

Возможность и перспективы применения препарата фавипиравир у пациентов с COVID-19

Матвеев А. В.¹, Киселёв Ю. Ю.², Сычёв Д. А.¹

¹ — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

² — Университет Осло Метрополитен, Осло, Норвегия

Аннотация. Существуют экспериментальные и клинические данные касательно активности фавипиравира в отношении вируса SARS-CoV-2. Имеются сведения о значительной вариабельности фармакокинетики и соответственно с достижением необходимой подавляющей концентрации препарата. Доказательная база эффективности применения у пациентов с лёгким и среднетяжёлым течением COVID-19 ограничена открытыми рандомизированными клиническими исследованиями. Использование препарата, учитывая ограниченный опыт использования фавипиравира, требует особого внимания к безопасности его назначения (проведение теста на беременность, соблюдение контрацепции, контроль уровня мочевой кислоты, трансаминаз, ЭКГ). В настоящее время назначение препарата может быть рассмотрено лечащими врачами при преобладании предполагаемой пользы от его применения над возможными рисками в соответствии с одобренными инструкциями по медицинскому применению и временными методическими рекомендациями Минздрава России.

Ключевые слова: коронавирус; фавипиравир; COVID-19

Для цитирования:

Матвеев А.В., Киселёв Ю.Ю., Сычёв Д.А. Возможность и перспективы применения препарата фавипиравир у пациентов с COVID-19 // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №S4. — С.106-114. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-106-114

Current and future use of favipiravir in patients with COVID-19

Matveev AV¹, Kiselev YuYu², Sychev DA¹

¹ — Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

² — Oslo Metropolitan University, Oslo, Norway

Abstract. There are experimental and clinical data regarding the activity of favipiravir against the SARS-CoV-2 virus. There is evidence of significant variability in pharmacokinetics and associated achievement of the required inhibitory concentration of the drug. The evidence base for the effectiveness of use in patients with mild to moderate COVID-19 is limited to open-label randomized clinical trials. The use of the drug, given the limited experience of using favipiravir, requires special attention to the safety of its prescription (pregnancy test, contraception compliance, control of uric acid, transaminases, ECG). At present, the prescription of the drug can be considered by the attending physicians if the expected benefits of its use prevail over the possible risks in accordance with the approved instructions for medical use and the temporary guidelines of the Ministry of Health of Russia.

Keywords: coronavirus; favipiravir; COVID-19

For citations:

Matveev AV, Kiselev YuYu, Sychev DA. Current and future use of favipiravir in patients with COVID-19. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;S4:106-114. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-106-114

Введение

Лекарственный препарат фавипиравир (код АТХ: J05AX27) зарегистрирован в Российской Федерации 29 мая 2020 года по процедуре регистрации препаратов, предназначенных для применения в условиях чрезвычайных ситуаций, а с 17 сентября 2020 года использование препаратов фавипиравира разрешено в амбулаторной практике [1]. 3 июня 2020 года фавипиравир включён во Временные рекомендации Минздрава РФ по диагностике, профилактике и те-

рапии коронавирусной инфекции (COVID-19) в качестве средства этиотропной терапии [2].

Фавипиравир был синтезирован в начале XXI века для лечения и профилактики гриппа и является производным пиазинкарбоксамиды [3]. Впервые зарегистрирован в Японии в 2014 году, причём, ввиду отсутствия убедительных доказательств клинической эффективности при сезонном гриппе, регулятор запретил маркетинг препарата против сезонного гриппа и разрешил его применение исключительно для лечения атипичного (несезонного)

гриппа и только при неэффективности иной рекомендованной терапии. Предпосылкой к изучению эффективности фавипиравира в этих случаях послужили данные о его механизме действия. Являясь пролекарством, молекула препарата подвергается фосфорилированию и рибозилированию и образует активный метаболит ибифуранозил-5'-трифосфат фавипиравира (Т-705-РТР), который конкурирует с пуриновыми нуклеозидами (аденозином и гуанозином), встраивается в вирусную РНК и угнетает вирусный фермент РНК-зависимую РНК полимеразу (RdRp). Вследствие этого нарушается репликация РНК-содержащих вирусов (ареновирусов, буньявирусов, флавивирусов и др.) *in vitro* [4, 5].

Используется перорально. Фавипиравир не подвергается метаболизму с участием системы цитохрома Р450 и метаболизируется альдегид- и ксантиноксидазами. Препарат является ингибитором альдегидоксидазы и изофермента СУР2С8, требует осторожности при одновременном использовании с препаратами, имеющими те же пути метаболизма (см. ниже) [1, 6].

Вирусная РНК-полимераза обладает высокой чувствительностью к фавипиравиру, концентрация полумаксимального ингибирования (IC_{50}) в отношении RdRp гриппа составляет 0,022 мг/мл, в то время как IC_{50} в отношении ДНК-полимераз человека лежит в пределах концентраций выше 100 мг/мл [7].

Препарат за последние годы изучался как средство терапии гриппа и ряда других вирусных инфекций (лихорадки Эбола, Чикунгуньи, бешенства) [8], при этом убедительной клинической эффективности не продемонстрировал. В частности, при лихорадке Эбола не удалось показать эффективность фавипиравира в исследовании JIKI [8], и продемонстрирован статистически недостоверный тренд к повышению выживаемости в ретроспективном исследовании Kerber *с соавт.* [9]. Обращает на себя внимание небольшой процент опубликованных результатов зарегистрированных клинических исследований (КИ) фавипиравира при гриппе, при этом в опубликованных исследованиях его эффективность проявлялась сокращением длительности заболевания на 6—14 часов [10].

Учитывая знания о неспецифичном механизме противовирусного действия фавипиравира, было высказано предположение о наличии у него активности и в отношении SARS-CoV-2.

