

Фавипиравир как средство терапии COVID-19

К.В. Балакин,* Р.В. Стороженко, Е.В. Якубова

Группа компаний ХимРар, 141401, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая 2а, корп. 1.

январь 2023 г.

* автор для корреспонденции; email: kbalakin@chemrar.ru

Фавипиравир, разработанный японскими исследователями в качестве средства терапии гриппа и других РНК-вирусных инфекций, в 2020–2022 годах стал массово использоваться в России, Китае, Индии, Турции и многих других странах в качестве средства терапии новой коронавирусной инфекции. К настоящему времени в научной литературе накоплен обширный массив информации, посвященный различным аспектам фармакологии фавипиравира – методам получения, механизмам противовирусного действия, *in vitro* и *in vivo* активности, клинической эффективности, безопасности. В настоящем обзоре изложена ключевая информация по указанным аспектам, с фокусом на применении препарата для терапии COVID-19. Представлен краткий сравнительный анализ фавипиравира с другими средствами прямого противовирусного действия для терапии COVID-19. Привлекая обширный литературный материал, авторы обзора демонстрируют значительный и многогранный потенциал этой во многом уникальной молекулы.

Введение

Фавипиравир (6-фтор-3-гидрокси-2-пиразинкарбоксамид) является противовирусным препаратом широкого спектра действия, активным по отношению к РНК-вирусам. Пероральная таблетированная лекарственная форма фавипиравира была первоначально разработана компанией Тоуама Chemical (группа компаний Fujifilm) в 1998 году. Фавипиравир активно изучался в клинических исследованиях по всему миру с начала 2010-х годов как средство терапии тяжелых инфекций, вызываемых различными РНК-вирусами [1]. После успешных клинических испытаний в качестве препарата для лечения сезонного гриппа, проведенных в Японии и США, в 2014 году фавипиравир под коммерческим названием "Авиган" был одобрен в Японии в качестве препарата для лечения новых вирусов гриппа. Фавипиравир был также успешно использован для постконтактной профилактики и лечения пациентов с инфекцией, вызванной вирусом Эбола, во время эпидемии этого смертельного вируса в Западной Африке в 2014 году [2].

Вскоре после начала глобальной коронавирусной пандемии были инициированы работы по перепрофилированию фавипиравира для лечения новой коронавирусной инфекции, и уже к середине 2020 года препарат был одобрен для терапии COVID-19 в ряде стран, включая Российскую Федерацию, Китай, Индию. Как большинство других разрешенных на сегодняшний день к применению или находящихся в клинических фазах разработки специфических препаратов, ингибирующих коронавирус SARS-

CoV-2, фавипиравир действует по механизму, нарушающему нормальное функционирование коронавирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp, от англ. RNA-dependent RNA-polymerase) [3, 4]. В мире к настоящему времени одобрено лишь несколько препаратов такого типа. Ближайшими аналогами фавипиравира по механизму действия, разрешенными для терапии COVID-19 в ряде стран, являются препараты ремдесивир и молнупиравир. Еще одним препаратом, действующим по иному механизму, связанному с ингибированием вирусной протеазы 3CL, является паксловид (комбинация нирматрелвир/ритонавир).

Несмотря на активные исследования в этом направлении, вопрос о создании эффективных и безопасных препаратов для терапии COVID-19 в настоящее время остается открытым. В этой ситуации закономерен очень большой интерес научного сообщества и систем здравоохранения к фавипиравиру, обладающему хорошо исследованным профилем противовирусной активности, клинической эффективности и безопасности. В научной литературе накоплен обширный массив информации по препарату; так в библиографической системе PubMed проиндексировано почти 900 научных публикаций в рецензируемых журналах, относящихся к исследованиям фавипиравира. Причем интерес к препарату резко вырос с начала пандемии COVID-19: так, в системе PubMed в 2020–2022 годах появилось более 1000 публикаций, связанных с его исследованиями.

Задачей настоящего обзора является краткое изложение основных аспектов фармакологии фавипиравира, содержащихся в рецензированных

научных источниках. В отдельных разделах обсуждаются методы получения препарата, ключевые аспекты механизма его действия, доклинической и клинической фармакологии. В обзоре представлен статус исследований по состоянию на начало декабря 2022 года.

1. Методы получения

В литературе описано несколько способов синтеза фавипиравира (Схема 1).

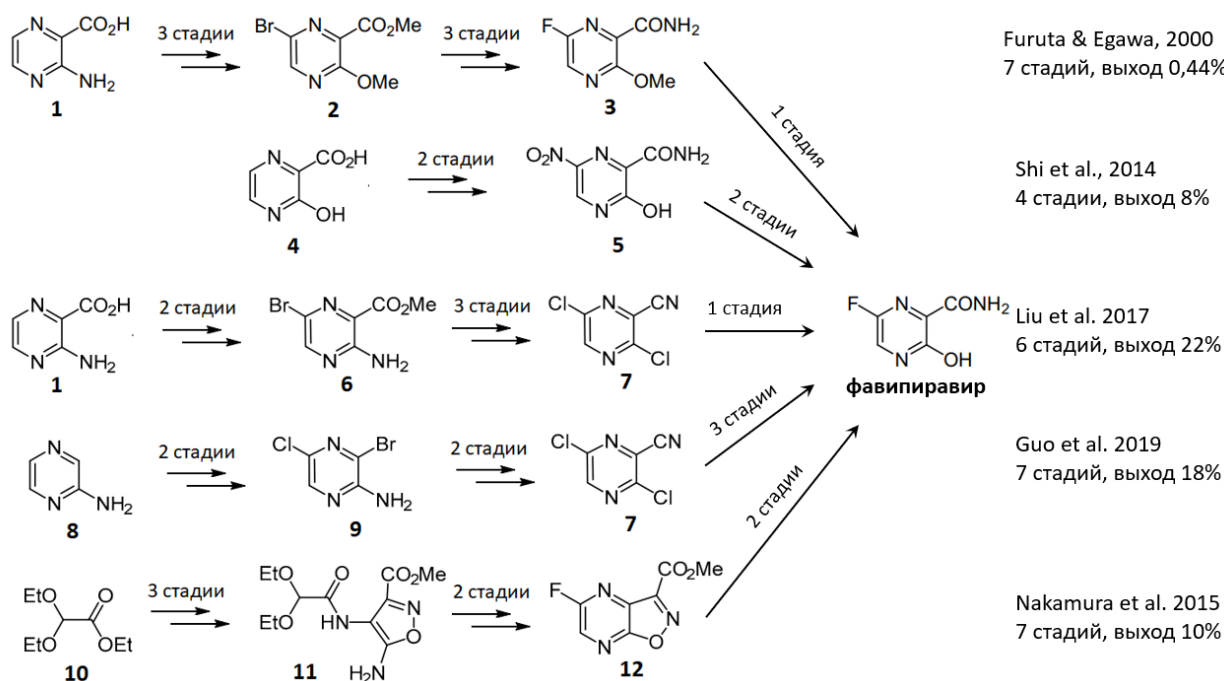


Схема 1. Способы синтеза фавипиравира, описанные в научной и патентной литературе. Показаны исходные реагенты и ключевые интермедиаты.

Первый опубликованный способ был разработан компанией Toyama Chemical Co., Ltd в 2000 году [5]. В качестве исходного реагента в нем была использована 3-аминопиразин-2-карбоновая кислота **1**. Реакция аминирования промежуточного 3-метокси-6-бромопиразин-2-карбоксилата **2** катализировалась дорогостоящим (S)-(-)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтилом ((S)-BINAP) в присутствии комплекса палладия, а для получения другого ключевого интермедиата – 6-фторпроизводного **3**, – потребовалось фторирование при помощи высокоагрессивного реагента Олаха. Общий выход финального продукта в результате данного 7-стадийного синтеза составил менее 0,5%, и поэтому метод оказался непригодным для промышленного использования.

К моменту, когда фавипиравир получил разрешение на клиническое применение (2014 год), был разработан ряд альтернативных методов синтеза, более подходящих для масштабного производства. Так, в 2014 году был опубликован синтез, который включал всего 4 синтетических стадии [6]. Вначале коммерчески доступная 3-гидроксипиразин-2-карбоновая кислота **4** была

подвергнута этерификации и амидированию, а затем нитрованию пиразинового цикла с образованием интермедиата **5**. Последний был восстановлен в присутствии никелевого катализатора, а образовавшаяся аминогруппа была замещена на последней стадии на атом фтора. Общий выход целевого продукта составил 8%.

Наиболее эффективный к настоящему времени метод синтеза был опубликован в 2017 году китайскими исследователями [7]. Исходная 3-аминопиразин-2-карбоновая кислота **1** была вначале подвергнута этерификации и бромированию с получением ключевого интермедиата **6**. Последний был подвергнут реакциям диазотирования, аммонолиза и взаимодействия с фосфорилхлоридом в жестких условиях, что привело к 3,6-дихлоропиразин-2-карбонитрилу **7**. Этот интермедиат был превращен в финальный продукт в результате процедуры в одном реакторе (англ. “one-pot”), включающей последовательные реакции замещения атома хлора на фтор, гидролиз и аминолиз нитрильной группы.

Дальнейшая модификация, опубликованная в 2019 году китайскими разработчиками, связана с получением фавипиравира из пиразин-2-аминa **8** [8]. Первый ключевой интермедиат **9** был получен из **8** путем последовательного региоселективного хлорирования пиразинового цикла с последующим бромированием. Палладий-катализируемое замещение атома брома цианогруппой с последующими реакциями диазотирования и хлорирования по Зандмейеру привели ко второму ключевому интермедиату **7**. Дальнейшее нуклеофильное фторирование, гидролиз нитрила и замена атома фтора на гидроксигруппу привели к целевому фавипиравирu с общим выходом 12-18%, в зависимости от условий реакции на первом этапе синтеза. Данный метод выгодно отличается от предыдущего отсутствием стадии с участием фосфорилхлорида, что улучшает параметры безопасности и экологичности производства.

Наконец, заслуживает упоминания еще один интересный способ, предложенный японскими исследователями и основанный на альтернативной стратегии, связанной со сборкой пиразинового цикла с заданным профилем замещения [9]. В качестве исходного реагента используется диэтоксиацетат **10**, который последовательно превращают вначале в изоксазоламидное производное **11**, а далее во

фторированное производное изоксазола[4,5-*b*]пиразина **12**. Последующее расщепление изоксазольного цикла приводит к финальному продукту. Указанный метод обеспечивает достаточно эффективное получение целевого фавипиравира с общим выходом 10%.

Разработанные к настоящему времени синтетические подходы обеспечивают возможность масштабного и экономически эффективного производства фавипиравира, что делает этот препарат одним из самых доступных в мире средств терапии COVID-19.

2. Механизм действия

Фавипиравир является пролекарством, которое при попадании в клетку претерпевает трансформации, ведущие к активной форме – рибозилтрифосфату (РТФ) [10, 11] (схема 2). На первом этапе происходит фосфорилирование фавипиравира гипоксантин-гуанин-фосфорилтрансферазой, ведущее к рибозилмонофосфату фавипиравира [12]. Механизмы последующих превращений в финальный рибозилтрифосфат пока остаются малоисследованными, а наблюдаемые экспериментальные эффекты еще ожидают интерпретации [13].

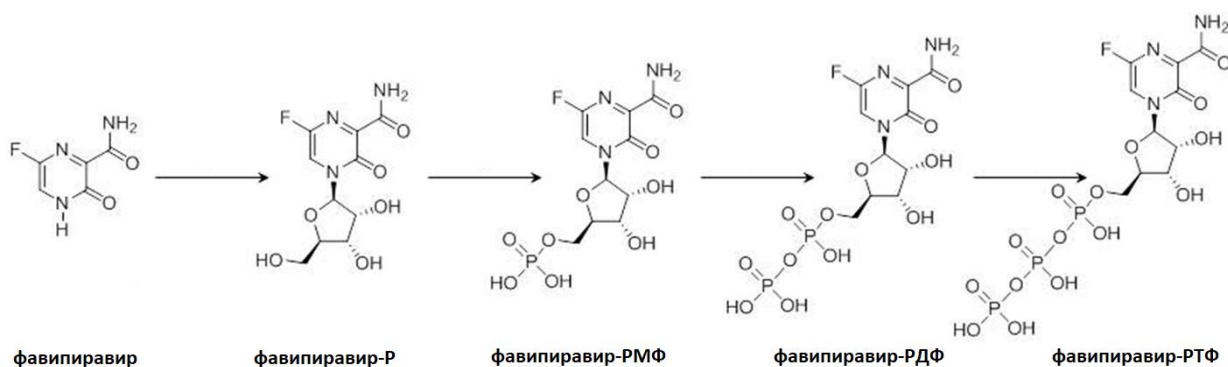


Схема 2. Внутриклеточные ферментативные трансформации фавипиравира, ведущие к активному рибозилтрифосфатному (РТФ) метаболиту.

Необходимо отметить, что схема биохимической активации фавипиравира уникальна среди всех противовирусных препаратов, поскольку включает в себя стадию рибозилирования псевдонуклеинового основания. Все другие противовирусные соединения данного типа представляют собой уже собранные нуклеозидные аналоги, содержащие природные или модифицированные фрагменты рибозы и нуклеинового основания. Указанное обстоятельство накладывает определенные особенности на фармакологический профиль фавипиравира, которые обсуждаются в разделе 3

настоящего обзора, посвященном результатам доклинических исследований. Указанные на схеме 2 метаболиты не являются единственными. В печени фавипиравир трансформируется в 5-гидроксифавипиравир, который затем подвергается глюкуронидации [10]. Однако эти метаболиты уже не обладают противовирусными свойствами.

Целевой биомисшенью активного РТФ-метаболита фавипиравира является вирусная РНК-зависимая РНК-полимераза (рис. 1). Механизм действия фавипиравира отличает ряд интересных и во многом уникальных

особенностей, отличающих этот препарат от других лекарственных средств, также действующих на RdRp [3, 4].

