang menerima terapi favipiravir berjenis kelamin perempuan yaitu sebanyak 16 orang (76,1%).

**Tabel 4** Gambaran pemberian Remdesivir dan Favipiravir berdasarkan lama rawat inap pasien COVID-19

	<b>Kelompok</b>	<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>Standar Deviasi</b>	<b>Standar Error Mean</b>
<b>Lama Rawat Inap</b>	Remdesivir	21	9,29	1,927	,421
	Favipiravir	21	7,33	1,983	,433

Diketahui dari Tabel 4, bahwasanya rerata dari lama rawat inap pasien COVID-19 di RSUD R Syamsudin SH Sukabumi yang menerima terapi favipiravir lebih singkat yaitu 7,33 hari dibandingkan pasien yang menerima remdesivir yaitu 9,29 hari. Hal ini sejalan dengan penelitian yang menyatakan pasien yang diberikan terapi favipiravir mempunyai lama rawat inap rerata 7,5 hari.<sup>16</sup> Hal ini dapat terjadi karena dibandingkan remdesivir, favipiravir memiliki tiga mekanisme kerja yaitu penghambatan langsung SARS-CoV-2-

RdRp oleh favipiravir ribose triphosphate (FVP-RTP), pemutusan rantai dini sintesis RNA virus dan penggabungan FVP-RTP ke dalam molekul virus yang menyebabkan mutasi genetik.<sup>17</sup>

Analisis untuk uji hipotesis Perbandingan Antara Pemberian Remdesivir dan Favipiravir Terhadap Lama Rawat Inap penelitian ini mempergunakan analisis perbandingan uji T tidak berpasangan. Dari hasil uji tersebut diperoleh hasil analisis yang dapat ditinjau pada tabel 5.

**Tabel 5** Perbandingan pemberian Remdesivir dan Favipiravir terhadap lama rawat inap pasien COVID-19

	Uji Homogenitas (Levene's Test)		Nilai P
Lama Rawat Inap	F	Sig.	
	,351	,557	,002

Berdasarkan Tabel 5, diketahui bahwa untuk variabel lama rawat inap nilai F hitung *levene's test* sebesar 0,351 dengan probabilitas adalah 0,557 karena probabilitas  $> 0,05$  berarti variabel lama rawat inap mempunyai varian yang sama, oleh karena itu didapatkan analisis uji T tidak berpasangan probabilitasnya adalah 0,002. Nilai P tersebut dianggap bermakna karena nilai P kurang dari 0,05. Berdasarkan hasil tersebut didapati ada perbedaan yang signifikan antara pemberian remdesivir dan favipiravir

terhadap lama rawat inap pasien COVID-19 di RSUD R Syamsudin SH Sukabumi. Meskipun keduanya merupakan molekul prodrug dengan golongan yang sama, namun perbedaan mekanisme farmakologik dan farmakokinetik telah diidentifikasi.<sup>17</sup>

Remdesivir bertindak sebagai RNA-dependent RNA polymerase inhibitor (RdRp) dengan proses replikasi genom virus sebagai target.<sup>6</sup> Saat memasuki sel target, remdesivir monophosphate dengan cepat diubah menjadi bentuk trifosfat aktifnya. Pada virus RNA, remdesivir

triphosphate yang aktif secara metabolik bertindak sebagai substrat untuk replikasi virus dan bersaing dengan adenosine-triphosphate (ATP) endogen dan menyebabkan penghentian sintesis dengan menginduksi penghentian rantai yang tertunda.<sup>18</sup> Hasil uji solidaritas dari WHO yang menyatakan bahwa remdesivir minim atau tidak berpengaruh pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit, berdasarkan dengan angka kematian secara keseluruhan.<sup>19</sup> Hasil tersebut sejalan dengan penelitian ini sesuai dengan tabel 4, menunjukkan bahwa pasien yang menerima remdesivir memiliki durasi rawat inap yang lebih panjang daripada favipiravir.