Возможность применения при COVID-19

Возможность использования фавипиравира для лечения COVID-19 была озвучена в феврале 2020 года представителями японского, южнокорейского и китайского регуляторных агентств [11]. Фавипиравир впервые был одобрен к использованию в качестве экспериментального анти-COVID-19 препарата

в Китае 18 февраля 2020 года [12], а в Российской Федерации — 29 мая 2020 г. [1].

Основанием для рассмотрения такой возможности послужили экспериментальные и клинические исследования, проведенные, главным образом, на территории Китая.

Так, в обзоре Национального университета Сингапура [12] указывается на достижение подавляющего эффекта фавипиравира в культуре клеток Vero E6, инфицированных COVID-19, в концентрации 61,88 $\mu\text{M}/\text{л}$, при этом, используемая в обзоре ссылка на обзор перспективных методов терапии новой коронавирусной инфекции [14], в свою очередь ссылается на работы по изучению эффективности фавипиравира при инфекции вирусом Эбола [15]. Экспериментальной работой, в которой сообщается об эффективности фавипиравира при COVID-19 является исследование Wang *с соавт.* [16]. В этом исследовании и были продемонстрированы упомянутые выше значения IC_{50} , а также полумаксимальной цитотоксической концентрации ($CC_{50} > 400 \mu\text{M}$) и индекса селективности ($SI > 6,46$). Эксперимент Chou *с соавт.*, показал, что угнетение репликации вируса SARS-CoV-2 в их лаборатории было получено при существенно более высоких концентрациях фавипиравира (более 100 μM), что, по мнению авторов, требует обязательного комбинирования этого соединения и других противовирусных средств [17].

Новые данные о механизме действия фавипиравира в отношении SARS-CoV-2 представлены в работе, представленной в сентябрьском номере Nature Communications. Исследователи также использовали культуру клеток Vero E6, зараженных вирусом, в которую вносили 500 мМ фавипиравира. Активность RdRp SARS-CoV-2 в несколько раз превосходит таковую у других вирусов и внесение фавипиравира в культуру приводит к встраиванию Т-705-РТР в РНК коронавируса и 12-кратному увеличению летальных мутаций и уменьшению количества цитозина в составе нуклеиновых кислот вируса. Это в свою очередь приводит к уменьшению количества вирусных РНК, вирусных частиц и уменьшению цитопатического эффекта [18].

В исследовании *in silico* с использованием методов теории функционала плотности, результаты которого опубликованы 30 мая 2020 г., в сравнении с другими противовирусными препаратами не было выявлено достаточной реактивности фавипиравира по взаимодействию с активными центрами целевых белков [19]. Также фавипиравир не показал преимуществ перед другими противовирусными препаратами в модели лиганд-протеинового докинга [20]. Однако в исследовании международной группы специалистов из Австралии, Пакистана и Саудовской Аравии методом молекулярного докинга, эти данные не были подтверждены, так как фавипиравир проявлял высокую аффинность к RdRp SARS-CoV-2, сравнимую с ремдесивиром [21].

Члены рабочей группы ВОЗ в решении от 10 апреля 2020 г. о нецелесообразности включения фавипиравира в исследование Solidarity и/или инициации нового исследования этого препарата подчёркивают необходимость проведения доклинических исследований на более подходящих моделях клеток человека (эпителий дыхательных путей) и с использованием признанных моделей с использованием лабораторных животных (хомяки) [22].

На сегодняшний день опубликованы результаты нескольких клинических исследований фавипиравира при COVID-19. Открытое рандомизированное проспективное клиническое исследование *Chen C и соавт.*, имело своей целью сравнение эффективности фавипиравира и умифеновира (по 120 пациентов в группе) в дополнение к стандартной на тот момент терапии. Исследование завершили 116 человек в группе фавипиравира и 120 — в группе умифеновира. Пациенты получали 1600 мг фавипиравира дважды в сутки в первый день и затем по 600 мг также два раза в день на протяжении 9 дней, умифеновир использовался в дозе 200 мг 3 раза в день продолжительностью 10 дней. Первичной конечной точкой было клиническое выздоровление на 7-й день терапии, вторичными точками послужили продолжительность пирексии, кашля, кислородотерапии. По результатам оценки первичной точки, доказать преимущество какого-либо из препаратов не удалось, в группе фавипиравира её достигли 71 пациент, а в группе умифеновира — 62 пациента ($p=0,14$), при анализе вторичных исходов фавипиравир показал преимущество по влиянию на пирексию и кашель (-1,7 дня и -1,75 дня, $p<0,0001$). Результаты работы были опубликованы на сайте MedRxiv, не подвергались процессу независимого слепого рецензирования [23].

Также заслуживает внимания открытое исследование *Sai Q с соавт.*, в котором фавипиравир (1600 мг дважды в первый день и затем до 14-го дня по 600 мг дважды в день) сравнивали с лопинавиром/ритонавиром (400/100 мг два раза в сутки). Лечение в обеих группах (35 и 45 человек, соответственно) сопровождалось ингаляциями интерферона- α (5 млн единиц дважды в сутки). Через две недели терапии оценивали вирусную нагрузку и рентгенографическую картину. Фавипиравир показал более выраженное влияние на вирусную нагрузку (4 (2,5—9) дня против 11 (8—13) дней, $p<0,001$) и улучшение по результатам оценки томограмм (91,43 % против 62,22 %; $p=0,004$) [24].