Фавипиравир способен встраиваться в продукты репликации вирусной РНК, имитируя как адениновый, так и гуаниновый нуклеотиды. В результате этого встраивания фавипиравир ингибирует вирусную репликацию, главным образом посредством формирования летальных мутаций в РНК-репликах. Причиной такого механизма является необычный способ связывания фрагмента фавипиравира с репликационным полимеразным комплексом SARS-CoV-2 в его прекаталитическом состоянии

[3]. Формирующийся комплекс обеспечивает специфическую динамику ферментативной активности полимеразы коронавируса, с уникальной схемой сопряжения оснований между фавипиравиром и пиримидиновыми остатками, которая объясняет способность фавипиравира имитировать как адениновый и гуаниновый нуклеотиды (рис. 2). Особенно важно, что тонкие структурные особенности этого комплекса не позволяют вирусному РНК-полимеразному комплексу реализовать свою специфическую экзонуклеазную функцию, позволяющую «отрезать» некорректно вводимые нуклеотидные звенья, осуществляя тем самым контроль корректности репликации (англ. proofreading).

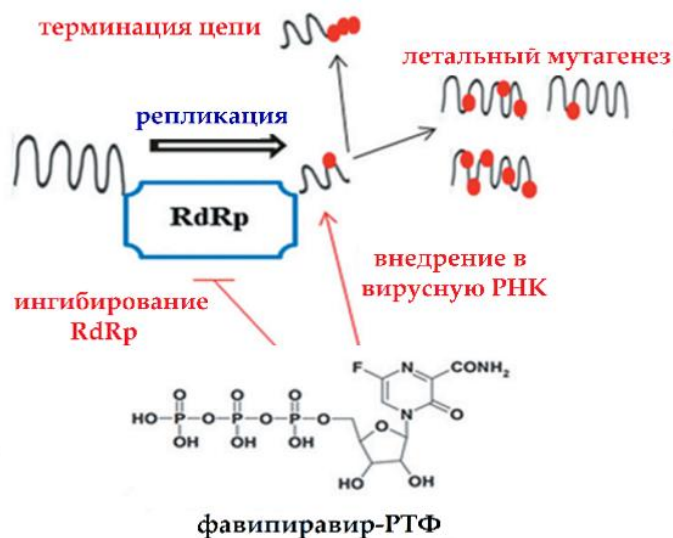


Рисунок 1. Схематическое представление механизма действия активного РТФ-метаболита фавипиравира.

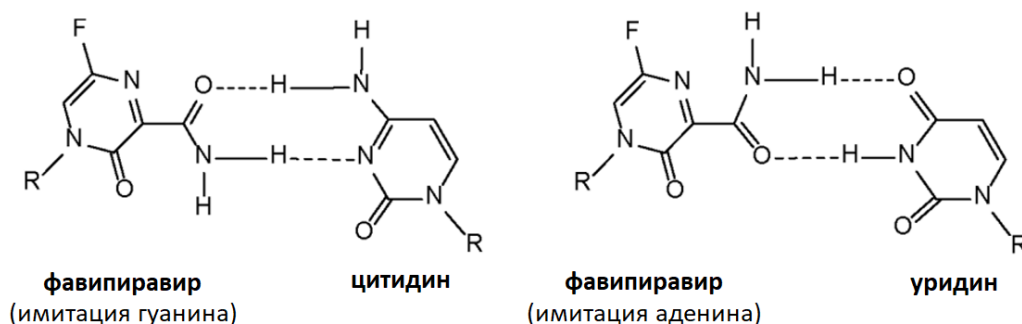


Рисунок 2. Фавипиравир является субстратом RdRp и встраивается в растущую цепь РНК, имитируя тип комплементарного взаимодействия, характерный для пуриновых нуклеиновых оснований – как гуанина, так и аденина.

Фавипиравир также способен терминировать элонгацию растущей цепи, особенно в случаях, когда происходит встраивание в РНК-реплику двух или более подряд его остатков [3, 4]. Кроме того, противовирусный эффект обусловлен конкурентным ингибированием вирусной РНК-полимеразы в результате нековалентного связывания с ее активным центром, что приводит

Научный бюллетень ХимФар, №1, 2023.

к концентрационно-зависимому замедлению репликации вирусной РНК [14]. В этой связи интересно исследование, в котором проводились расчеты энергии связывания активных трифосфатных метаболитов фавипиравира, ремдесивира и молнупиравира с активным центром RdRp вируса Норволка, обладающего высоким структурным сходством с RdRp

коронавируса SARS-CoV-2 [15]. Оптимизационные расчеты проводились с использованием протокола Prime MM-GBSA, обеспечивающего полную конформационную гибкость трифосфатных лигандов. Разница в энергиях связывания ($\Delta\Delta G_{\text{bind}}$) была рассчитана путем вычитания энергии связывания (ΔG_{bind}) природного трифосфата (который, как ожидается, будет вытеснен из активного сайта) из энергии связывания (ΔG_{bind}) соответствующего трифосфатного аналога нуклеозида. Чем ниже $\Delta\Delta G_{\text{bind}}$, тем выше сродство с активным центром

Таблица 1. Расчетные параметры энергии связывания активных трифосфатных метаболитов анти-SARS-CoV-2 нуклеозидных аналогов с активным центром RdRp [15].

Препарат	Активный метаболит	Тип связывания в активном центре	$\Delta\Delta G_{\text{bind}}$
фавипиравир	фавипиравир-РТФ	имитация АТФ (см. рис. 2)	-12,7
		имитация ГТФ (см. рис. 2)	-1,0
ремдесивир	ремдесивир-ТФ	аналог АТФ	-13,6
молнупиравир	N ⁴ -гидроксицитидин-ТФ	энаминовый таутомер	-21,8
		оксимный таутомер	-10,1

Следует отметить, что трансформация в активные трифосфатные метаболиты, которые затем действуют на высококонсервативные системы репликации РНК-вирусов, являются характерной чертой всех противовирусных лекарственных субстанций, структурных аналогов нуклеозидов, в том числе ремдесивира и молнупиравира [4, 16–18]. При этом механизм действия фавипиравира не позволяет формироваться устойчивым к нему жизнеспособным штаммам вирусов, что было показано как в доклинических, так и в клинических исследованиях [20–24, 28]. Нуклеозидные аналоги с псевдонуклеозидной частью более подвержены появлению резистентных штаммов, иллюстрацией чего является, например, идентификация клинического штамма SARS-CoV-2, устойчивого к ремдесивиру [25]. Дополнительная сравнительная информация по механизмам действия средств терапии COVID-19, а также по вопросам формирования резистентности представлена в разделе 5 настоящего обзора.

3. Противовирусная активность *in vitro* и *in vivo*

***In vitro* исследования.** В отличие от РНК-вирусов, клетки человека не имеют RdRp, но имеют ДНК-зависимые РНК-полимеразу (DdRp) и ДНК-полимеразу (DdDp). Полученный химическим синтезом фавипиравир-РТФ был протестирован на ингибирование указанных полимераз [29]. Фавипиравир-РТФ ингибировал RdRp вируса гриппа (IC₅₀ 0,341 мкмоль/л), но не

и вероятность замещения природного трифосфата. Результаты этих расчетов представлены в табл. 1. Полученные данные свидетельствуют о том, что активные трифосфатные метаболиты всех трех препаратов способны эффективно вытеснять соответствующий природный субстрат из активного центра RdRp, причем наибольшее сродство к активному центру проявляют трифосфаты молнупиравира, ремдесивира и фавипиравира в форме, имитирующей АТФ.

ингибировал ДНК-полимеразы клеток человека в дозах до 1000 мкмоль/л. Эти результаты согласуются с данными о том, что фавипиравир не ингибирует синтез ДНК и РНК при концентрации 637 мкмоль/л в клетках MDCK [10], а также неактивен в отношении ДНК-вирусов [30]. Указанные факты обуславливают высокую селективность фавипиравира и его клеточных метаболитов по отношению к РНК-вирусам и безопасность для человека.

Фавипиравир обладает выраженным действием против широкого спектра РНК-вирусов, таких как грипп, Эбола, желтая лихорадка, чикунгунья, норовирус, энтеровирус и другие [28, 31]. Китайские исследователи, изучавшие действие фавипиравира *in vitro* с использованием клеточной линии Vero E6, инфицированной SARS-CoV-2, обнаружили, что фавипиравир ингибирует вирусную репликацию: полумаксимальная эффективная концентрация (EC₅₀) = 61,88 мкМ, полужитотоксическая концентрация (CC₅₀) > 400 мкМ, индекс селективности (SI) > 6,46 [32]. В другой работе франко-германским коллективом ученых было обнаружено, что фавипиравир ингибирует цитопатический эффект, индуцируемый вирусом SARS-CoV-2 в клетках Vero E6 (EC₅₀ = 118 мкМ) [4].

***In vivo* исследования.** Систематические исследования на доклинических *in vivo* моделях продемонстрировали высокую защитную эффективность фавипиравира против широкого ряда РНК-вирусов [28]. В качестве иллюстрации на рис. 3 представлены результаты лечения летальной инфекции вируса Ласса у морских

свинок фавипиравиром (по материалам Safronetz D et al. [34]). Лечение было начато спустя 48 часов после заражения. Группы из девяти морских свинок были заражены смертельной дозой вируса Ласса (GPA-LASV), после чего их лечили подкожным введением один раз в день в течение двух недель фавипиравира (150 или 300 мг/кг/день), рибавирина (50 мг/кг/день) или плацебо. Более того, фавипиравир обеспечивал

100% выживаемость животных в этой модели даже в тех случаях, когда лечение начиналось спустя 5 или 7 дней после инфицирования, а в случае начала терапии на 9-й день после инфицирования в ходе 42-дневного эксперимента погибло лишь одно животное. На этом примере очевиден очень высокий защитный эффект фавипиравира.

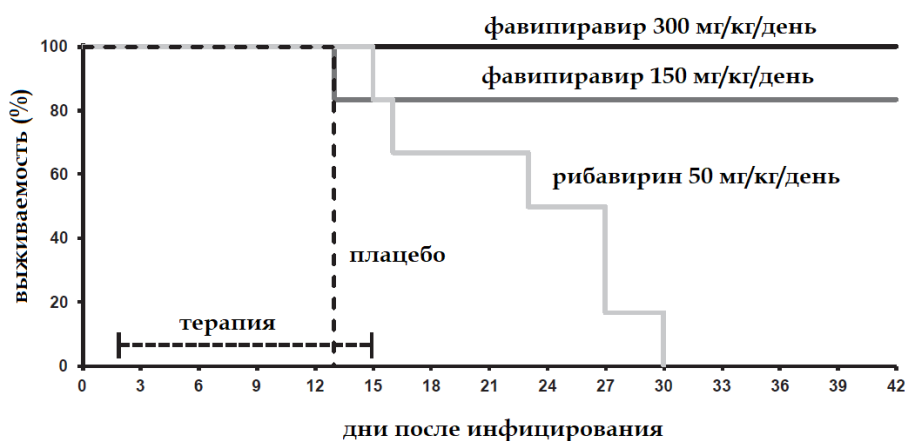


Рисунок 3. Результаты лечения летальной инфекции вируса Ласса у морских свинок фавипиравиром (по материалам Safronetz D et al. [34]).

Как это ни парадоксально звучит, *in vivo* исследования на моделях животных, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, до сих пор являются более редкими, чем клинические исследования препаратов против этого же патогена. Этот парадокс связан с тем, что в условиях коронавирусной пандемии мировые исследовательские ресурсы были в экстренном режиме преимущественно сконцентрированы на ускоренных клинических исследованиях репозиционируемых препаратов, способных быстро привести к специфическим средствам терапии COVID-19.

В исследованиях на сирийских хомяках, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, фавипиравир в терапевтическом режиме в дозах 600 и 1000 мг/кг дважды в сутки в течение 4 дней значительно, вплоть до 4 $\log_{10}$ единиц, снижал титры инфекционного вируса в легких и заметно улучшал их гистопатологию [35]. Более того, высокая доза фавипиравира (1,000 мг/кг в сутки) практически блокировала вирусную инфекцию хомяков, которые находились в прямом контакте с инфицированными особями, в то время как гидроксихлорохин был неэффективен в качестве профилактики. В другой работе было показано, что высокая доза фавипиравира (1,400 мг/кг в сутки), введенная за 1 сутки до интраназального инфицирования вирусом SARS-CoV-2, приводила к полному подавлению вирусной репликации

вируса в легких хомяков [36]. Таким образом, к настоящему времени надежно установлено, что фавипиравир в нетоксичных дозах проявляет выраженный защитный эффект против вируса SARS-CoV-2 в модели мелких животных.

В целом имеющиеся на сегодня сведения о доклинической эффективности фавипиравира на *in vitro* и *in vivo* моделях свидетельствуют о его значимом фармакологическом действии в отношении вируса SARS-CoV-2, хотя и в достаточно высоких дозах.

Особенности внутриклеточного цикла биохимической активации. Как отмечалось в разделе, посвященном механизмам активности фавипиравира, схема его биохимической активации уникальна среди всех противовирусных препаратов, поскольку включает в себя стадию фосфорилирования фавипиравира гипоксантин-гуанин-фосфорилтрансферазой, ведущее к рибозилмонофосфату фавипиравира [12]. Все другие противовирусные соединения данного типа представляют собой уже собранные нуклеозидные аналоги, содержащие природные или модифицированные фрагменты рибозы и нуклеинового основания. Указанное обстоятельство накладывает определенные особенности на фармакологический профиль фавипиравира.