Favipiravir adalah antivirus yang secara biokimia diubah menjadi FVP ribose monophosphate (FVP-RMP), dan setelah fosforilasi diubah menjadi FVP ribose triphosphate (FVP-RTP). FVP-RTP mengikat kompleks SARS-CoV-2-RdRp dan berintegrasi ke dalam rantai RNA virus, menyebabkan kemungkinan efek mutagenik pada genom virus, karena beberapa transisi basa purin dan pirimidin. Terdapat tiga mekanisme molekuler untuk aksi antivirus favipiravir yang telah diketahui: penghambatan langsung SARS-CoV-2-RdRp oleh FVP-RTP, pemutusan rantai dini sintesis RNA virus dan penggabungan FVP-RTP ke dalam molekul virus yang menyebabkan mutasi genetik.<sup>17</sup> Profil farmakokinetik favipiravir

bergantung pada waktu dan dosis, serta memungkinkan pemberian molekul antivirus secara oral (bioavailabilitas 94%, pengikatan protein 54%, dan volume distribusi 10–20 L). C<sub>max</sub> tercapai setelah 2 jam dan setelah dosis tunggal. Selain itu, setelah pemberian berkali-kali, T<sub>max</sub> dan t<sub>1/2</sub> (waktu paruh) meningkat. Metabolit FVP memiliki t<sub>1/2</sub> pendek (2,5–5 jam), menghasilkan pembersihan ginjal yang cepat. Dua enzim terlibat dalam proses pembersihan, yaitu aldehida oksidase dan xanthine oksidase.<sup>17</sup>

Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian dengan hasil bahwa kondisi klinis terapi kelompok favipiravir lebih baik daripada kelompok terapi non-favipiravir dan dikatakan bahwa favipiravir secara signifikan memperbaiki temuan klinis pada gambaran radiologi pasien.<sup>9,14</sup> Pada penelitian tersebut didapatkan bahwa setelah analisis stratifikasi, pemberian favipiravir pada kasus derajat berat menunjukkan perbaikan kondisi klinis yang signifikan dibandingkan dengan non-favipiravir dikarenakan semakin parah derajat COVID-19, semakin besar kemungkinan terjadinya peningkatan reaksi inflamasi. Hal ini mungkin terjadi karena favipiravir dapat mengontrol mediator inflamasi.<sup>14,20</sup>

Favipiravir secara efisien dimasukkan ke dalam untai RNA yang baru terbentuk dan penggabungan tunggal

sebagian molekulnya mencegah perpanjangan lebih lanjut dari untai RNA. Kemudian penggabungan berturut-turut favipiravir secara menyeluruh akan mencegah perpanjangan lebih lanjut dari untai RNA.<sup>21</sup> Dari studi klinis pada COVID-19, secara keseluruhan favipiravir telah menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam studi klinis di China, Rusia, dan Jepang, dan lebih banyak uji coba sedang berlangsung di beberapa negara, termasuk AS, Inggris, dan India.<sup>8</sup>

Temuan utama dari penelitian ini adalah bahwa favipiravir lebih unggul untuk pengobatan COVID-19, terutama untuk kasus derajat berat dengan kategori usia dewasa, ditinjau dari mekanisme kerja favipiravir yang memiliki tiga mekanisme molekuler yaitu penghambatan langsung SARS-CoV-2-RdRp oleh FVP-RTP, pemutusan rantai dini sintesis RNA virus dan penggabungan FVP-RTP ke dalam molekul virus yang menyebabkan mutasi genetik.<sup>17</sup>

Penelitian ini memberikan bukti untuk membantu dalam merumuskan pedoman pengobatan, khususnya pada populasi Indonesia, dengan harapan dapat mengurangi masalah kesehatan masyarakat. Dari segi harga berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan nomor HK.01.07/MENKES/4826/2021 tentang harga eceran tertinggi obat saat masa pandemic COVID-19 di Indonesia,

remdesivir merupakan antivirus termahal dengan harga Rp 510.000 per vial sedangkan untuk favipiravir Rp 22.500/tablet. Diperlukan analisis efektifitas biaya secara lanjut namun ditinjau dari hasil penelitian, penggunaan favipiravir cenderung lebih unggul terutama dari efektifitas terapi maupun harga.

## **KESIMPULAN**

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan secara signifikan antara pemberian remdesivir dan favipiravir terhadap lama rawat inap pasien COVID-19. Rerata durasi rawat inap pasien COVID-19 yang menerima terapi favipiravir lebih singkat yaitu 7,33 hari dibandingkan pasien yang menerima remdesivir yaitu 9,29 hari.

## **KONFLIK KEPENTINGAN**

Penulis tidak mempunyai konflik kepentingan.

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

Penulis mengucapkan terima kasih kepada RSUD R Syamsudin SH Sukabumi dan petugas rekam medis RSUD R Syamsudin SH Sukabumi yang telah membantu terselenggaranya penelitian ini.