В открытом мультицентровом проспективном рандомизированном исследовании *Doi Y с соавт.* сравнивали эффективность фавипиравира при раннем (1-й день после обращения к врачу) и позднем (6-й день) назначении у пациентов с асимптоматическим или лёгким течением COVID-19. Из 89 включённых пациентов у 69 были получены данные вирусологического исследования. К 6-му дню терапии эрадикации вируса удалось достичь у 66,7 и 56,1 %

больных в группе раннего и позднего включения (скорректированный коэффициент риска (adjusted hazard ratio, aHR) = 1,42; 95% ДИ 0,76—2,62). Из 30 пациентов с гипертермией ($\geq 37,5^\circ\text{C}$) при обращении нормализация температуры наступила через 2,1 и 3,2 сут, соответственно (aHR=1,88; 95% ДИ 0,81—4,35). Летальных случаев и случаев прогрессирования заболевания в данном исследовании не наблюдалось. При проведении анализа подгрупп авторам удалось обнаружить статистически значимые различия в сроках нормализации температуры при раннем назначении препарата у пациентов, логарифмический характер снижения вирусной нагрузки, большую выраженность эффекта в группе пациентов в возрасте 65 и более лет, и уменьшение времени пребывания в больнице (21,5 при позднем и 14 дней при раннем назначении препарата). В заключительных выводах авторы приходят к мнению, что несмотря на ограничения исследования, фавипиравир может использоваться как противовирусное средство у этой категории пациентов, хотя и требует проведения дальнейших исследований [25. К такому же заключению по представленным выше выводам пришли и другие исследователи [26].

В индийском открытом мультицентровом рандомизированном исследовании, проведённом с участием 147 пациентов с лёгкой и средней степенью тяжести COVID-19, наблюдалось ускорение эрадикации вируса (5 и 7 дней, соответственно), а у 2/3 пациентов в группе фавипиравира эрадикация фиксировалась на первой недели терапии. По субъективной оценке лечащих врачей, значимое клиническое улучшение на 4-й день терапии наблюдалось у 70 % больных в группе фавипиравира против 44 % — в группе сравнения. Следует отметить, что эти результаты были получены в результате переписки *Agrawal U с соавт.* исследования и не были опубликованы в литературе [27].

Эффективность фавипиравира у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 отдельно в качественных клинических исследованиях не изучалась. В описании 11 клинических случаев, представленных *Murohashi K с соавт.*, препарат использовался в комбинации с метилпреднизолоном. У 10 пациентов выбранная стратегия позволила предотвратить прогрессирование заболевания и использование искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ), один коморбидный пациент был интубирован и переведён на ИВЛ. Все описанные пациенты выжили, что позволило авторам говорить о целесообразности использования комбинации фавипиравира и метилпреднизолона на ранних этапах оказания помощи тяжёлым пациентам с COVID-19. К сожалению, анализ случаев носил ретроспективный характер, а группы сравнения не использовались [28].

Ещё три успешных случая использования фавипиравира у 2 тяжёлых пациентов в критическом со-

стоянии и у одного с тяжёлым течением были описаны *Takahashi H с соавт.* [29]. В одноцентровом проспективном исследовании, включавшем 13 пациентов с COVID-19 на ИВЛ, фавипиравир в комбинации с метилпреднизолоном и низкомолекулярным гепарином частично способствовал нормализации показателей воспаления (ИЛ-6, пресепсин), но не влиял на респираторный статус [30].

В другом японском наблюдательном исследовании эффективности и безопасности фавипиравира, в которое с февраля по май 2020 года было включено 2158 случаев из 407 больниц, частота клинически значимого улучшения на 7- и 14-й день после госпитализации составила 73,8 и 87,8 %, 66,6 и 84,5 %, 40,1 и 60,3 % для пациентов с лёгким, среднетяжёлым и тяжёлым течением COVID-19, соответственно. Смертность в группах составила 5,1, 12,7 и 31,7 %, соответственно. Большинство пациентов получали фавипиравир в дозе 1800 мг *per os* в первый день, а затем по 800 мг дважды в день. Средняя продолжительность терапии составила 11 дней. Главным недостатком данной работы считается отсутствие группы контроля и результаты прямого сравнения групп [27, 31].

Также при поиске публикаций нами были обнаружены отдельные описания эффективного использования фавипиравира у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [32], трансплантированной почкой (в комбинации с иммуноглобулином [33]), Т-клеточном лейкозе-лимфоме [34], хронической обструктивной болезни лёгких (в комбинации с глюкокортикоидами [35]), а также в детской популяции (в комбинации с гидроксихлорохином [36]).

Анализ реестра клинических исследований ClinicalTrials.gov (дата проведения — 24.09.2020 г.) обнаружил 73 исследования с применением фавипиравира, из которых 29 направлено на изучение его эффективности при COVID-19. Из них 4 исследования значатся в статусе заявленных, набор пациентов в них пока не начат; 18 находятся на этапе набора пациентов, а активными считаются 5 (по одному в США и Италии, 3 — в РФ), 2 исследования, в том числе одно российское, завершено. Следует также отметить, что девять из 29 обнаруженных протоколов предполагают сравнение фавипиравира с плацебо и 11 — сравнение фавипиравира с отсутствием вмешательства, остальные подразумевают сравнения с активным контролем, в качестве которого выступают лопинавир/ритонавир, гидроксихлорохин, в том числе в комбинации с азитромицином, ивермектином, иматинибом, телмисартаном, нитазоксанидом и другими препаратами. Три исследования не подразумевают рандомизации, в 20 не используется метод слепого дизайна. Также нами обнаружено 2 исследования, включённые в реестр ClinicalTrials.gov для данного препарата, но не имеющие отношения к изучению фавипиравира (NCT04405310, NCT04542941 и NCT04403477), так как при анализе

соответствующих записей выявлено, что они направлены на изучение эффективности применения плазмы реконвалесцентов, а также четыре завершённые исследования, заявленные как имеющие отношение к терапии COVID-19, представляющие собой исследования биоэквивалентности воспроизведённых препаратов с референтным [37].

Исследование NCT04336904 относится к рандомизированным плацебо-контролируемым исследованиям, проводимым с использованием двойного слепого метода в нескольких клинических центрах Милана (Италия). Исследование включает 100 взрослых пациентов (50 в группе фавипиравира и 50 в группе плацебо) с COVID-19 среднетяжёлого течения. Фавипиравир (1800 мг дважды в сутки в первый день терапии и затем по 600 мг три раза в сутки не более чем в течение 14 дней) используется как дополнение к стандартной терапии. Первичной конечной точкой выступает время до выздоровления, а вторичными — время до получения первого отрицательного результата теста на вирусную РНК, ухудшение тяжести течения пневмонии, продолжительность лихорадки (пирексии), кашля, одышки, потребность в неинвазивной оксигенотерапии, частота госпитализации в отделение интенсивной терапии и смертность. Результаты стартовавшего 25 марта 2020 года исследования NCT04336904 ожидалось в июле 2020 года, но исследование до настоящего момента не завершено.