Многостадийный цикл биохимической активации фавипиравира с участием внутриклеточных ферментов приводит к ухудшению дозовых и концентрационных параметров эффективности. Было показано, что реакция фосфорилирования является малоэффективной: так, при инкубации фавипиравира с экстрактом клеток MDCK, его максимальная конверсия в фавипиравир-РМФ спустя 25 часов не превысила 35% [12, 13]. Интересным экспериментальным фактом является очень низкая стабильность водных растворов рибонуклеозида фавипиравира в мягких условиях, приближенных к физиологическим [37]: так, время полужизни этого соединения в 5 мМ растворе бикарбоната аммония (рН 8) составляет всего 112 мин. Было показано, в частности, что в таких условиях происходит быстрое замещение атома фтора на гидроксильную группу, что приводит к неактивным метаболитам. Авторы этой работы предположили, что быстрая деградация рибонуклеозида фавипиравира способна внести свой вклад в общую невысокую эффективность трансформации в активный рибозилтрифосфат.

Механизмы и эффективность дальнейшего фосфорилирования фавипиравира-РМФ, ведущего к активному рибозилтрифосфату, пока остаются малоисследованными. В любом случае очевидным является достаточно низкий суммарный выход активного метаболита в расчете на исходный фавипиравир, что находит отражение в высоких концентрациях фавипиравира, необходимых для достижения значимых эффектов подавления репликации РНК-вирусов на всех уровнях – клеточном *in vitro*, доклиническом *in vivo* и клиническом.

С другой стороны, следует отметить и определенные преимущества, вытекающие из особенностей цикла биохимической активации фавипиравира с участием внутриклеточных ферментов. Можно предположить, что этот цикл обеспечивает повышенный контроль со стороны клетки за уровнем активного метаболита по механизмам обратной связи, что потенциально препятствует побочным реакциям и связанным с ними токсическим эффектам. Этот вывод косвенно подтверждается, во-первых, в 1000 раз более низкой мутагенной активностью фавипиравира по сравнению с молнупиравиром [33], а во-вторых, неспособностью фавипиравира ингибировать ДНК-полимеразы клеток человека в концентрациях вплоть до 1000 мкМ/л [29]. Указанные экспериментальные факты обуславливают высокую селективность фавипиравира по отношению к РНК-вирусам и безопасность для человека. Дополнительные

комментарии по этому вопросу в разделе 5 настоящего обзора.

Еще одним следствием уникальной ненуклеозидной природы фавипиравира является полное структурное подобие достроенной рибозилтрифосфатной части активного метаболита фавипиравира природным рибонуклеозидтрифосфатам. В противоположность этому, у многих противовирусных нуклеозидных аналогов (например, ремдесивир, галидесивир, гемцитабин и другие) эта часть структуры является модифицированной, что потенциально влечет за собой снижение широты действия и увеличение вероятности формирования резистентных штаммов. Косвенным подтверждением этого вывода является недавняя идентификация клинического штамма SARS-CoV-2, резистентного к ремдесивиру [25], в то время как существенно более длительный опыт исследований и практического использования фавипиравира позволил идентифицировать лишь ряд нежизнеспособных или эволюционно нестабильных резистентных штаммов, но не привел к обнаружению клинических резистентных мутаций [38].

С технологической точки зрения, отсутствие стадии присоединения к псевдонуклеиновому пиразиновому основанию рибозильной части означает существенное упрощение технологии синтеза и снижение затрат на производство лекарственного средства. Необходимо при этом отметить, что синтетическое рибозильное производное фавипиравира (фавипиравир-Р, схема 2) не показало никакого улучшения фармакологических показателей по сравнению с фавипиравиром [38].

4. Терапия COVID-19. Клинические данные

Фармакокинетика и метаболизм. Фавипиравир отличается удобной пероральной формой и благоприятным фармакокинетическим профилем [39, 40]. Исследования, проведенные на здоровых японских добровольцах, показали, что он обладает высокой пероральной биодоступностью (~94%) и низким объемом распределения (10-20 л). Максимальная концентрация фавипиравира в плазме крови наступает через 2 часа после перорального приема, а затем быстро снижается с периодом полувыведения 2-5,5 часа. Как T_{max} , так и период полувыведения увеличиваются после приема нескольких доз. Связывание фавипиравира с

белками плазмы крови человека составляет 54% [41].

Препарат подвергается окислительному метаболизму в печени, в основном под действием альдегид-оксидазы (АО) и частично ксантинооксидазы с образованием неактивного 5-гидроксильного метаболита, выводимого почками [39]. Исследования *in vitro* показали, что фавипиравир может ингибировать активность АО концентрационно- и время-зависимым образом, что объясняет самоингибирование инактивационного метаболизма фавипиравира и увеличение соотношения фавипиравир/5-гидроксифавипиравир в плазме после хронического приема [39]. Учитывая тот факт, что ряд лекарственных препаратов (например, циталопрам [42], залеплон [43], фамцикловир [44], и сулиндак [45]) метаболизируются альдегид-оксидазой, в литературе отмечался потенциал лекарство-лекарственных взаимодействий, которые необходимо тщательно контролировать [40].

Профиль безопасности. Фавипиравир отличается благоприятным и хорошо исследованным профилем безопасности. Наиболее полные систематические сведения на этот счет представлены в обзорной работе группы исследователей из Великобритании [46]. Авторы проводили поиск в базах данных EMBASE и MEDLINE, дополненных соответствующими сведениями с сайта ClinicalTrials.gov. Были проанализированы все исследования, оценивающие применение фавипиравира на людях до 27 марта 2020 года. Двадцать девять исследований были определены как потенциальные источники доказательств клинической безопасности фавипиравира. Препаратами сравнения были осельтамивир, умифеновир, лопинавир/ритонавир или плацебо. Исследование показало, что фавипиравир демонстрирует более низкую долю нежелательных явлений 1-4 класса и желудочно-кишечных, а также общий профиль безопасности, сопоставимый с препаратами сравнения (в подавляющем большинстве случаев при сравнении с плацебо). Единственным достоверным побочным эффектом, наблюдаемым в большинстве клинических исследований, было повышение уровня мочевой кислоты, со статистически значимой разницей между фавипиравиром и препаратами сравнения (5,8% против 1,3% случаев, $P < 0,0001$). Этот эффект не связан с клиническими проявлениями и является транзиторным, однако для полной оценки его потенциальных долгосрочных последствий требуются более длительные периоды посттерапевтического наблюдения. Сообщалось

также о возможном влиянии препарата на удлинение интервала QT, однако вопрос остается неясным: ранние фармакодинамические исследования указывают на потенциальную положительную связь [47], однако последующее японское исследование не подтвердило этот риск [48].

Недавно были опубликованы результаты общенационального обсервационного когортного исследования японских пациентов, получавших фавипиравир в рамках клинической помощи в период с февраля 2020 г. по декабрь 2021 г. Всего было зарегистрировано 17 508 госпитализированных пациентов, получавших фавипиравир, из 884 больниц. Был также сделан вывод, что фавипиравир хорошо переносится пациентами с COVID-19 [87].

Аналогичный вывод о хорошей переносимости фавипиравира характерен для абсолютного большинства опубликованных к настоящему времени клинических исследований. Судя по имеющимся данным, прием фавипиравира не противопоказан даже пациентам с нарушенной функцией почек. Так, по итогам ретроспективного анализа 921 клинического случая был сделан вывод, что препарат в целом хорошо переносится пациентами даже с тяжелыми нарушениями функции почек [50]. В другой работе исследовалась терапия фавипиравиром пациентов в возрасте до 18 лет с подтвержденным диагнозом COVID-19 и мультисистемным воспалительным синдромом у детей (MIS-C) с поражением почек [51]. Был сделан вывод, что фавипиравир является подходящим вариантом терапии у пациентов, страдающих COVID-19 с поражением почек, без необходимости корректировки дозы.

Наиболее серьезными в контексте массового применения представляются данные о том, что фавипиравир обладает тератогенным потенциалом и эмбриотоксичностью, которые были получены на животных моделях [47]. По этой причине Бюро по безопасности лекарств Японии рекомендует строго воздерживаться от применения фавипиравира женщинами репродуктивного возраста. Недавно было также показано, что воздействие фавипиравира на беременных белых крыс Wistar способно ухудшить метаболизм и этапы формирования костной ткани, а также задержать развитие эмбрионов [88].

Следует, впрочем, отметить, что в настоящее время в литературе отсутствуют сведения о каких-либо нежелательных последствиях приема фавипиравира для беременных женщин или плода. Более того, согласно недавнему

исследованию, основанному на выборке из 29 беременных женщин, прием фавипиравира не влиял на массу и длину тела, а также окружность головы новорожденных [89]. Был сделан вывод, что фавипиравир не является тератогенным для человека. К аналогичному выводу пришла и другая группа исследователей, изучавших отдельные случаи применения препарата беременными женщинами [90]. Были также получены экспериментальные свидетельства того, что прием фавипиравира не влияет на сперматогенез и уровень андрогенов в сыворотке крови мужчин-пациентов в долгосрочном периоде [49]. Тем не менее, в соответствии с современными клиническими рекомендациями, перед назначением фавипиравира женщинам детородного возраста необходимо исключить беременность, а мужчины, принимающие фавипиравир, должны использовать эффективные методы контрацепции во время терапии и в течение 7 дней после ее окончания.

Клиническая эффективность терапии COVID-19. Фавипиравир активно изучается в клинических исследованиях по всему миру с начала 2010-х годов как средство терапии тяжелых инфекций, вызываемых различными РНК-вирусами [1]. После успешных клинических испытаний в качестве препарата для лечения

сезонного гриппа, проведенных в Японии и США, в 2014 году фавипиравир был одобрен в Японии в качестве препарата для лечения новых вирусов гриппа. Фавипиравир был также успешно использован для постконтактной профилактики и лечения пациентов с инфекцией, вызванной вирусом Эбола, во время эпидемии этого смертельного вируса в Западной Африке в 2014 году [2].

В ответ на коронавирусную пандемию, с начала 2020 года и вплоть до настоящего времени инициированы десятки клинических исследований фавипиравира как средства терапии COVID-19. Начало было положено китайскими исследователями, которые уже в марте 2020 года представили первые обнадеживающие данные по клинической эффективности препарата в лечении COVID-19 на когорте из 80 пациентов [52]. Фавипиравир показал значительно улучшенную эффективность лечения COVID-19 с точки зрения прогрессирования заболевания и вирусного клиренса, чем комбинация лопинавир/ритонавир.

После этого были проведены десятки различных клинических исследований фавипиравира или его комбинаций. Результаты наиболее значимых, по мнению авторов настоящего обзора, работ, представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2. Клинические исследования, в которых продемонстрирована эффективность фавипиравира в терапии COVID-19.

№	Основной результат	Источник
1	Первые данные по клинической эффективности препарата в лечении COVID-19 на когорте из 80 пациентов, опубликованные в марте 2020 г. Ф. показал значительно улучшенную эффективность лечения COVID-19 с точки зрения прогрессирования заболевания и вирусного клиренса, чем комбинация лопинавир/ритонавир.	[52]
2	В мае 2020 года в России было проведено мультицентровое рандомизированное клиническое исследование фазы II/III Ф. (Авифавира) у пациентов с умеренным заболеванием COVID-19 (Clinical Trials Registration NCT04434248). Препарат обеспечил эффективное очищение от вируса SARS-CoV-2 у 62,5% пациентов в течение 4 дней, был безопасен и хорошо переносился.	[53]
3	В Индии было проведено рандомизированное, открытое, параллельное, многоцентровое исследование фазы III взрослых пациентов (18-75 лет) с подтвержденным COVID-19 с легкой или умеренной симптоматикой. 150 пациентов были рандомизированы на группы Ф. (n = 75) и контрольную (n = 75). Медиана времени до прекращения выделения вирусов составила 5 дней против 7 дней (P = 0,129), а медиана времени до клинического излечения составила 3 дня против 5 дней (P = 0,030), для Ф. и контроля.	[54]
4	В Японии было проведено рандомизированное, слепое, плацебо-контролируемое исследование III фазы по оценке эффективности и безопасности Ф. у 156 пациентов COVID-19 с пневмонией умеренной тяжести. Первичной конечной точкой был комбинированный результат, определяемый как время до улучшения температуры, уровня насыщения кислородом (SpO ₂), результатов визуализации грудной клетки и выздоровления до полного очищения от SARS-CoV-2. Медиана времени достижения	[55]