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, Lee S, Kim HS, Myoung J, *et al.* Current



- status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). Vol. 30, Journal of Microbiology and Biotechnology. Korean Society for Microbiology and Biotechnology; 2020. p. 313–24. <https://doi.org/10.4014/jmb.2003.03011>
2. Mudenda S, Witika BA, Sadiq MJ, Banda M, Mfunne RL, Daka V, *et al.* Self-medication and its consequences during & after the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: A Global Health Problem. *Eur J Environ Public Health*. 2020 Nov 30;5(1):em0066. <https://doi.org/10.29333/ejeph/9308>
  3. Yetmar ZA, Issa M, Munawar S, Burton MC, Pureza V, Sohail MR, *et al.* Inpatient care of patients with COVID-19: A guide for hospitalists. Vol. 133, *American Journal of Medicine*. Elsevier Inc.; 2020. p. 1019–24. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.03.041>
  4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Situasi terkini perkembangan COVID-19 [Internet]. Jakarta; 2022 Jul. Available from: <https://covid19.who.int/data>.
  5. Burhan E, Dwi Susanto A, Isbaniah F, Aman Nasution S, Ginanjar E, Wicaksono Pitoyo C, *et al.* Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi 4. 2020.
  6. Hachfi W, ben Lasfar N, Wissem Hachfi C. COVID-19: Main therapeutic options. Vol. 98, *LA TUNISIE MEDICALE*. 2020.
  7. Jean SS, Lee PI, Hsueh PR. Treatment options for COVID-19: The reality and challenges. Vol. 53, *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. Elsevier Ltd; 2020. p. 436–43. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.034>
  8. Joshi S, Parkar J, Ansari A, Vora A, Talwar D, Tiwaskar M, *et al.* Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. Vol. 102, *International Journal of Infectious Diseases*. Elsevier B.V.; 2021. p. 501–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.069>
  9. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, *et al.* Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering*. 2020 Oct 1;6(10):1192–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>

10. McFee RB. COVID-19: Therapeutics and interventions currently under consideration. Vol. 66, Disease-a-Month. Mosby Inc.; 2020. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.101058>
11. World Health Organization. Guideline therapeutics and COVID-19: living guideline [Internet]. 2022. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
12. Dyussenbayev A. Age periods of human life. Adv Soc Sci Res J. 2017 Mar 25;4(6). <https://doi.org/10.14738/assrj.46.2924>.
13. Amber L. Mueller, Maeve S. McNamara, David A. Sinclair. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? Aging. 2020;12(10). <https://doi.org/10.18632/aging.103344>.
14. Damayanti H, Sajinadiyasa IGK, Risni HW, Sauriasari R. The Effectiveness and safety of favipiravir in COVID-19 hospitalized patients at Tertiary Referral Hospital, Bali, Indonesia. Kesmas. 2021 Nov 1;16(4):289–97.
15. Taslem Mourosi J, Anwar S, Hosen MJ. The sex and gender dimensions of COVID-19: A narrative review of the potential underlying factors. Vol. 103, Infection, Genetics and Evolution. Elsevier B.V.; 2022. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2022.105338>
16. Çalik Başaran N, Uyaroglu OA, Tellı Dızman G, Özişik L, Şahin TK, Taş Z, *et al.* Outcome of noncritical COVID-19 patients with early hospitalization and early antiviral treatment outside the ICU. Turk J Med Sci. 2021;51(2):411–20. <https://doi.org/10.3906/sag-2006-173>
17. Negru PA, Radu AF, Vesa CM, Behl T, Abdel-Daim MM, Nechifor AC, *et al.* Therapeutic dilemmas in addressing SARS-CoV-2 infection: favipiravir versus remdesivir. Vol. 147, Biomedicine and Pharmacotherapy. Elsevier Masson s.r.l.; 2022. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112700>
18. Simonis A, Theobald SJ, Fätkenheuer G, Rybniker J, Malin JJ. A comparative analysis of remdesivir and other repurposed antivirals against SARS-CoV-2. EMBO Mol Med. 2021 Jan 11;13(1). <https://doi.org/10.15252/emmm.202013105>.
19. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for

- COVID-19 — Interim WHO solidarity trial results. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 Feb 11;384(6):497–511. Available from:  
<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2023184>
20. Yamamura H, Matsuura H, Nakagawa J, Fukuoka H, Domi H, Chujoh S. Effect of favipiravir and an anti-inflammatory strategy for COVID-19. *Vol. 24, Critical Care. BioMed Central*; 2020. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03137-5>
21. Łagocka R, Dziedziejko V, Kłos P, Pawlik A. Favipiravir in therapy of viral infections. *Vol. 10, Journal of Clinical Medicine. MDPI*; 2021. p. 1–16. <https://doi.org/10.3390/jcm10020273>