Иранское исследование NCT04464408, которое заявлено как рандомизированное тройное слепое плацебо-контролируемое исследование с вовлечением 576 участников, находится в стадии набора пациентов, результаты ожидаются не ранее июня 2021 г. Исследование NCT04359615 с аналогичным дизайном, но использующее гидроксихлорохин в качестве препарата сравнения ($n=40$), до настоящего момента не начато, его судьба под вопросом.

Интересным представляются результаты мультицентрового двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ с участием 780 пациентов (NCT04529499), которое находится на этапе набора пациентов. Получение результатов исследования фавипиравира как средства терапии COVID-19 ожидаются в январе 2021 года.

В канадском рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с четвертным слепым контролем будет исследоваться потенциал фавипиравира как средства химиопрофилактики ($n=760$). Исследование стартовало в сентябре 2020 года, а его результаты ожидаются в марте 2021 г. (NCT04448119). Четвертной слепой плацебо-контроль предусмотрен и в австралийском исследовании (NCT04445467). Планируется набрать 190 участников, а результаты опубликовать уже в ноябре этого года.

Ещё одно двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ, инициированное китайскими исследовате-

лями и подразумевающее включение 256 пациентов (NCT04425460) остаётся в статусе заявленного, рекрутинг пациентов так и не начал. Аналогичное исследование с участием 120 и 50 человек проводится в Стэнфордском университете (NCT04346628) и ряде госпиталей Бангладеш (NCT04402203).

ChiCTR — китайский реестр клинических исследований содержит 9 записей, посвящённых исследованию фавипиравира, 6 из них являются рандомизированными, при этом только одно подразумевает сравнение с плацебо и одно с группой отсутствия вмешательства. Остальные направлены на изучение сравнительной эффективности с другими вмешательствами. Опубликованные результаты китайских исследований представлены выше [38].

В японском реестре КИ JRCT содержатся записи о четырёх КИ фавипиравира (2 рандомизированных и два с открытым дизайном) [39]. Три находятся на этапе набора пациентов, а одно (RCTs041190120) завершено [25].

Следует отметить, что в реестре разрешений на проведение КИ на территории РФ зарегистрировано 4 исследования (№№ 180, 201, 203, 293, 755). Исследование №755 посвящено изучению эффективности и безопасности фавипиравира при неосложнённом гриппе, остальные — при коронавирусной инфекции COVID-19. За исключением РКИ №755, все они являются открытыми, рандомизированными и не подразумевают сравнения с плацебо [40].

В промежуточном отчёте открытого рандомизированного исследования COVID-FPR-01 «Адаптивное, многоцентровое, рандомизированное, открытое, сравнительное клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Фавипиравир у пациентов, госпитализированных с COVID-19» (№180 в реестре) были проанализированы данные 60 пациентов, рандомизированных в три группы по 20 человек (фавипиравир 3660/1600, 3200/1200 мг в первые и последующие сутки, соответственно, и стандартной терапии). Продолжительность терапии составила $10,9 \pm 2,8$ суток. Оба выбранных дозовых режима оказывали сходное действие на вирус: на 5-й день терапии эрадикации удалось добиться у 62,5 % пациентов группы терапии и 30 % группы сравнения ($p=0,018$), а на 10-й день — у 92,5 % и 80 %, соответственно ($p=0,155$). Также при использовании фавипиравира наблюдали статистически значимое уменьшение времени нормализации температуры тела (2 и 4 дня, соответственно). Нормализация рентгенологической картины (по данным компьютерной томографии лёгких на 15-й день исследования) в группе лечения фавипиравиром наблюдалась у 90 % пациентов и у 80 % пациентов в группе стандартной терапии, однако это отличие было статистически незначимым ($p=0,283$). Два полиморбидных пациента в группе фавипиравира были переведены на ИВЛ и впоследствии погибли вследствие прогрессирования COVID-19 [41].

В настоящий момент получены результаты исследования №FAV052020 «Открытое рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Арпливир, таблетки, покрытые плёночной оболочкой (ООО «Промомед Рус», Россия) у пациентов, госпитализированных с COVID-19», значащееся в реестре под номером 203.

По данным исследователей, в группы фавипиравира (3200 мг в первый день и затем по 1200 мг/сутки до 10 дня терапии или эрадикации вируса) и стандартной терапии было включено по 100 госпитализированных пациентов с COVID-19. В качестве первичных конечных точек эффективности были выбраны время до улучшения клинического статуса по категориальной порядковой шкале клинического улучшения ВОЗ и частота (число пациентов) улучшения клинического статуса на две категории шкалы. Дополнительно эффективность терапии оценивали по времени до достижения элиминации вируса и данным компьютерной томографии лёгких. Элиминацию вируса отмечали при отсутствии вируса SARS-CoV-2 по результатам исследования методом ПЦР в 2 мазках из ротоглотки, взятых с интервалом не менее 24 ч.

Среднее время до наступления клинического улучшения в группе фавипиравира составило 8 дней в то время как для группы сравнения этот показатель составлял 12 дней. Улучшение состояния в группе фавипиравира наступало в среднем на 4 дня ранее, чем в группе стандартной терапии ($p<0,0001$). Частота улучшения клинического статуса на 2 и более категории в основной группе составила 27 %, а в группе стандартной терапии — 15 %. На момент завершения терапии 44 и 10 % участников, соответственно в основной и контрольной группах, не имели клинических симптомов COVID-19. В группе фавипиравира доля пациентов с элиминацией COVID-19 составила 98 %, в группе стандартной терапии — 80 %, межгрупповые различия были статистически значимыми ($p=0,00007$). Также в группе фавипиравира быстрее происходило разрешение рентгенологической картины пневмонии и нормализация показателя SpO_2 и температуры тела (персональная коммуникация). Случаев прогрессирования COVID-19 и гибели участников в данном исследовании не отмечалось (персональная коммуникация).