	первичной конечной точки составила 11,9 дней в группе Ф. и 14,7 дней в группе плацебо, со значимой разницей ($p = 0,0136$).	
5	Описано успешное лечение пациентов с ранним COVID-19 Ф., обеспечивающее быстрое и эффективное очищение назальных выделений от вируса SARS-CoV-2, независимо от того, было ли оно начато относительно рано или поздно в течение первой недели инфекции.	[56]
6	В проспективном, рандомизированном, открытом, многоцентровом исследовании Ф. для лечения 89 пациентов с COVID-19 в 25 больницах Японии было показано, что Ф. сокращал время до выздоровления. Ни прогрессирование заболевания, ни смерть не наступили ни у одного из пациентов в течение 28 дней.	[57]
7	Исследовались 107 пациентов с COVID-19 в критическом состоянии, госпитализированных в отделение интенсивной терапии (ОИТ). Медиана пребывания в ОИТ составила 6,6 дней в группе Ф. и 9 дней в группе лопинавира/ритонавира, со статистически значимым различием ($p = 0,010$).	[58]
8	Исследовались 204 пациента с пневмонией COVID-19. Применение Ф. было более эффективным, чем LPV/RTV, в снижении смертности у госпитализированных пациентов с COVID-19.	[59]
9	В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании, включавшем 96 пациентов с COVID-19, исследовались хлорохин и Ф. Ни один из пациентов в группе Ф. не нуждался в механической вентиляции ($p = 0,129$). Ф. уменьшал продолжительность пребывания в больнице и потребность в механической вентиляции.	[60]
10	Описаны два сложных случая успешного излечения пациентов с тяжелым течением COVID-19 с использованием терапии Ф. в комбинации с кортикостероидом и экстракорпоральной мембранной оксигенацией.	[61]
11	Исследовались 40 пациентов с COVID-19, у которых развилась тяжелая пневмония. После лечения Ф. 30 пациентов (82,5%) были выписаны из больницы с полным выздоровлением, 6 пациентов (15%) умерли, и 1 пациент (2,5%) все еще находился в отделении интенсивной терапии на момент написания статьи. Выводы: Ф. ассоциировался со значительным клиническим и лабораторным улучшением у большинства пациентов, является безопасным препаратом без серьезных побочных эффектов и заслуживает дальнейшего изучения.	[62]
12	Исследовалось применение Ф. на 180 пациентах с тяжелой COVID-19 пневмонией. Начало приема Ф. в течение первых 72 ч после появления симптомов заболевания снизило летальность у пациентов с COVID-19.	[63]
13	Исследовались 168 пациентов с легкой и средней степенью тяжести COVID-19, из которых 112 получали фавипиравир, а 56 получали стандартное лечение. Медиана времени до клинического улучшения составила 6,0 дней в группе фавипиравира и 10,0 дней в группе со стандартом терапии; разница составила 4 дня ($P=0,007$). Уровень элиминации вируса на 5-й день в группе фавипиравира был значительно выше, чем в группе стандарта терапии: 81,2% vs. 67,9% ($P=0,022$). Частота клинического улучшения на 7-й день в группе фавипиравира была в 1,5 раза выше, чем в группе стандарта терапии: 52,7% против 35,8% ($P=0,020$).	[64]
14	Были исследованы 237 медицинских работников с диагнозом COVID-19 легкой или средней степени тяжести в период с 11 марта 2020 г. по 1 января 2021 г., которые получали гидроксихлорохин ($n = 114$) или Ф. ($n = 123$). Оба препарата были сходны с точки зрения улучшения клинических симптомов, но Ф. был значительно более эффективен в снижении вирусной нагрузки и частоты госпитализаций. Кроме того, Ф. вызывал значительно меньше побочных эффектов, чем гидроксихлорохин.	[91]
15	Двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование было проведено среди 57 госпитализированных пациентов с COVID-19 на ранней стадии заболевания. Из них 29 пациентов получали Ф., а остальные 28 пациентов получали плацебо в	[92]

	соответствии со стандартом лечения. Ф. продемонстрировал значительное улучшение клинического состояния и выздоровление пациентов с COVID-19 на ранних стадиях их инфекции.	
16	Исследовалась эффективность Ф. в легких случаях COVID-19 без пневмонии и его влияние на элиминацию вируса, клиническое состояние и риск развития пневмонии COVID-19. Среднее время до устойчивого клинического улучшения составило 2 и 14 дней для Ф. и контрольной группы, соответственно. Группа Ф. также имела значительно более высокие шансы на клиническое улучшение в течение 14 дней после регистрации (79% против 32% соответственно, $P < 0,001$).	[93]
17	Было проведено сравнение смертности от COVID-19 в отделении интенсивной терапии (ОИТ) и общей госпитальной смертности у пациентов, получавших Ф. и лопинавир-ритонавир. Всего были исследованы данные 100 пациентов. Ф. использовался в качестве лечения 85% пациентов, остальные получали лопинавир-ритонавир. Смертность у пациентов, получавших Ф., была меньше, чем у пациентов, получавших лопинавир-ритонавир.	[94]
18	В России были исследованы две группы пациентов с умеренной пневмонией COVID-19, подтвержденной ПЦР тестом: первая группа ($n = 100$) получала Ф., вторая ($n = 100$) – стандарт терапии (СТ). Группа, леченая Ф., показала значимые улучшения по большинству первичных и вторичных показателей по сравнению с группой СТ: процент пациентов с улучшением клинического статуса на 10-й день терапии – 27% и 15%, $P 0.0372$; медианное время (дни) до наступления клинического улучшения – 8 и 12, $P < 0.0001$; доля пациентов (%) с полной элиминацией вируса на 10-й день по результатам ПЦР – 98% и 79%; медианное время (дни) до момента прекращения лихорадки – 4 и 5 дней, $P 0.052$; доля пациентов с улучшением в состоянии легких по данным КТ к концу периода терапии – 60% и 40%, $P 0.1953$; доля пациентов без клинических признаков заболевания на 10 день после начала терапии – 44% и 10%; доля пациентов, у которых температура упала ниже 37,2 С на третий день после начала терапии – 60% и 37% (все величины приведены для групп Ф. и СТ, соответственно).	[95]

Таблица 3. Ретроспективные исследования, в которых продемонстрирована эффективность фавипиравира в терапии COVID-19.

№	Основной результат	Источник
1	Ретроспективно исследовались 115 пациентов с тяжелым COVID-19. Значительное снижение вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в носоглотке было достигнуто у пациентов COVID-19, получавших Ф.-содержащую схему терапии. Существенное снижение вирусной нагрузки в носоглотке наблюдалось спустя три дня после начала терапии Ф. ($P = 0,001$).	[65]
2	Описано ретроспективное исследование терапии Ф. пациентов с COVID-19, которое проводилось в двух государственных/специализированных больницах Саудовской Аравии. Результаты: медиана времени до выписки составила 10 дней в группе, принимавшей Ф., по сравнению с 15 днями в группе, принимавшей поддерживающую терапию. Преимущество ускоренной выписки наблюдалось по всему спектру тяжести COVID-19.	[66]
3	Было проведено ретроспективное обсервационное когортное исследование, включающее взрослых пациентов с COVID-19 в одном центре в Турции. Было обнаружено, что раннее начало терапии Ф. снижает вирусную нагрузку и прогрессирование заболевания, а также уровень С-реактивного белка. Для улучшения клинических результатов лечение Ф. должно быть начато незамедлительно.	[67]
4	В ретроспективном исследовании фавипиравир и гидроксихлорохин показали сопоставимую эффективность в снижении смертности и потребности в кислороде у пациентов с COVID-19, однако фавипиравир имеет более благоприятный профиль безопасности в отношении кардиотоксичности.	[68]
5	Исследовалась связь между терапией Ф. и частотой госпитализаций в отделения	[69]

	интенсивной терапии (ОИТ) в Стамбуле в связи с COVID-19. Результаты: Процент пациентов, нуждающихся в госпитализации в отделение интенсивной терапии, снизился с 24% до 12%, а процент интубированных пациентов снизился с 77% до 66%. Эти различия были статистически значимыми. Включение Ф. в национальный протокол лечения COVID-19 в Турции может объяснить снижение частоты госпитализации в отделение интенсивной терапии и интубации.	
6	Был проведен обзор опыта лечения Ф. пневмонии, вызванной COVID-19, с целью выявления предикторов ответа на лечение. Было выяснено, что пациенты с нетяжелой пневмонией при поступлении, у которых лихорадка исчезла в течение двух дней после лечения, с большей вероятностью получают излечение при приеме Ф.	[96]
7	В международных и китайских базах данных был проведен поиск рандомизированных контролируемых клинических испытаний, оценивающих Ф. для лечения COVID-19. Был проведен метаанализ и обобщена опубликованная литература для оценки соответствующих терапевтических эффектов. Выяснено, что Ф. значительно способствует элиминации вируса и сокращает продолжительность госпитализации у пациентов с COVID-19 в легкой и средней степени тяжести, что может снизить риск тяжелых исходов заболевания у пациентов. Однако результаты не показали преимуществ Ф. у тяжелых пациентов.	[97]
8	Описано многоцентровое ретроспективное исследование 360 пациентов, проведенное в четырех центрах в Индии, для оценки эффективности и безопасности приема Ф. Было обнаружено, что Ф. обеспечивает клиническое излечение более 90% пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести, что свидетельствует в пользу использования Ф. при лечении COVID-19. Ф. хорошо переносится, с минимальными побочными эффектами, которые носят транзиторный характер.	[98]
9	Были изучены сравнительные клинические данные пациентов с COVID-19, которые получали лечение Ф. на ранней стадии (в течение 3 дней после поступления), и пациентов, которых начали лечить спустя три дня после поступления. Выяснилось, что раннее лечение Ф. может сократить продолжительность пребывания в больнице и улучшить клинические показатели пациентов с COVID-19.	[99]
10	Целью обсервационного ретроспективного исследования, проведенного в отделении интенсивной терапии Медицинского городка короля Сауда с июня по август 2020 года, была оценка эффективности и безопасности Ф. при тяжелой инфекции COVID-19. Ф. продемонстрировал хороший терапевтический ответ у пациентов с тяжелой инфекцией COVID-19 с точки зрения средней продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии, хотя и не продемонстрировал положительного влияния на смертность.	[100]
11	В данном исследовании была ретроспективно собрана демографическая и клиническая информация по пациентам с COVID-19, получавших Ф. во время госпитализации с 27 апреля 2021 г. по 2 июля 2021 г. Низкие показатели госпитализации и смертности наблюдались у пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести, получавших Ф. Осторожность может потребоваться у пожилых пациентов, у пациентов с одышкой или потерей вкуса, а также у пациентов, получающих 10-дневный курс Ф. или дополнительных кортикостероидов.	[101]

Многие из клинических исследований фавипиравира как средства терапии COVID-19 в настоящий момент находятся в активной фазе. Текущий статус по результатам завершенных исследований анализировался в целом ряде исследовательских и обзорных публикаций (например, [70, 71]), а также мета-исследований. В мета-анализе 9 завершенных клинических исследований было показано значительное клиническое улучшение в группе фавипиравира

по сравнению с контрольной группой в течение семи дней после госпитализации [72]. В группе фавипиравира наблюдался более высокий уровень вирусного клиренса, меньшая необходимость в кислородной терапии, пониженный на 30% уровень смертности, чем в контрольной группе, хотя эти результаты не были статистически значимыми. Авторы обзора предположили, что недостаточная статистическая значимость указанных результатов объясняется тем, что в

большинстве исследований участвовали пациенты с развитыми симптомами заболевания, тогда как для проявления максимального эффекта желательно применение фавипиравира до появления у пациента выраженных симптомов COVID-19.

Другой систематический мета-анализ 11 клинических исследований показал, что фавипиравир вызывает эффективное очищение организма от вируса SARS-CoV-2 к 7 дню и способствует клиническому улучшению в течение 14 дней [73]. Препарат эффективен для лечения

COVID-19, особенно у пациентов с легкой и средней степенью тяжести заболевания. Доля пациентов с клиническим улучшением на 7 и 14 дни в группе Ф. составила 54,33 и 84,63%, соответственно, по сравнению с 34,40 и 65,77%, соответственно, в группе сравнения.

Отдельно следует отметить потенциал использования комбинаций фавипиравира с другими лекарственными препаратами. Проведен уже ряд клинических исследований на эту тему (табл. 4), которые свидетельствуют о хороших перспективах этого подхода.

Таблица 4. Клинические исследования комбинаций фавипиравира с другими лекарствами.

№	Описание	Источник
	В проспективное одноцентровое исследование были включены участники с умеренной COVID-19 пневмонией. Пациенты получали комбинации внутривенного (IV) Апротинина и HCQ (когорты 1), ингаляционного лечения Апротинином и HCQ (когорты 2) или IV Апротинина и Ф. (когорты 3). Во всех когортах показана 100% эффективность в предотвращении перевода пациентов (n = 30) в отделение интенсивной терапии. Эффект в когорте 3 с Ф. был наиболее выраженным, и медиана времени до элиминации SARS-CoV-2 составила 3,5 дня, нормализация концентрации CRP - 3,5 дня, концентрации D-димера - 5 дней; температура тела - 1 день, улучшение клинического состояния или выписка из больницы - 5 дней, а снижение поражения легких у пациентов на 14 день составило 100%.	[74]
	Описаны 11 клинических случаев лечения пациентов с тяжелым COVID-19, которые получали комбинированное лечение нафамостата мезилатом и фавипиравиром. Все 11 пациентов находились на стационарном наблюдении не менее 33 дней, один пациент умер.	[75]
	Описано лечение 26 пациентов с COVID-19: 14 были рандомизированы в комбинированную группу, 7 - в группу фавипиравира и 5 - в группу тоцилизумаба. Кумулятивная частота ремиссии поражения легких на 14-й день была самой высокой в комбинированной группе. Комбинированная терапия значительно облегчала клинические симптомы и помогала нормализовать показатели крови.	[76]
	Комбинированная пероральная терапия фавипиравиром, камостатом и циклесонидом может сократить продолжительность пребывания в стационаре без проблем с безопасностью у пациентов с умеренной пневмонией COVID-19.	[102]

Также следует отметить хорошие перспективы усиления клинической эффективности фавипиравира за счет разработки более оптимальных форм применения. Например, было показано, что доставка фавипиравира через ингалятор мягкого тумана обеспечивает у крыс более высокую локальную концентрацию в легких по сравнению с плазмой, без каких-либо повреждения легких, сердечной или гепаторенальной дисфункции [103]. В другой работе исследовались аэродинамические профили *in vitro* ингаляционной формы фавипиравира [104]. Полученные результаты также свидетельствовали о том, что раствор фавипиравира для ингаляций можно рассматривать как многообещающую форму его

доставки в легкие при лечении пациентов с COVID-19.

Можно рассчитывать на то, что результаты ряда продолжающихся клинических исследований позволят уточнить ключевые аспекты клинического применения фавипиравира как средства терапии COVID-19 и других опасных РНК-вирусных инфекций.

Анализ критических публикаций. Как свидетельствуют данные из таблиц 3 и 4, в большинстве исследований клинической эффективности фавипиравира в терапии COVID-19 были достигнуты убедительные результаты, свидетельствующие о несомненной клинической эффективности препарата. Однако в ряде

недавних работ, включая рандомизированные клинические исследования, была показана ограниченная эффективность фавипиравира в лечении пациентов с COVID-19 (табл. 5).

Таблица 5. Работы, в которых была показана ограниченная клиническая эффективность фавипиравира.