Аналогичные контрольные точки использовались и в открытом рандомизированном исследовании TL-FVP-t-01 «Многоцентровое открытое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата TL-FVP-t по сравнению со стандартной терапией в параллельных группах у пациентов с коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2/COVID-19) лёгкого и среднетяжёлого течения» (№201 в реестре). Фавипиравир ($n=40$) использовался в дозе 3600/1600 мг в первый и последующие дни, соответственно, а про-

должительность терапии составила 10 дней. В группе сравнения ($n=20$) использовали умифеновир в комбинации с рекомбинантным интерфероном $\alpha 2b$. Среднее время до наступления клинического улучшения по порядковой шкале ВОЗ в группе фавипиравира составило $6,95 \pm 4,55$ дня, что меньше на 3,5 дня, чем в группе сравнения ($10,4 \pm 5,0$ дня, $p < 0,05$). При этом на 7-й день терапии соотношение в показателе клинического улучшения между группой вмешательства и группой сравнения составило 55 и 20 % ($p=0,013$; OR=2,75 при 95 % ДИ 1,1:6,9), а на 14-й день — 77,5 и 40 %, соответственно ($p=0,009$; OR=1,94 при 95 % ДИ 1,1:3,4). Частота элиминации вируса за двухнедельный период наблюдения составила 100 и 95 %, и, несмотря на более выраженную динамику в первые дни терапии в группе фавипиравира, оказалась статистически незначимой. Показать преимущество фавипиравира в сроках разрешения пневмонии (по данным компьютерной томографии) и частоте госпитализаций в данном исследовании не удалось. Летальных исходов зарегистрировано не было [42].

К моменту подготовки данного обзора, фавипиравир был включён во Временные рекомендации Минздрава РФ по диагностике, профилактике и терапии коронавирусной инфекции (COVID-19) РФ [2, 43] и руководство по химиопрофилактике, диагностике, терапии и ведению пациентов с COVID-19 Китайской научной больничной ассоциации (Chinese Research Hospital Association (CRHA)) и Отделения доказательной медицины Китайской ассоциации по международному обмену (Evidence-Based Medicine Chapter of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care (CPAM)) [44]. Венгерское руководство по ведению пациентов с трансплантированной почкой или печенью с диагностированным COVID-19 рекомендует избегать назначения лопинавира/ритонавира и гидроксихлорохина у таких больных и включать их по возможности в КИ с использованием ремдесивира или фавипиравира [45].

Безопасность фавипиравира

В доклинических исследованиях было показано, что фавипиравир способен оказывать тератогенное и эмбриотоксическое действие, вследствие чего его использование противопоказано у беременных женщин [46]. Инструкция по использованию зарегистрированного препарата содержит указание на обязательное проведение теста на беременность перед назначением фавипиравира и соблюдение контрацепции. Фавипиравир также влиял на морфогенез сперматозоидов в экспериментальных исследованиях. Фавипиравир обнаруживается в грудном молоке [47].

В упомянутом выше китайском открытом исследовании *Chen C с соавт.*, наиболее частым осложнением терапии фавипиравиром у пациентов с COVID-19 являлось увеличение концентрации

мочевой кислоты (16/116, OR=5,52, $p=0,0014$) [23]. Данный побочный эффект, наряду с гиперчувствительностью, диареей, нейтропенией и гипертрансаминаземией, отражён и в одобренной в странах регистрации инструкции по медицинскому использованию препарата [1, 6].

В систематическом обзоре безопасности фавипиравира (включено 6 крупных исследований, с общим участием 4299 пациентов, диапазон доз колебался от 400 мг до 6000 мг и в среднем составлял 1200 мг в сутки) показано увеличение риска гиперурикемии и снижение риска нежелательных реакций (НР) со стороны ЖКТ в сравнении с пациентами, принимавшими другие препараты, в то время как статистически значимых отличий по общей частоте развития НР и НР со стороны других органов и систем не было обнаружено; метаанализ данных не проводился [48]. Высокая частота гиперурикемии (у 84,1 %) была показана и в исследовании *Doi Y с соавт.*, в этом же исследовании была показана вероятность развития гипертриглицеридемии (11 %) и увеличения активности АЛТ (8,5 %) при приёме фавипиравира [25]. Гиперурикемия развивалась более чем у половины пациентов, получавших фавипиравир в российском исследовании TL-FVP-t-01 [42].

Также в литературе описан единичный случай развития острого приступа подагрического артрита у пациента с гиперурикемией и подагрическими атаками в анамнезе [49].

Изменения биохимических показателей функции печени (15,52 %) являлись вторым по частоте побочным эффектом использования фавипиравира и по данным японского наблюдательного исследования, проведённом с участием 2158 пациентов с COVID-19 [31]. Гипертрансаминаземия была наиболее частым осложнением терапии фавипиравиром в российском открытом рандомизированном исследовании №FAV052020 (персональная коммуникация).

Активный метаболит фавипиравира выводится в основном почками [50]. Использование фавипиравира у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, ограничивается в настоящий момент единичным сообщением об эффективном двухнедельном применении препарата у пациентки с тяжёлой пневмонией, ассоциированной с COVID-19 [32].

В клиническом исследовании, проведённом *Kumagai с соавт.*, у 56 здоровых добровольцев обоего пола фавипиравир (1200 и 2400 мг однократно) не влиял на продолжительность интервала QT [51]. Аналогичные результаты были получены исследователями в отечественном КИ №FAV052020 (персональная коммуникация). В противоположность этим данным, *Chinello P с соавт.*, продемонстрировали проаритмогенное действие этого препарата при лечении лихорадки Эбола [52]. В опубликованном 6 мая 2020 года обзоре, посвящённом кардио-

логической безопасности препаратов для лечения COVID-19, фавипиравир обозначен как превосходящий по безопасности хлорохин и гидроксихлорохин, однако всё-таки небезопасный лекарственный препарат с точки зрения пролонгирования интервала QT и риска развития *torsade de pointes* [53]. Математический анализ, проведённый *Michaud V с соавт.* подтверждает возможное негативное влияние на интервал QT, однако в условиях отсутствия экспериментальных и клинических данных об этом осложнении, использование фавипиравира, по мнению авторов, требует особого наблюдения [54].

В ретроспективном исследовании группы турецких авторов изучались гематологические эффекты фавипиравира у 62 пациентов с COVID-19. Изменений в динамике показаний МНО, АЧТВ, протромбинового времени, количестве лейкоцитов не обнаружено, в отличие от показателей красной крови. Так, исследователями обнаружено уменьшение уровня эритроцитов с $(4,33 \pm 0,58) \times 10^{12}/л$ до $(4,16 \pm 0,54) \times 10^{12}/л$ ($p=0,003$), гемоглобина с 123 г/л до 119 г/л ($p=0,041$) и показаний гематокрита с $38,1 \pm 4,8$ % до $36,9 \pm 4,2$ % ($p=0,026$). Также отмечалось уменьшение количества нейтрофилов с $4,57 \times 10^9/л$ до $3,85 \times 10^9/л$ ($p=0,001$) при одновременном увеличении количества лимфоцитов с $(1,22 \pm 0,53) \times 10^9/л$ до $(1,84 \pm 1,19) \times 10^9/л$ ($p < 0,001$) и тромбоцитов с $(244,1 \pm 85,1) \times 10^9/л$ до $(281,9 \pm 103,3) \times 10^9/л$ ($p=0,005$) [55].

Внимания также заслуживает описание двух клинических случаев развития злокачественного нейролептического синдрома при назначении фавипиравира пациентам с острым респираторным дистресс-синдромом, обусловленным COVID-19. Один пациент одновременно получал фентанил, пропופол, рокуроний и мидазолам; второй — рisperидон. Механизм лекарственного взаимодействия фавипиравира и нейролептиков требует тщательного изучения [56].

Среди других НР фавипиравира, отмечаемых в КИ: тошнота, рвота, сыпь, боль в груди.

Фармакокинетика препарата нелинейна, дозо- и времязависима, в значительной степени зависит от массы тела пациента. Биодоступность препарата высока и достигает 100 %, степень связывания с белками — 54 %, а период полувыведения составляет 2—2,5 часа [50]. Накопление подавляющих концентраций активного метаболита наблюдается через 60 часов после начала применения. При этом биодоступность препарата может в значительной степени варьировать, а этнические особенности кинетики требуют более тщательного изучения [22]. Обнаружено, что у критически больных пациентов с COVID-19, получающих препарат эндогастрально через зонд, плазменная концентрация значимо снижается в сравнении со здоровыми добровольцами и данными предыдущих исследований, проведённых в группах пациентов с гриппом [57].

Особенности метаболизма фавипиравира требуют осторожности при одновременном использовании с тамоксифеном, ралоксифеном, эстрадиолом, циметидином, фелодипином, верапамилом, пропранололом, амитриптилином, циталопрамом, сулиндаком, фамцикловиrom. Было показано, что при одновременном назначении с парацетамолом вследствие угнетения последним сульфат-трансфераз показатель AUC фавипиравира увеличивается, однако клиническое значение этого увеличения не ясно [4]. Пиразинамид увеличивает риск гиперурикемии, теofilлин увеличивает концентрацию фавипиравира, в отличие от ацикловира, который уменьшает его эффективность.

Инструкция зарегистрированного в РФ препарата фавипиравира должна дополняться по мере поступления новых данных. Таким образом, с учётом ограниченных в настоящее время данных по безопасности препарата, применение препарата предпочтительно в условиях надлежащего контроля эффективности и безопасности лечащим врачом (контроль течения заболевания, показателей крови, печёночных ферментов, ЭКГ).

Заключение

1. Существуют экспериментальные и клинические данные касательно противовирусной активности фавипиравира в отношении вируса SARS-CoV-2. Данные экспериментальных работ противоречат друг другу по уровню достижения необходимой подавляющей концентрации, которая также, по-видимому, значительным образом зависит от массы тела пациентов, их расы, и значительно варьирует у инфицированных SARS-CoV-2 пациентов с тяжёлой формой заболевания.
2. Эффективность фавипиравира была продемонстрирована в ограниченных открытых рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с асимптоматическим, лёгким и среднетяжёлым течением COVID-19, исследования более высокого качества (двойные/тройные слепые, плацебо-контролируемые) проводятся в настоящий момент, но не завершены. Доказательства эффективности фавипиравира у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 недостаточно.
3. Безопасность применения фавипиравира у пациентов с COVID-19 требует дальнейшего изучения. У пациенток фертильного возраста необходимо проведение теста на беременность до/после курса терапии и строгое соблюдение контрацепции обоими партнёрами на протяжении 1 месяца после завершения лечения. Использование фавипиравира требует контроля уровня мочевого кислоты (особенно у пациентов с подагрой), активности трансаминаз, ЭКГ.

4. Применение препарата в настоящее время может быть рассмотрено у пациентов с лёгкой и среднетяжёлой формами COVID-19 только после оценки соотношения пользы и риска, и преобладании пользы над рисками применения, в соответствии с инструкцией по медицинскому применению и временными методическими рекомендациями Минздрава России, и при особом внимании к мониторингу безопасности со стороны лечащих врачей (заполнение утверждённых форм извещений о развитии НР и репортирование в сроки согласно Приказа Феде-

ральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15 февраля 2017 г. № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора»).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Матвеев А.В. — написание текста; Киселёв Ю.Ю., Сычёв Д.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Матвеев Александр Витальевич

ORCID ID: 0000-0002-6636-3950

SPIN-код: 8518-1320

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Киселёв Юрий Юрьевич

ORCID ID: 0000-0002-6753-8572

PhD, доцент факультета наук о здоровье OsloMet — Oslo Metropolitan University (Норвегия)

Сычёв Дмитрий Алексеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Matveev Alexander V.