№	Описание	Источник
1	Пациентов с подтвержденным ПЦР COVID-19 и симптомами в течение 5 дней или менее рандомизировали в соотношении 1:1 для получения Ф. или соответствующего плацебо в течение 14 дней. Ф. не улучшил время вирусологического излечения или клинические исходы и не проявил противовирусного эффекта при лечении ранней симптоматической инфекции COVID-19.	[105]
2	Целью экспериментального исследования было сравнение трех групп: Ф., гидроксихлорохин, стандартная терапия у пациентов с симптомами, инфицированных SARS-CoV-2, в открытом рандомизированном клиническом исследовании. Показатели не отличались между Ф., гидроксихлорохином и стандартной терапией при легкой и средней степени тяжести заболевания COVID-19. При этом терапия Ф. казалась безопасной с тенденцией к увеличенному клиренсу вируса.	[106]
3	В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом КИ взрослые с ранней легкой и средней степенью тяжести COVID-19 были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения Ф. или плацебо. Оценивали время до устойчивого клинического выздоровления (TT-SCR), прогрессирования COVID-19 и прекращения выделения вируса. Ф. хорошо переносился, но не был эффективен по указанным показателям.	[107]
4	Исследование было направлено на оценку влияния Ф. на клинические показатели госпитализированных пациентов с COVID-19 средней и тяжелой степени. Были исследованы 598 пациентов с COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести, из которых 156 (26%) получали Ф. Терапия Ф. оказалась неэффективной в снижении продолжительности пребывания в стационаре и внутрибольничной смертности у пациентов с COVID-19 средней и тяжелой степени.	[108]
5	Было проведено открытое рандомизированное клиническое исследование в 14 государственных больницах Малайзии (февраль-июль 2021 г.) среди 500 пациентов с симптомами COVID-19 в возрасте ≥ 50 лет с сопутствующими патологиями. Для данной категории пациентов с COVID-19 с высоким риском прогрессирования заболевания лечение пероральным Ф. не предотвращало прогрессирование заболевания.	[109]
6	Ретроспективное когортное исследование пациентов с COVID-19, попавших в отделение интенсивной терапии, было проведено в пяти больницах в Королевстве Саудовская Аравия. Было выявлено, что Ф. не превосходит другие противовирусные препараты в устранении симптомов заболевания, предотвращения осложнений, контроле цитокинового шторма. Ф. также не влиял на продолжительность пребывания в стационаре по сравнению с контрольной группой, а также на общую летальность.	[110]

Учитывая наличие подобных данных, необходимо проанализировать как объективные, так и возможные субъективные факторы, способные влиять на клиническую эффективность фавипиравира.

В первую очередь, необходимо подчеркнуть желательность как можно более раннего начала приема фавипиравира. Оптимальные результаты терапии достижимы, если лечение начинается в первые 3-5 дней. Этот вывод следует как из уже имеющегося обширного клинического опыта [72], так и из того известного факта, основанного на результатах вирусного динамического моделирования, что фавипиравир, как и любой другой препарат, влияющий на вирусную

репликацию, будет иметь лишь ограниченное влияние на вирусную нагрузку, если лечение начато после прохождения его пика, независимо от противовирусной эффективности препарата [78]. Этот вывод критически важен при терапии COVID-19 фавипиравиром и другими препаратами прямого противовирусного действия, поскольку экспериментально показано, что максимальная вирусная нагрузка в верхних дыхательных путях при инфекции SARS-CoV-2 достигается примерно на 4-й день после инфицирования [79] при легких и умеренных формах заболевания, а в дальнейшем патогенез заболевания развивается в основном за счет иммуновоспалительных процессов, не связанных

напрямую с влиянием вируса. На эффективность терапии влияет и широкий ряд других факторов, включая степень тяжести заболевания, пол и возраст пациентов, наличие сопутствующих заболеваний, генетические различия между исследуемыми популяциями и многое другое.

В связи с этим характерно, что как минимум в половине указанных исследований, показавших ограниченную клиническую эффективность фавипиравира (табл. 5), речь идет о пациентах с умеренной и тяжелой пневмонией, начавших лечение спустя достаточно длительное время после заражения, или о пожилых пациентах с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, находящимися в зоне риска.

Еще один фактор связан с особенностями фармакокинетики фавипиравира. Так, в недавнем проспективном обсервационном исследовании анализировались фармакокинетические характеристики фавипиравира у взрослых пациентов, госпитализированных с COVID-19 легкой и средней степени тяжести [111]. Было выяснено, что концентрация фавипиравира в крови пациентов демонстрирует значительную изменчивость во время лечения COVID-19, и для поддержания целевых концентраций может потребоваться терапевтический мониторинг препарата. Очевидно, что эта особенность вносит дополнительную вариабельность в результаты клинических исследований фавипиравира.

Существенное влияние оказывает и такой специфический фактор как приверженность (комплаентность) пациента терапии. В литературе неоднократно аргументировалось, что наиболее уязвимыми в отношении неудовлетворительной приверженности лечению являются пациенты с заболеваниями, протекающими малосимптомно или бессимптомно и требующими длительного курсового приема [80]. Как мировой опыт, так и наблюдения российских клиницистов (неопубликованные данные) свидетельствует о том, что высокие дозы фавипиравира (1600 мг в первый день и до 800 мг в последующие дни) и относительно длительный курс (до 14 дней) приводят к тому, что некоторые пациенты не выдерживают предписанный врачом режим приема. Пока не отмечено систематических научных исследований фактора приверженности терапии фавипиравиром, однако в некоторых публикациях отмечается необходимость его учета в качестве критерия к набору пациентов для клинического исследования (например, [81]). В индийских интернет-источниках неоднократно отмечалась проблема комплаентности пациентов к многодневной терапии фавипиравиром, в результате чего некоторые компании-производители разработали специальные

лекарственные формы, содержащие повышенные дозы препарата или суспензионные (например, [112]).

Если организаторы исследований не учитывают указанных факторов, то это может исказить итоговые выводы. К сожалению, многие критические работы отличаются теми или иными недостатками и/или ограничениями дизайна клинических исследований. В качестве примера можно рассмотреть работу [77], в которой был сделан вывод о том, что добавление фавипиравира к стандарту лечения не приводит к существенной пользе. В частности, в группе фавипиравира по сравнению с группой контроля процент вирусно-негативных пациентов спустя 14 дней с момента начала терапии были ниже (77% против 100%, соответственно), а медианное время от начала приема препарата до момента клинического улучшения улучшилось лишь незначительно (14 дней против 15 дней, соответственно).

Однако относительно данных выводов следует выдвинуть целый ряд критических контраргументов. Во-первых, следует отметить очень малые выборки пациентов, участвовавших в этом исследовании: 9 и 10 человек в группе фавипиравира и контроля, соответственно; то есть все полученные результаты были статистически незначимыми. Во-вторых, схемы и длительность лечения до начала исследования были разными среди пациентов, и поэтому состояние пациентов в группах в начале исследования существенно различались, что не учитывалось при анализе контрольных точек; так, средний уровень С-реактивного белка в группе фавипиравира был существенно выше (27,3 мг/л против 2,1 мг/л в контрольной группе), что свидетельствует о более развитых воспалительных процессах. В-третьих, пациенты в группе фавипиравира были существенно старше по возрасту ($58,0 \pm 8,1$ лет против $46,6 \pm 14,1$ лет в контрольной группе). В-четвертых, обе группы отличались очень существенным дисбалансом по такому важному параметру как медианное время от момента возникновения симптомов заболевания до момента начала лечения: в группе фавипиравира оно составило 8,5 дней, а в контрольной группе – 13,6 дней; поэтому нет ничего удивительного в том, что как очищение от вируса, так и время до достижения клинического улучшения от момента начала приема не показали существенных улучшений в группе фавипиравира (в действительности же, пациенты из группы фавипиравира показали в среднем на 5-6 дней более быстрое выздоровление, если считать не от времени начала терапии, а от момента появления симптомов). В-пятых, следует отметить, что 8,5

дней с момента появления симптомов – это слишком позднее начало терапии фавипиравиром по причинам, обсуждавшимся выше. Большинство указанных ограничений были отмечены самими авторами данной работы, поэтому она служит не примером недобросовестных интерпретаций, а скорее иллюстрацией того, что как учет, так и анализ всех многочисленных факторов, влияющих на результаты подобных исследований, является очень трудной и не всегда выполнимой задачей в реальных условиях.

Более детальный анализ критических работ выходит за рамки настоящего исследования. По мнению авторов настоящего исследования, подобные работы приносят несомненную пользу, поскольку объективный критический анализ факторов, приводящих к снижению эффективности терапии фавипиравиром, способствует выработке оптимальных и наиболее действенных клинических стратегий.

5. Сравнение с конкурирующими препаратами для терапии COVID-19

Для определения наиболее действенной клинико-терапевтической или фармако-экономической стратегии при борьбе с таким опасным заболеванием как COVID-19 важнейшим вопросом является выбор наиболее предпочтительного фармакотерапевтического препарата. В этой связи актуальным является сравнение фавипиравира с другими средствами специфической терапии COVID-19. В настоящее время к таковым относятся ремдесивир, молнупиравир и паксловид (комбинация нирматрелвира/ритонавира).

В литературе нечасто можно найти сравнительные исследования указанных препаратов. Пожалуй, единственным систематическим обзором такого рода является недавняя работа российских и американских исследователей, в которой представлен комплексный сравнительный анализ сходств и различий трех пероральных средств терапии COVID-19 – фавипиравира, молнупиравира и нирматрелвира [113]. Этот обзор может быть рекомендован в качестве актуального и объективного исследования по рассматриваемой тематике. В настоящей работе мы приводим некоторые дополнительные сведения и комментарии, которые могут быть полезными при выборе оптимальной терапии. Далее представлен сравнительный анализ указанных лекарственных средств с фокусом на вопросах эффективности, безопасности и формирования резистентности.

Механизм действия. Трансформация в активные трифосфатные метаболиты является характерной чертой большинства противовирусных соединений, структурных аналогов нуклеозидов, в том числе фавипиравира, ремдесивира и молнупиравира. Ремдесивир преимущественно терминирует элонгацию растущей цепи РНК, тогда как молнупиравир вызывает летальные мутации в РНК-транскриптах [16]. В сравнении с этими препаратами фавипиравир, по-видимому, реализует более полный набор механизмов – терминация элонгации РНК, летальный мутагенез и конкурентное ингибирование RdRp. Реализация трех указанных механизмов приводит к эффективному ингибированию фавипиравиром процессов репликации РНК-вирусного генома и выраженному вирулицидному действию.

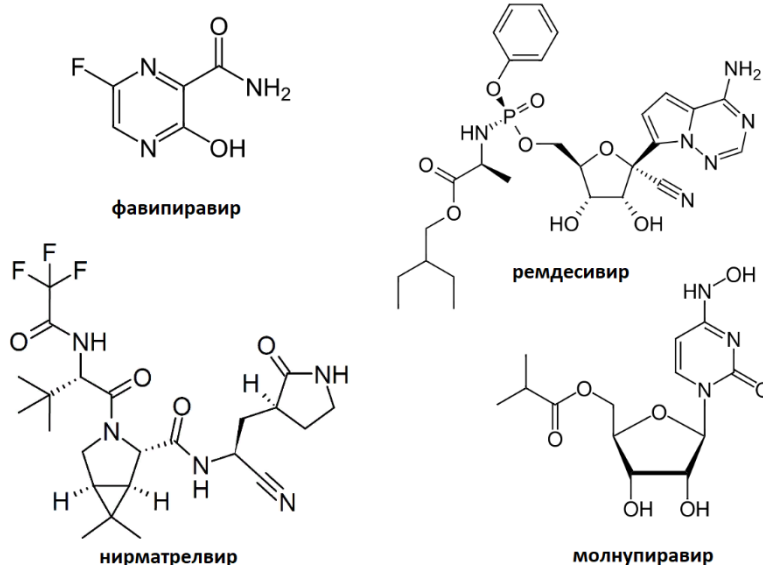


Рисунок 4. Структуры средств прямого противовирусного действия для терапии COVID-19. Нирматрелвир является активным компонентом препарата паксловид.

Паксловид обладает другим механизмом действия. Его основное действующее вещество нирматрелвир является ингибитором протеазы 3CL коронавируса, тогда как второй компонент – ритонавир – служит для замедления метаболизма нирматрелвира цитохромами печени для поддержания более высоких концентраций основного активного компонента в системном кровотоке [114].

Эффективность в доклинических исследованиях. Как было показано в разделе 3 настоящего обзора, фавипиравир и его клеточные метаболиты обладают высокой селективностью действия по отношению к РНК-вирусам. При этом они активны против широкого спектра РНК-вирусов, таких как грипп, Эбола, желтая лихорадка, чикунгунья, норовирус, энтеровирус и другие, что было продемонстрировано как на *in vitro*, так и на *in vivo* моделях, а также в клинических исследованиях [28, 31]. Из конкурирующих препаратов только молнупиравир может сравниться с фавипиравиром по широте действия на различные РНК-вирусы, тогда как паксловид и особенно ремдесивир обладают меньшей широтой действия.

Концентрационные параметры эффективности фавипиравира в *in vitro* и *in vivo* моделях, как правило, уступают таковым для ремдесивира и молнупиравира. Так, активность ремдесивира в *in vitro* клеточной модели ($EC_{50} = 0,77$ мкМ, $CC_{50} > 100$ мкМ, $SI > 129,87$) оказалась существенно выше, чем активность фавипиравира ($EC_{50} = 61,88$ мкМ, $CC_{50} > 400$ мкМ, $SI > 6,46$) [32]. Сходным образом, при прямом сравнении с фавипиравиром, анти-SARS-CoV-2 активность молнупиравира на другой клеточной модели оказалась выше более чем в 100 раз [33]. Указанные различия в *in vitro* активности вполне коррелируют с существенно более высокими дозами фавипиравира, требующимися для проявления сопоставимой эффективности на *in vivo* моделях и в клинике. Объяснение этим экспериментальным фактам следует искать в особенностях метаболических внутриклеточных трансформаций фавипиравира в сравнении с ремдесивиром и молнупиравиром (см. раздел 3 настоящего обзора).

Безопасность. Как показано выше в разделе 4, совокупность доклинических и клинических данных свидетельствует о высокой безопасности применения фавипиравира. Профиль клинических

побочных эффектов фавипиравира при лечении COVID-19 в основном связан с гиперурикемией, повышением уровня печеночных ферментов, диареей и тошнотой, при этом все указанные эффекты являются транзиторными. Наиболее проблемный аспект, обусловленный механизмом действия и связанный с потенциальной эмбриотоксичностью, в полной мере отражен в инструкциях к клиническому применению, в соответствии с которыми прием препарата противопоказан беременным и кормящим матерям.

Побочные и токсические эффекты трех других рассматриваемых препаратов являются как минимум не менее серьезными и заслуживающими пристального внимания при выборе терапии.

Так, следует отметить выраженный мутагенный потенциал молнупиравира, выявленный в ходе доклинических исследований. Прямое сравнение влияния молнупиравира и фавипиравира на клетки млекопитающих было проведено в недавней работе группы исследователей из США [33]. В этом исследовании было показано, что молнупиравир обладает мощным мутагенным действием на клетки млекопитающих CHO-K1 уже начиная с концентрации 0,3 мкМ, равной его EC_{50} на той же клеточной линии, инфицированной SARS-CoV-2, а уже в концентрации 3 мкМ мутагенный эффект молнупиравира сопоставим с влиянием прямого действия на клетки УФ-радиации. Предполагается, что мутагенность молнупиравира связана с тем, что его нуклеозидная форма, N4-гидроксицитизин (rNHC), попадающая в клетку в уже собранном виде, без участия клеточных ферментных систем, способна под действием клеточных фосфатаз и рибонуклеотидредуктазы превращаться в соответствующий 2'-дезоксирибонуклеозид (dNHC), являющийся субстратом клеточной ДНК-полимеразы и способный вносить в нее мутации. Вероятность реализации длинной цепи ферментативных реакций, необходимых для превращения фавипиравира в соответствующий 2'-дезоксирибонуклеозид, представляется минимальной, что косвенно подтверждается его в 1000 раз более низкой мутагенной активностью по сравнению с молнупиравиром [33]. Данные положительные отличия фавипиравира от молнупиравира, по-видимому, связаны с отмечавшимися в разделе 3 настоящего обзора особенности цикла биохимической активации

фавипиравира с участием внутриклеточных ферментов. Можно предположить, что этот цикл обеспечивает повышенный контроль со стороны клетки за уровнем активного метаболита по механизмам обратной связи, что потенциально препятствует побочным реакциям и связанным с ними токсическим эффектам.

В соответствии с указанным мутагенным потенциалом, молнупиравир обладает выраженной эмбриофетальной токсичностью. Кроме того, в 28-дневном исследовании молнупиравира на грызунах наблюдалось увеличение массы печени; повышение уровня ферментов печени наблюдалось также в клинических испытаниях препарата. Высокая токсичность для костной и хрящевой тканей была определена как еще один специфический риск; в исследованиях на животных этот риск был связан с очень низким дозовым пределом безопасности (от 0,7 до 3,3 раз у самцов и самок крыс, соответственно), что обуславливает необходимость снижения дозы препарата. В связи с указанными результатами, применение молнупиравира противопоказано лицам моложе 18 лет, а также беременным и кормящим матерям, а режим применения связан со строгим контролем дозировки и сроков курса терапии [115]. Клиническое применение молнупиравира обычно вызывает нежелательные явления со стороны центральной нервной системы, такие как головокружение и головная боль, а также со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как диарея и тошнота [115].

Хотя гепатотоксические эффекты, вызываемые нирматрелвиром, являются обратимыми и не сопровождаются гистопатологическими изменениями, до сих пор неизвестно, происходит ли потенцирование гепатотоксичности при совместном приеме нирматрелвира и ритонавира. Исследования ритонавира на животных выявили печень как один из органов-мишеней, воздействие на который приводит к гепатоцеллюлярным, билиарным и фагоцитарным изменениям, сопровождающимся повышением уровня печеночных ферментов [116]. В соответствии с указанными токсическими эффектами, инструкция по применению ритонавира требует мониторинга функции печени [117].

Что касается рисков для репродукции, паксловид, как комбинация препаратов, не оценивался в рамках стандартной программы репродуктивной токсичности. Нирматрелвир хорошо переносится в стандартных исследованиях фертильности и эмбриофетальных исследованиях на животных в дозах до 1000 мг/кг [118]. Ритонавир также лишен клинически

значимого риска для репродукции, однако он проявляет токсичность для развития эмбриона в дозах, связанных с токсичностью для матери, гепатотоксичностью, повышенным уровнем общего холестерина и триглицеридов, а также сахарным диабетом [119]. Учитывая описанные ограничения, паксловид в настоящее время разрешен к применению в США для лиц в возрасте 12 лет и старше весом не менее 40 кг. Однако безопасность среди более молодой популяции не была подтверждена какими-либо доклиническими или клиническими данными.

Распространенные побочные реакции при клиническом применении паксловида включают нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как тошнота, диарея (включая тяжелый электролитный дисбаланс), рвота, диспепсия, оральная и периферическая парестезия. Нежелательные явления со стороны ЦНС включают головную боль, головокружение, периферическую нейропатию, судороги, обморок и другие. Также наблюдается снижение гематологических показателей, повышение печеночных ферментов и показателей функции почек.

Клиническая эффективность. Прежде всего следует отметить, что до сих пор в научной литературе не отмечено появления клинических исследований, в которых было бы проведено прямое сравнение эффективности указанных препаратов. Это приводит к необходимости сравнения опосредованных данных, полученных в более или менее различающихся клинических условиях.

В разделе 4 настоящего обзора приводятся данные по клиническому применению фавипиравира, которые в целом, по нашему мнению, свидетельствуют о его несомненной пользе для борьбы с COVID-19. В большинстве опубликованных в 2020-2022 годах в научной литературе клинических исследований получены доказательства эффективности фавипиравира в терапии COVID-19. При своевременном начале курса терапии препарат достоверно увеличивает выживаемость пациентов, снижает вирусную нагрузку, необходимость искусственной вентиляции легких и длительность пребывания в стационаре. В нескольких клинических исследованиях была показана ограниченная эффективность препарата, что может быть связано как с объективными факторами, так и недостатками в дизайне клинических исследований.

Ремдесивир был одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США для лечения коронавирусной болезни 2019 (COVID-

19) в основном на основании результатов одного двойного слепого рандомизированного контрольного исследования [120], которое продемонстрировало более быстрое среднее время выздоровления у пациентов, получавших препарат (10 дней), по сравнению с группой плацебо (15 дней). Однако дальнейшие клинические исследования поставили под сомнение эффективность препарата. Так, двойное слепое КИ не показало статистической разницы в клиническом улучшении между пациентами, получавшими ремдесивир и плацебо [121]; результаты более крупного КИ, проведенного ВОЗ, также не выявили существенной разницы в смертности между пациентами, получавшими ремдесивир и стандартное лечение [122], что побудило организацию рекомендовать не использовать препарат при COVID-19 [123].

Далеко не безоблачными представляются и перспективы клинического применения молнупиравира. Учитывая неоднозначный профиль доклинической и клинической безопасности (см. выше), а также жесткие ограничения по применяемым дозам и срокам терапии, клиническая эффективность препарата была поставлена под сомнение в ряде исследований. В частности, имеются свидетельства бесполезности применения молнупиравира при умеренной (SpO_2 90-93% внутри помещений) и тяжелой степени COVID-19 [124]. Стоит отметить, что поскольку абсолютные риски были снижены до 7,3% с 14,1% в группе плацебо, число, необходимое для лечения (NNT) для предотвращения одной госпитализации или смерти, составляет 14,7. Это означает, что в среднем 15 пациентов должны были бы получать лечение молнупиравиром вместо плацебо для того, чтобы один дополнительный пациент не нуждался в госпитализации или смерти. При такой ограниченной эффективности препарат должен быть очень безопасным и доступным по цене для широкого применения, что не вполне соответствует реальности [125].

Впрочем, как и в случае с фавипиравиром, критические оценки перемежаются с положительными результатами. В качестве примера можно указать результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования 3 фазы для оценки эффективности и безопасности лечения молнупиравиром, начатого в течение 5 дней после появления признаков или симптомов. При условии раннего применения, молнупиравир снижал риск госпитализации или смерти у негоспитализированных, невакцинированных взрослых с легкой и умеренной лабораторной инфекцией COVID-19 [126]. В другом

рандомизированном контролируемом исследовании с участием пациентов с COVID-19 легкой или средней степени тяжести молнупиравир значительно ускорил клиренс SARS-CoV-2 типа «омикрон» у пациентов с COVID-19 [127].

Сведения по клинической эффективности паксловида пока носят ограниченный характер. Сообщалось о результатах двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования 2-3 фазы, в котором симптоматические, невакцинированные, негоспитализированные взрослые с высоким риском развития тяжелого COVID-19 получали либо 300 мг нирматрелвира плюс 100 мг ритонавира (паксловид), либо плацебо дважды в сутки в течение 5 дней [128]. Оценивались связанные с COVID-19 госпитализации или смерть по любой причине до 28-го дня, вирусная нагрузка и безопасность. Для исследуемой когорты риск прогрессирования до тяжелого COVID-19 оказался на 89% ниже в группе паксловида в сравнении с группой с плацебо, без явных проблем с безопасностью. Окончательные выводы по эффективности терапии паксловидом делать, однако, преждевременно, тем более что в ряде исследований отмечается его ограниченная эффективность и серьезные побочные эффекты, а также возможность рецидивов COVID-19 после терапии паксловидом [129, 130].

В качестве резюме к данному подразделу необходимо отметить, что в настоящее время ни один из рассматриваемых препаратов не является панацеей от COVID-19.

Вопросы резистентности. Известно, что системы репликации РНК-вирусов являются высококонсервативными [4, 17, 18]. В сочетании с особенностями строения активного метаболита фавипиравира (в частности, полным подобием его рибозилтрифосфатной части природным нуклеозидтрифосфатам), это обеспечивает очень широкий спектр противовирусного действия, а также высокую устойчивость к формированию резистентности. Мутации РНК-вирусов, приводящие к фавипиравир-резистентным вариантам, являются нежизнеспособными [19, 20] или эволюционно неустойчивыми при развитии в отсутствие фавипиравира (например, [21]). Отсутствие устойчивости к фавипиравиму, наблюдаемое даже при длительном воздействии препарата на клетки, инфицированные вирусом гриппа [22, 23], было подтверждено и в клинических исследованиях [24]. По-видимому, аналогичные закономерности наблюдаются и для молнупиравира: имеются аргументы в пользу того, что вирус SARS-CoV-2 не образует резистентных форм к этому препарату [131].

Нуклеозидные аналоги с псевдонуклеозидной частью, при определенных преимуществах по эффективности ингибирования репликации конкретных РНК-вирусов, более подвержены появлению резистентных штаммов. Иллюстрацией является недавняя идентификация клинического штамма SARS-CoV-2, резистентного к ремдесивиру [25].

В настоящее время уже также появились сообщения о мутантных формах вируса SARS-CoV-2, устойчивых к паксловиду [132].

Следует также отметить, что в настоящее время активно развивается направление разработки, связанное с созданием биологических агентов (например, антител, малых интерферирующих РНК и др.), способных к высокоспецифичным взаимодействиям с ключевыми молекулярными и надмолекулярными системами, обеспечивающих «жизненный цикл» вируса. Например, разрабатываются специфические нейтрализующие антитела, способные блокировать взаимодействие S-белка коронавируса со специализированными рецепторами на поверхности клетки-мишени, нарушая тем самым процесс проникновения вируса в клетку [26]. Однако из-за давления, оказываемого иммунитетом хозяина или действием вакцин, белки вирусной оболочки склонны подвергаться антигенному дрейфу, что приводит к отклонению от иммунитета [27]. Если не затрагивать вопросы стоимости курса терапии, то в локальные периоды клинического применения антитела и другие высокоспецифичные биологические агенты являются высокоэффективными средствами блокирования вирусных инфекций, позволяющими достичь идеальной специфичности к конкретному вирусному штамму и свести к минимуму побочные эффекты. Однако для долгосрочного терапевтического использования низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на высококонсервативные мишени, такие как вирусная полимераза, являются более логичным и эффективным решением, в меньшей степени зависящим от развития резистентности патогенов. Кроме того, эти мишени лучше подходят для разработки противовирусных препаратов широкого спектра действия, к которым относится и фавипиравир [28].

Экономическая эффективность терапии. С технологической точки зрения, фавипиравир отличается от конкурентов относительной простотой технологии синтеза и, соответственно, пониженными затратами на производство лекарственного средства. Фавипиравир является одним из самых доступных на сегодняшний день средств специфической терапии COVID-19 (см., *Научный бюллетень ХимПаp, №1, 2023.*

например, [82]). Так, стоимость 5-дневного курса терапии COVID-19 фавипиравиром в Российской Федерации по состоянию на ноябрь 2021 года составляет 4,2–5 тыс. руб (US \$60–70). Для сравнения, прейскурантная цена ремдесивира, также являющегося низкомолекулярным ингибитором вирусной РНК-полимеразы, составляла \$2340 за 5-дневный курс лечения по состоянию на середину 2020 года [83]. Ремдесивир – это первый препарат, разрешенный по ускоренной процедуре FDA USA для терапии COVID-19 в Великобритании, ЕС и США. С самого начала его клинического применения эффективность ремдесивира, особенно в сочетании с очень высокой стоимостью, вызвала серьезные сомнения специалистов. Ценовая неэффективность применения ремдесивира в терапии COVID-19 отмечалась, в частности, в недавнем исследовании [84].