ORCID ID: 0000-0002-6636-3950

SPIN code: 8518-1320

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Kiselev Yuri Yu.

ORCID ID: 0000-0002-6753-8572

PhD, Associate Professor at the Faculty of Health Sciences OsloMet — Oslo Metropolitan University (Norway)

Sychev Dmitry A.

Corresponding author

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head. Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Литература / References

1. Государственный реестр лекарственных средств. Фавипиравир. [Электронный ресурс]. [State register of medicines. Favipiravir. (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/RDG2j> Ссылка активна на 24.09.2020
2. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) 7-е изд., Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. 166 с. [The provisional guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) 7th ed., Moscow: Ministry of health of the Russian Federation, 2020. 166 p. (In Russ.)].
3. 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
4. Du Y, Chen X. Favipiravir: Pharmacokinetics and Concerns About Clinical Trials for 2019-nCoV Infection. *Clin Pharmacol Ther.* 2020 Aug;108(2):242-247. DOI: 10.1002/cpt.1844
5. Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther.* 2020 May;209:107512. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107512
6. Avigan 英文仿單 [Internet]. [cited 2020 June 04]; Available from: https://www.cdc.gov.tw/File/Get/ht8jUjB_MI_aKlnwstzwv
7. Furuta Y et al. Mechanism of Action of T-705 against Influenza Virus. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Mar;49(3):981-6. DOI: 10.1128/AAC.49.3.981-986.2005
8. Sissoko D et al. Experimental Treatment with Favipiravir for Ebola Virus Disease (the JIKI Trial): A Historically Controlled, Single-Arm Proof-of-Concept Trial in Guinea. *PLoS Med.* 2016 Mar 1;13(3):e1001967. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001967
9. Kerber R et al. Laboratory Findings, Compassionate Use of Favipiravir, and Outcome in Patients With Ebola Virus Disease, Guinea, 2015 — A Retrospective Observational Study. *J Infect Dis.* 2019 Jun 19;220(2):195-202. DOI: 10.1093/infdis/jiz078
10. Hayden FG, Shindo N. Influenza virus polymerase inhibitors in clinical development. *Curr Opin Infect Dis.* 2019 Apr;32(2):176-186. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000532
11. Fujifilm stock rises as Japan considers Avigan for COVID-19 treatment | 2020-02-25 | BioWorld [Internet]. [cited 2020 May 10]; Available from: <https://clck.ru/RDJWb>
12. China approves first anti-viral drug against coronavirus Covid-19 [Internet]. [cited 2020 May 10]; Available from: <https://clck.ru/RDJbj>
13. COVID-19 Science Report: Therapeutics [Internet]. [cited 2020 September 24]; Available from: <https://clck.ru/RDJgF>
14. Sanders JM et al. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA.* 2020 May 12;323(18):1824-1836. DOI: 10.1001/jama.2020.6019
15. Mentré F et al. Dose regimen of favipiravir for Ebola virus disease. *Lancet Infect Dis.* 2015 Feb;15(2):150-1. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)71047-3