Экономическая эффективность применения фавипиравира для терапии COVID-19 в условиях массовой пандемии также очевидна в сравнении с биотехнологическими препаратами. Например, стоимость курса терапии COVID-19 препаратом тоцилизумаб (Actemra) в Российской Федерации в 2021 году составила 78,8 тыс. руб. [85].

Выводы

Фавипиравир действует по механизму, нарушающему нормальное функционирование коронавиральной РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp, от англ. RNA-dependent RNA-polymerase).

Фавипиравир является пролекарством, активный клеточный метаболит которого – рибозилтрифосфат фавипиравира – обладает уникальным механизмом действия. Способ биохимической клеточной активации фавипиравира является уникальным среди всех известных противовирусных препаратов на основе нуклеозидов или их аналогов, поскольку включает в себя этап фосфорилирования псевдонуклеинового пиразинового основания. Этот аспект влечет за собой повышенный метаболический контроль клетки, позволяющий снизить побочные эффекты терапии, минимизировать потенциал формирования резистентных штаммов, снизить затраты на производство фармацевтической субстанции; негативным следствием является сниженный общий выход активного метаболита в расчете на исходный фавипиравир и необходимость применения больших доз препарата.

В отличие от большинства других ингибиторов вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы, фавипиравир не только является терминатором цепи реплицирующейся РНК, но также вносит в нее летальные мутации. Благодаря особенностям пространственного взаимодействия фрагмента фавипиравира с РНК-полимеразным комплексом, вводимые мутации избегают механизма вирусного контроля корректности считывания, что приводит к РНК-репликациям, несовместимым с продолжением жизненного цикла РНК-вируса. Третьим механизмом является конкурентное ингибирование активного центра RdRp, приводящее к замедлению репликации вирусного генома.

Благодаря действию на высококонсервативные механизмы репликации РНК-вирусов, фавипиравир обладает очень широким спектром действия. Доказана его высокая эффективность в подавлении вирусов гриппа, Эболы, SARS-CoV-2 и многих других. Еще одной положительной особенностью воздействия на высококонсервативные системы репликации является высокая устойчивость препарата к формированию резистентности, что выгодно отличает его не только от высокоспецифичных биопрепаратов (например, антител, миРНК и пр.), но и от многих других нуклеозидных аналогов, к которым быстро возникают клинические резистентные штаммы. Проблема быстрого возникновения мутаций особенно характерна именно для РНК-вирусов, поскольку вирусная РНК-полимераза склонна к высокой частоте ошибок при репликации.

В целой серии клинических исследований в 2020-2022 годах получены доказательства эффективности фавипиравира в терапии COVID-19. При своевременном начале курса терапии препарат достоверно увеличивает выживаемость пациентов, снижает вирусную нагрузку, необходимость искусственной вентиляции легких и длительность пребывания в стационаре. Имеется хороший потенциал разработки эффективных комбинированных препаратов с другими противовирусными средствами, а также модифицированных форм доставки.

Фавипиравир отличается удобной пероральной формой, а также благоприятным фармакокинетическим профилем. Фавипиравир также обладает хорошим профилем безопасности по сравнению с другими противовирусными средствами. В клинических условиях наблюдается ряд побочных эффектов, преимущественно гиперурикемия, которые, однако, являются транзиторными; как и для большинства других препаратов, прием фавипиравира не рекомендуется во время

беременности. Несмотря на довольно высокую дозовую нагрузку, в ходе многолетнего клинического применения не было отмечено летальных случаев, связанных с приемом препарата.

Разработан целый ряд эффективных подходов к синтезу препарата, пригодных для промышленного применения. Из-за низкой стоимости фармсубстанции, фавипиравир обладает значительными преимуществами для широкомасштабного применения не только над дорогостоящими биотехнологическими препаратами, но и над большинством синтетических низкомолекулярных лекарственных средств (например, ремдесивир), что особенно важно в контексте масштабной пандемии.

Существуют некоторые ограничения, связанные с применением фавипиравира. На животных моделях были показаны побочные эффекты, такие как тератогенность и эмбриотоксичность. Несмотря на появление клинических данных, свидетельствующих об отсутствии тератогенного эффекта, современные клинические рекомендации исключают применение препарата женщинами во время беременности. В клинических исследованиях также отмечается ограниченная эффективность препарата на поздних этапах заболевания COVID-19, характеризующихся выраженной симптоматикой, а также у пациентов, находящихся в зоне риска из-за сопутствующих патологий или пожилого возраста. Указанные ограничения накладывают необходимость тщательного контроля при клиническом применении препарата, а также дополнительных исследований.

Сравнительный анализ с другими разрешенными к применению препаратами прямого противовирусного действия свидетельствует о наличии как определенных преимуществ фавипиравира, так и отдельных недостатков. Ближайшими нуклеозидными аналогами фавипиравира по механизму действия, разрешенными для терапии COVID-19 в ряде стран, являются препараты ремдесивир и молнупиравир. Оба указанных препарата не лишены существенных недостатков, существенно ограничивающих их применение. Так, ремдесивир отличается не слишком удобной инъекционной формой, низкой эффективностью терапии, возможностью формирования резистентных патогенов, серьезные побочные эффекты, высокая стоимость (например, [83, 84]). Молнупиравир, производное N-гидроксицитидина, обладает выраженным мутагенным действием на клетки

млекопитающих [33], при этом имеются свидетельства его низкой эффективности при умеренной и тяжелой степени COVID-19 [86]. Оба препарата получили разрешение на клиническое применение по ускоренным регуляторным процедурам, и поэтому до сих пор многие ключевые аспекты их эффективности и безопасности остаются малоисследованными. Еще одним препаратом, реализующим альтернативный механизм действия – ингибирование вирусной протеазы – является паксловид. Учитывая порою разноречивые сведения, клинические эффективность и безопасность паксловида остаются предметом

дискуссий научного и индустриального сообщества. Выбор конкретного препарата для терапии должен строиться на анализе совокупности факторов – фармакологических, клинических, фармакоэкономических.

В целом, накопленные к настоящему времени теоретические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что фавипиравир является действенным средством в арсенале современного здравоохранения, способным внести существенный вклад в борьбу с пандемией COVID-19. Исследования в этом направлении активно развиваются.

Литература

- Shiraki K., Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol. Therap.* **2020**, 209, 107512.
- 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 Medicine* **2016**, 13, e1001967.
- Peng Q. et al. Structural basis of SARS-CoV-2 polymerase inhibition by Favipiravir. *Innovation (Camb)* **2021**, 2(1), 100080.
- Shannon A. et al. (2020). Favipiravir strikes the SARS-CoV-2 at its Achilles heel, the RNA polymerase. *bioRxiv* **2020**, 2020.05.15.098731.
- Furuta Y., Egawa H. WO Patent 20000/10569.
- Shi F. et al. Synthesis and crystal structure of 6-fluoro-3-hydroxypyrazine-2-carboxamide. *Drug Discoveries Ther.* **2014**, 8, 117.
- Feng-Liang L. et al. A practical and step-economic route to Favipiravir. *Chem. Pap.* **2017**, 71, 2153.
- Guo Q. et al. The complete synthesis of favipiravir from 2-aminopyrazine. *Chem. Pap.* **2019**, 73, 1043.
- Nakamura K. et al. US Patent 20150051396.
- Furuta Y. et al. Mechanism of action of T-705 against influenza virus. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, 49, 981.
- Furuta Y. et al. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci.* **2017**, 93(7), 449.
- Naesens L. et al. Role of human hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase in activation of the antiviral agent T-705 (favipiravir). *Mol. Pharmacol.* **2013**, 84(4), 615.
- Huchting J. et al. Prodrugs of the Phosphoribosylated Forms of Hydroxypyrazinecarboxamide Pseudobase T-705 and Its De-Fluoro Analogue T-1105 as Potent Influenza Virus Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2018**, 61(14), 6193.
- Sangawa H. et al. Mechanism of action of T-705 ribosyl triphosphate against influenza virus RNA polymerase. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2013**, 57(11), 5202.
- Prussia A.J., Chennamadhavuni S. Biostructural Models for the Binding of Nucleoside Analogs to SARS-CoV-2 RNA-Dependent RNA Polymerase. *J. Chem. Inf. Model.* **2021**, 61(3), 1402.
- Singh A.K. et al. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature. *Diabetes & Metabolic Syndrome. Diabetes Metab. Syndr.* **2021**, 15(6), 102329.
- Jordan P.C. et al. Nucleosides for the treatment of respiratory RNA virus infections. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy. Antivir. Chem. Chemother.* **2018**, 26, 2040206618764483.
- Hillen H.S. et al. Structure of replicating SARS-CoV-2 polymerase. *Nature* **2020**, 584(7819), 154.
- Vanderlinden E. et al. Distinct effects of T-705 (favipiravir) and ribavirin on influenza virus replication and viral RNA synthesis. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2016**, 60, 6679.
- de Ávila A.I. et al. Lethal mutagenesis of Hepatitis C virus induced by Favipiravir. *PLoS One* **2016**, 11(10), e0164691.
- Daniel H.G. et al. Favipiravir-resistant influenza A virus shows potential for transmission. *PLoS Pathog.* **2021**, 17(6), e1008937.
- Furuta Y. et al. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res.* **2013**, 100, 446.
- Baranovich T. et al. T-705 (favipiravir) induces lethal mutagenesis in influenza A H1N1 viruses in vitro. *J. Virol.* **2013**, 87, 3741.
- Takashita E. et al. Antiviral susceptibility of influenza viruses isolated from patients pre- and post-administration of favipiravir. *Antiviral Res.* **2016**, 132, 170.
- Shiv G. et al. De novo emergence of a remdesivir resistance mutation during treatment of

- persistent SARS-CoV-2 infection in an immunocompromised patient: A case report. *medRxiv* **2021**, 2021.11.08.21266069.
26. Shrestha L.B. et al Broadly-Neutralizing Antibodies Against Emerging SARS-CoV-2 Variants. *Front. Immunol.* **2021**, 12, 752003.
27. Singh P.K. et al. Mutations in SARS-CoV-2 leading to antigenic variations in spike protein: a challenge in vaccine development. *J. Lab. Physicians.* **2020**, 12(2), 154.
28. Furuta Y. et al. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci.* **2017**, 93(7), 449.
29. Kiso M. et al. T-705 (favipiravir) activity against lethal H5N1 influenza A viruses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, 107(2), 882.
30. Furuta Y. et al. In vitro and in vivo activities of anti-influenza virus compound T-705. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, 46(4), 977.
31. Delang L. et al. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Res.* **2018**, 153, 85.
32. Wang M. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* **2020**, 30(3), 269.
33. Zhou S. et al. b-d-N4-hydroxycytidine inhibits SARS-CoV-2 through lethal mutagenesis but is also mutagenic to mammalian cells. *J. Infect. Dis.* **2021**, 224(3), 415.
34. Safronetz D. et al. The broad-spectrum antiviral favipiravir protects guinea pigs from lethal Lassa virus infection postdisease onset. *Sci. Rep.* **2015**, 5, 14775.
35. Kaptein J.F. et al. Favipiravir at high doses has potent antiviral activity in SARS-CoV-2-infected hamsters, whereas hydroxychloroquine lacks activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2020**, 117(43), 26955.
36. Driouich J.-S. et al., Favipiravir antiviral efficacy against SARS-CoV-2 in a hamster model. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2020**, 117(43), 26955.
37. Huchting J. et al. Synthesis of T-705-ribonucleoside and T-705-ribonucleotide and studies of chemical stability. *ChemMedChem* **2017**, 12, 652.
38. Shiraki K., Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol. Ther.* **2020**, 209, 107512.
39. Madelain V. et al. Ebola virus infection: review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs considered for testing in human efficacy trials. *Clin. Pharmacokinet.* **2016**, 55, 907.
40. Du Y.-X., Chen X.-P. Favipiravir: Pharmacokinetics and Concerns About Clinical Trials for 2019-nCoV Infection. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2020**, 108(2), 242.
41. Mentre F. et al. Dose regimen of favipiravir for Ebola virus disease. *Lancet Infect. Dis.* **2015**, 15, 150.
42. Rochat B. et al. Stereoselective biotransformation of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram and its demethylated metabolites by monoamine oxidases in human liver. *Biochem. Pharmacol.* **1998**, 56, 15.
43. Lake B.G. et al. Metabolism of zaleplon by human liver: evidence for involvement of aldehyde oxidase. *Xenobiotica* **2002**, 32, 835.
44. Clarke S.E. et al. Role of aldehyde oxidase in the in vitro conversion of famciclovir to penciclovir in human liver. *Drug Metab. Dispos.* **1995**, 23, 251.
45. Manevski N. et al. Metabolism by aldehyde oxidase: drug design and complementary approaches to challenges in drug discovery. *J. Med. Chem.* **2019**, 62, 10955.
46. Pilkington V. et al. A review of the safety of favipiravir – a potential treatment in the COVID-19 pandemic? *J. Virus Erad.* **2020**, 6(2), 45.
47. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency Report on the deliberation results – avigan, Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Japan (2011) Available at: www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf, ссылка по состоянию на 30 ноября 2021 г.
48. Kumagai Y. et al. Lack of effect of favipiravir, a novel antiviral agent, on the QT interval in healthy Japanese adults. *Int. J. Clin. Pharm. Ther.* **2015**, 53, 866.
49. Gul A. et al. Do SARS-CoV-2 Infection (COVID-19) and the Medications Administered for Its Treatment Impair Testicular Functions? *Urol. Int.* **2021**, 105(11-12), 944.
50. Gök S. et al. The safety profile of favipiravir in COVID-19 patients with severe renal impairment. *Int. J. Clin. Pract.* **2021**, 75(12), e14938.
51. Ozsurekci Y. et al. Favipiravir use in children with COVID-19 and acute kidney injury: is it safe? *Pediatr. Nephrol.* **2021**, 36(11), 3771.
52. Cai Q. et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing)* **2020**, 6(10), 1192.
53. Ivashchenko A.A. 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.
54. Udawadia Z.F. 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.
55. Shinkai M. et al. Efficacy and Safety of Favipiravir in Moderate COVID-19 Pneumonia Patients without Oxygen Therapy: A Randomized, Phase III Clinical Trial. *Infect. Dis. Ther.* **2021**, 10(4), 2489.