16. Wang M et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res*. 2020 Mar;30(3):269-271. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0
17. Choy K-T et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication *in vitro*. *Antiviral Res*. 2020 Jun;178:104786. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104786
18. Shannon A et al. Rapid incorporation of Favipiravir by the fast and permissive viral RNA polymerase complex results in SARS-CoV-2 lethal mutagenesis. *Nat Commun*. 2020 Sep 17;11(1):4682. DOI: 10.1038/s41467-020-18463-z
19. Hagar M et al. Investigation of Some Antiviral N-Heterocycles as COVID 19 Drug: Molecular Docking and DFT Calculations. *Int J Mol Sci*. 2020 May 30;21(11):3922. DOI: 10.3390/ijms21113922
20. Han Y et al. Potential inhibitors for the novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Brief Bioinform*. 2020 Sep 18;bbaa209. doi: 10.1093/bib/bbaa209
21. Bibi N et al. Viroinformatics approach to explore the inhibitory mechanism of existing drugs repurposed to fight against COVID-19. *Eur J Pharmacol*. 2020 Oct 15;885:173496. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173496
22. WHO R&D Blueprint COVID-19: Informal consultation on the potential inclusion of Favipiravir in a clinical trial [Internet]. [cited 2020 June 04]; Available from: <https://clck.ru/RDjmr>
23. Chen C et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *medRxiv*. 2020.03.17.20037432. DOI: 10.1101/2020.03.17.20037432
24. Cai Q et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing)*. 2020 Mar 18. DOI: 10.1016/j.eng.2020.03.007
25. Doi Y et al. A prospective, randomized, open-label trial of early versus late favipiravir in hospitalized patients with COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Sep 21;AAC.01897-20. DOI: 10.1128/AAC.01897-20
26. McCullough PA. Favipiravir and the Need for Early Ambulatory Treatment of SARS-CoV2 Infection (COVID-19). *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Sep 23;AAC.02017-20. DOI: 10.1128/AAC.02017-20
27. Agrawal U, Raju R, Udwardia ZF. Favipiravir: A new and emerging antiviral option in COVID-19. *Med J Armed Forces India*. 2020 Sep 2. DOI: 10.1016/j.mjafi.2020.08.004
28. Murohashi K et al. Outcome of early-stage combination treatment with favipiravir and methylprednisolone for severe COVID-19 pneumonia: A report of 11 cases. *Respir Investig*. 2020 Aug 28;S2212-5345(20)30117-9. DOI: 10.1016/j.resinv.2020.08.001
29. Takahashi H et al. Case studies of SARS-CoV-2 treated with favipiravir among patients in critical or severe condition. *Int J Infect Dis*. 2020 Aug 20;S1201-9712(20)30677-9. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.08.047
30. Yamamura H et al. Effect of favipiravir and an anti-inflammatory strategy for COVID-19. *Crit Care*. 2020 Jul 9;24(1):413. DOI: 10.1186/s13054-020-03137-5
31. Preliminary Report of the Favipiravir Observational Study in Japan [Internet]. [cited 2020 September 24]; Available from: https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_en_200529.pdf
32. Koshi E et al. Efficacy of favipiravir for an end stage renal disease patient on maintenance hemodialysis infected with novel coronavirus disease 2019. *CEN Case Rep*. 2020 Sep 17;1-6. DOI: 10.1007/s13730-020-00534-1
33. Tatar E et al. Intravenous Immunoglobulin and Favipiravir treatment for A Kidney Transplant Patient with Severe Covid-19 Pneumonia. *Transfus Apher Sci*. 2020 Aug 3;102904. DOI: 10.1016/j.transci.2020.102904
34. Hosoba R et al. COVID-19 pneumonia in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma. *J Clin Exp Hematop*. 2020 Sep 3. doi: 10.3960/jslrt.20030.
35. Inoue H et al. Combination treatment of short-course systemic corticosteroid and favipiravir in a successfully treated case of critically ill COVID-19 pneumonia with COPD. *Respir Med Case Rep*. 2020;31:101200. DOI: 10.1016/j.rmcr.2020.101200
36. Cura Yayla BC et al. Characteristics and Management of Children With COVID-19 in Turkey. *Balkan Med J*. 2020 Aug 31. DOI: 10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.7.52
37. Search of: favipiravir | COVID-19 — List Results — ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 September 25]; Available from: <https://clck.ru/RDjpm>
38. Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR) — The world health organization international clinical trials registered organization registered platform [Internet]. [cited 2020 September 24]; Available from: <https://clck.ru/RDjpm>
39. 臨床研究実施計画・研究概要公開システム [Internet]. [cited 2020 September 24]; Available from: <https://jrct.niph.go.jp/search?page=1>
40. Реестр разрешений на проведение клинических исследований лекарственных средств. Фавипиравир. [Электронный ресурс]. [Register of permits for conducting clinical trials of medicinal products. Favipiravir. (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/RDFxt> Ссылка активна на 25.09.2020
41. Ivashchenko AA et al. AVIFAVIR for Treatment of Patients with Moderate COVID-19: Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2020 Aug 9;ciaa1176. DOI: 10.1093/cid/ciaa1176
42. Руженцова Т.А. и др. Возможности этиотропной терапии коронавирусной инфекции вызванной SARS-COV-2, у амбулаторных пациентов // *Медицинский оппонент*. 2020;1(9):48-58. [Ruzhentsova TA et al. Potential for etiotropic therapy of SARS-CoV-2-induced coronavirus disease in outpatients. *Medical Opponent = Meditsinskii Opponent*. 2020;1(9):48-58. (In Russ.)].
43. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) 8-е изд., Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. 226 с. [The provisional guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) 8th ed., Moscow: Ministry of health of the Russian Federation, 2020. 226 p. (In Russ.)].
44. Jin Y-H et al. Chemoprophylaxis, diagnosis, treatments, and discharge management of COVID-19: An evidence-based clinical practice guideline (updated version). *Mil Med Res*. 2020 Sep 4;7(1):41. DOI: 10.1186/s40779-020-00270-8
45. Rempert Á et al. Az új koronavírus (SARS-CoV-2) okozta fertőzésben szenvedő vese- és májátültetett betegek ellátásának speciális szempontjai. (A COVID-19-pandémia orvosszakmai kérdései). *Orv Hetil*. 2020 Aug;161(32):1310-1321. DOI: 10.1556/650.2020.31923
46. Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther*. 2020 May;209:107512. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107512
47. PMDA — Report on the Deliberation Results [Internet]. [cited 2020 June 04]; Available from: <https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf>
48. 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 Apr 30;6(2):45-51. DOI: 10.1016/S2055-6640(20)30016-9
49. Hase R et al. Acute Gouty Arthritis During Favipiravir Treatment for Coronavirus Disease 2019. *Intern Med*. 2020 Sep 15;59(18):2327-2329. DOI: 10.2169/internalmedicine.5377-20
50. Singh TU et al. Drug repurposing approach to fight COVID-19. *Pharmacol Rep*. 2020 Sep 5;1-30. DOI: 10.1007/s43440-020-00155-6
51. Kumagai Y et al. Lack of effect of favipiravir, a novel antiviral agent, on QT interval in healthy Japanese adults. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2015 Oct;53(10):866-74. DOI: 10.5414/CP202388
52. Chinello P et al. QTc interval prolongation during favipiravir therapy in an Ebolavirus-infected patient. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 Dec 28;11(12):e0006034. DOI: 10.1371/journal.pntd.0006034
53. Naksuk N, Lazar S, Peeraphatdit TB. Cardiac safety of off-label COVID-19 drug therapy: a review and proposed monitoring protocol. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020 Apr;9(3):215-221. DOI: 10.1177/2048872620922784
54. Michaud V et al. Risk assessment of drug-induced Long QT Syndrome for some COVID-19 repurposed drugs. *Clin Transl Sci*. 2020 Sep 5. DOI: 10.1111/cts.12882
55. Yaylaci S et al. The effects of favipiravir on hematological parameters of covid-19 patients. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2020 Sep 21;66Suppl 2 (Suppl 2):65-70. DOI: 10.1590/1806-9282.66.S2.65
56. Soh M et al. Neuroleptic malignant syndrome in patients with COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020 May 22;S0735-6757(20)30384-3. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.05.042
57. Irie K et al. Pharmacokinetics of Favipiravir in Critically Ill Patients with COVID-19. *Clin Transl Sci*. 2020 Sep;13(5):880-885. DOI: 10.1111/cts.12827

Материал подготовлен: 24.09.2020 г.