56. McCullough P.A. Favipiravir and the Need for Early Ambulatory Treatment of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19). *Antimicrob. Agents Chemother.* **2020**, 64(12), e02017.
57. Doi Y. 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.
58. Kocayigit H. et al. Observational study of the effects of Favipiravir vs Lopinavir/Ritonavir on clinical outcomes in critically ill patients with COVID-19. *J. Clin. Pharm. Ther.* **2021**, 46(2), 454.
59. Çınarka H. et al. The comparison of favipiravir and lopinavir/ritonavir combination in COVID-19 treatment. *Turk. J. Med. Sci.* **2021**, 51(4), 1624.
60. Dabbous H.M. et al. Efficacy of favipiravir in COVID-19 treatment: a multi-center randomized study. *Arch. Virol.* **2021**, 166(3), 949.
61. Shinoda M. et al. Two Cases of Severe COVID-19 Pneumonia Effectively Treated with Extracorporeal Membrane Oxygenation in Addition to Favipiravir and Corticosteroid. *Intern. Med.* **2021**, 60(1), 123.
62. Aytaç E. et al. Treatment of SARS-CoV-2 pneumonia with favipiravir: early results from the Ege University cohort, Turkey. *Turk. J. Med. Sci.* **2021**, 51(3), 912.
63. Karatas E. et al. Association of Early Favipiravir Use with Reduced COVID-19 Fatality among Hospitalized Patients. *Infect. Chemother.* **2021**, 53(2), 300.
64. Ruzhentsova T.A. et al. Phase 3 trial of coronavirus (favipiravir) in patients with mild to moderate COVID-19. *Am. J. Transl. Res.* **2021**, 13(11), 12575.
65. Manosuthi W. et al. Nasopharyngeal SARS-CoV-2 Viral Load Response among COVID-19 Patients Receiving Favipiravir. *Jpn. J. Infect. Dis.* **2021**, 74(5), 416.
66. Alamer A. et al. Effectiveness and safety of favipiravir compared to supportive care in moderately to critically ill COVID-19 patients: a retrospective study with propensity score matching sensitivity analysis. *Curr. Med. Res. Opin.* **2021**, 37(7), 1085-1097.
67. Ucan A. et al. Benefits of treatment with favipiravir in hospitalized patients for COVID-19: a retrospective observational case-control study. *Virol. J.* **2021**, 18(1), 102.
68. Alotaibi M. et al. Effectiveness and Safety of Favipiravir Compared to Hydroxychloroquine for Management of Covid-19: A Retrospective Study. *Int. J. Gen. Med.* **2021**, 14, 5597.
69. Guner A.E. et al. ICU admission rates in Istanbul following the addition of favipiravir to the national COVID-19 treatment protocol. *North Clin. Istanbul.* **2021**, 8(2), 119.
70. Morteza G.-B., Sarvin P. Favipiravir and COVID-19: A Simplified Summary. *Drug Res. (Stuttg)* **2021**, 71(3), 166.
71. Hashemian S. et al. A review on favipiravir: the properties, function, and usefulness to treat COVID-19. *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* **2021**, 19(8), 1029.
72. Hassanipour S. 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.
73. Manabe T. et al. Favipiravir for the treatment of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* **2021**, 21(1), 489.
74. Ivashchenko A.A. et al. Effect of Aprotinin and Avifavir Combination Therapy for Moderate COVID-19 Patients. *Viruses* **2021**, 13(7), 1253.
75. Doi K. et al. Nafamostat mesylate treatment in combination with favipiravir for patients critically ill with Covid-19: a case series. *Crit. Care.* **2020**, 24(1), 392.
76. Zhao H. et al. Tocilizumab combined with favipiravir in the treatment of COVID-19: A multicenter trial in a small sample size. *Biomed. Pharmacother.* **2021**, 133, 110825.
77. Lou Y. et al. Clinical Outcomes and Plasma Concentrations of Baloxavir Marboxil and Favipiravir in COVID-19 Patients: An Exploratory Randomized, Controlled Trial. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2021**, 157, 105631.
78. Madelain V. et al. Ebola virus dynamics in mice treated with favipiravir. *Antiviral. Res.* **2015**, 123, 70.
79. Weiss A. et al. Spatial and temporal dynamics of SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *EBioMedicine* **2020**, 58, 102916.
80. Лукина Ю.В. et al. Приверженность лечению: современный взгляд на знакомую проблему. Кардиоваскулярная терапия и профилактика **2017**, 16(1), 91.
81. Jiawen L. et al. The Mechanism and Clinical Outcome of patients with Corona Virus Disease 2019 Whose Nucleic Acid Test has changed from negative to positive, and the therapeutic efficacy of Favipiravir: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* **2020**, Vol. 21, Article number: 488.
82. Sreekanth O., Lai W.-F. Tackling COVID-19 Using Remdesivir and Favipiravir as Therapeutic Options. *ChemBioChem* **2020**, 21, 1.
83. Goldman J.D. et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe covid-19. *N. Engl. J. Med.* **2020**, 383(19), 1827.

84. Stephen E. et al. Treatment of moderate to severe respiratory COVID-19: a cost-utility analysis. *Sci. Rep.* **2021**, 11(1), 17787.
85. Жукова О.В., Хохлов А.Л. Клиническая и экономическая составляющие использования дексаметазона и тоцилизумаба при лечении тяжелых состояний COVID-19. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология* **2021**, 14 (1), 16.
86. NCT04575584, Two Indian drugmakers to end trials of generic Merck pill for moderate COVID-19 / Reuters. (Last accessed on October 20, 2021).
87. Doi Y. et al; Favipiravir Observational Study. Favipiravir for symptomatic COVID-19: A nationwide observational cohort study. *J. Infect. Chemother.* **2022**, S1341-321X(22)00291-4.
88. Bilir A. et al. Investigation of developmental toxicity of favipiravir on fetal bone and embryonic development. *Birth Defects Res.* **2022**, 114(17), 1092.
89. Tirmikçioğlu Z. Favipiravir exposure and pregnancy outcome of COVID-19 patients. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2022**, 268, 110.
90. Ertem O. et al. The outcomes of favipiravir exposure in pregnancy: a case series. *Arch. Gynecol. Obstet.* **2022**, 1.
91. Turan D.B. et al. The effect of favipiravir versus hydroxychloroquine on clinical and laboratory findings in COVID-19 in healthcare workers. *Braz. J. Infect. Dis.* **2022**, 26(1), 102328.
92. Rahman S.M.A. et al. Safety and efficacy of favipiravir for the management of COVID-19 patients: A preliminary randomized control trial. *Clin. Infect. Pract.* **2022**, 15, 100145.
93. Sirijatuphat R. et al. Early treatment of Favipiravir in COVID-19 patients without pneumonia: a multicentre, open-labelled, randomized control study. *Emerg. Microbes. Infect.* **2022**, 11(1), 2197.
94. Sevinc S.A. et al. Favipiravir Experience in COVID-19 Patients at a Tertiary Center Intensive Care Unit. *Sisli. Etfal. Hastan. Tip Bul.* **2022**, 56(2), 189.
95. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04542694.
96. Sayiner A. et al. Favipiravir for the treatment of COVID-19 pneumonia: Can we predict the response to treatment? *J. Infect. Dev. Ctries.* **2022**, 16(3), 422.
97. Deng W. et al. Evaluation of favipiravir in the treatment of COVID-19 based on the real-world. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* **2022**, 20(4), 555.
98. Joshi S. et al. Real-World Experience with Favipiravir for the Treatment of Mild-to-Moderate COVID-19 in India. *Pragmat. Obs. Res.* **2022**, 13, 33.
99. Tawfik A. et al. Effectiveness of Early Favipiravir Therapy in Hospitalised COVID-19 Patients. *Adv. Virol.* **2022**, 2022, 9240941.
100. Abdulrahman B. et al. Favipiravir Efficacy And Safety For The Treatment Of Severe Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Study. *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.* **2022**, 34(3), 397.
101. Surapat B. et al. Use of Favipiravir for the Treatment of Coronavirus Disease 2019 in the Setting of Hospitel. *Int. J. Clin. Pract.* **2022**, 2022, 3098527.
102. Terada J. et al. Favipiravir, camostat, and ciclesonide combination therapy in patients with moderate COVID-19 pneumonia with/without oxygen therapy: An open-label, single-center phase 3 randomized clinical trial. *EClinicalMedicine* **2022**, 49, 101484.
103. Akbal-Dagistan O. et al. Pulmonary Delivery of Favipiravir in Rats Reaches High Local Concentrations without Causing Oxidative Lung Injury or Systemic Side Effects. *Pharmaceutics* **2022**, 14(11), 2375.
104. Yildiz P.A. et al. Pulmonary delivery of favipiravir inhalation solution for COVID-19 treatment: in vitro characterization, stability, in vitro cytotoxicity, and antiviral activity using real time cell analysis. *Drug Deliv.* **2022**, 29(1), 2846.
105. McMahon J.H. et al. Favipiravir in early symptomatic COVID-19, a randomised placebo-controlled trial. *EClinicalMedicine* **2022**, 54, 101703.
106. AlQahtani M. et al. Randomized controlled trial of favipiravir, hydroxychloroquine, and standard care in patients with mild/moderate COVID-19 disease. *Sci. Rep.* **2022**, 12(1), 4925.
107. Golan Y. et al. Favipiravir in patients with early mild-to-moderate COVID-19: a randomized controlled trial. *Clin. Infect. Dis.* **2022**, ciac712.
108. Al-Muhsen S. et al. Favipiravir Effectiveness and Safety in Hospitalized Moderate-Severe COVID-19 Patients: Observational Prospective Multicenter Investigation in Saudi Arabia. *Front. Med. (Lausanne)* **2022**, 9, 826247.
109. Chuah C.H. et al. Malaysian Favipiravir Study Group. Efficacy of Early Treatment With Favipiravir on Disease Progression Among High-Risk Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Randomized, Open-Label Clinical Trial. *Clin. Infect. Dis.* **2022**, 75(1), e432.
110. Mutair A.A. et al. Overview of clinical outcome and therapeutic effectiveness of Favipiravir in patients with COVID-19 admitted to intensive care unit, Riyadh, Saudi Arabia. *J. Infect. Public Health* **2022**, 15(4), 389.
111. Gülhan R. et al. Pharmacokinetic characterization of favipiravir in patients with COVID-19. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2022**, 88(7), 3516.
112. Pilla V. Exclusive: BDR Pharma ready with Favipiravir 800 mg pills; will ease Covid-19 patients' pill burden. 2020. www.moneycontrol.com/news/trends/health-trends.

113. Corritori S. et al. Risk/Benefit Profiles of Currently Approved Oral Antivirals for Treatment of COVID-19: Similarities and Differences. *COVID* **2022**, 2, 1057.
114. Hull M.W., Montaner J.S. Ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV therapy. *Annals of Medicine* **2011**, 43 (5), 375.
115. European Medicines Agency. Molnupiravir Article 5(3) Opinions. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/humanregulatory/post-authorisation/referral-procedures/article-53-opinions> (accessed on 19 November 2021).
116. European Medicines Agency. Paxlovid for the Treatment of COVID-19—EMA/H/A-5(3)/1513. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/paxlovid-pf-07321332-ritonavir-COVID-19-article-53-procedureconditions-use-conditions-distribution_en.pdf (accessed on 16 December 2021).
117. Abbott Inc. Norvir Prescribing Information. 2012. Available online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020945s034lbl.pdf (accessed on 7 March 2022).
118. Catlin N.R. et al. Reproductive and developmental safety of nirmatrelvir (PF-07321332), an oral SARS-CoV-2 M(pro) inhibitor in animal models. *Reprod. Toxicol.* **2022**, 108, 56.
119. NORVIR Product Label. Available online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209512lbl.pdf (accessed on 13 June 2022).
120. Beigel J.H. et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19—final report. *N. Engl. J. Med.* **2020**, 383(19), 1813.
121. Wang Y. et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* **2020**, 395, 1569.
122. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for Covid-19—interim WHO Solidarity Trial results. *N. Engl. J. Med.* **2020**, 384, 497.
123. WHO. 2020. WHO recommends against the use of remdesivir in COVID-19 patients.
124. Efficacy and Safety of Molnupiravir (MK-4482) in Hospitalized Adult Participants With COVID-19 (MK-4482-001). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04575584.
125. Singh et al. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature. *Diabetes Metab. Syndr.* **2021**, 15(6), 102329.
126. Jayk B.A. et al. MOVE-OUT Study Group. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N. Engl. J. Med.* **2022**, 386(6), 509.
127. Zou R. et al. Antiviral Efficacy and Safety of Molnupiravir Against Omicron Variant Infection: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Front. Pharmacol.* **2022**, 13, 939573.
128. Hammond J. et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* **2022**, 386, 1397.
129. Alshamqeti S., Bhargava A. COVID-19 Rebound After Paxlovid Treatment: A Case Series and Review of Literature. *Cureus* **2022**, 14(6), e26239.
130. Chen W. et al. Advances And Challenges In Using Nirmatrelvir And Its Derivatives Against Sars-Cov-2 Infection. *J. Pharm. Anal.* **2022**.
131. Malone B. et al. Molnupiravir: coding for catastrophe. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2021**, 28, 706.
132. Heilmann E. et al. SARS-CoV-2 3CLpro mutations confer resistance to Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) in a VSV-based, non-gain-of-function system. *Sci. Transl. Med.* **2022**, eabq7360.

Подписано в печать 17 января 2023 г. Группа компаний ХимРар.

При полной или частичной публикации ссылка на ГК ХимРар обязательна