

УДК 616.988-08:578.834.1

DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD101316>

Этиотропная терапия новой коронавирусной инфекции: ожидания и реалии в начале 2022 года. Часть 1

О.Ю. Кузнецова

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Обзор включает анализ последних данных литературы об этиотропной терапии новой коронавирусной инфекции. Поиск эффективного противовирусного лечения этого заболевания продолжается. Нередко экстренная необходимость в наличии специфического этиотропного препарата становилась причиной тестирования лекарств без фармакологического обоснования и общепринятой процедуры многоэтапных клинических испытаний. Из-за этого многие клинические исследования, включающие тысячи пациентов, не продемонстрировали высокую эффективность и безопасность препаратов, выбранных в качестве этиотропной терапии. В данном обзоре мы рассмотрели препараты, которые достаточно подробно исследованы, описаны в международных изданиях, а также включены в российские методические рекомендации для использования в амбулаторных условиях: фавипиравир и молнупиравир. Их механизмы действия, эффективность и возможные побочные эффекты изучены при клинических испытаниях, результаты которых находятся в открытом доступе, что позволило оценить целесообразность их применения в реальной клинической практике.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция; амбулаторная практика; этиотропное лечение; фавипиравир; молнупиравир; эффективность лечения; побочное действие.

Как цитировать:

Кузнецова О.Ю. Этиотропная терапия новой коронавирусной инфекции: ожидания и реалии в начале 2022 года. Часть 1 // Российский семейный врач. 2022. Т. 26. № 1. С. 7–14. DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD101316>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD101316>

Etiotropic therapy of the new coronavirus infection: expectations and realities at the beginning of 2022. Part 1

Olga Yu. Kuznetsova

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

The review includes an analysis of the latest literature data on the etiotropic therapy of a new coronavirus infection. The search for an effective antiviral treatment for SARS-CoV-2 infection is ongoing. Often, the urgent need for an antiviral drug was a pretext for testing drugs without pharmacological justification, bypassing the generally accepted procedure for conducting multi-stage clinical trials. In this regard, many clinical trials involving thousands of patients did not demonstrate the high efficacy and safety of drugs that were chosen as etiotropic therapy. In this review, we focused on the efficacy and safety of those drugs that have been studied in sufficient detail, which are reflected in international publications, and are also included in Russian guidelines for use on an outpatient practice: favipiravir and molnupiravir. The mechanism of action of antiviral drugs, their effectiveness and possible side effects were studied in clinical trials, the results of which are in the open press, which made it possible to analyze these drugs in terms of the appropriateness of their use in real clinical practice.

Keywords: new coronavirus infection; outpatient practice; etiotropic treatment; favipiravir; molnupiravir; treatment efficacy; side effects.

To cite this article:

Kuznetsova OYu. Etiotropic therapy of the new coronavirus infection: expectations and realities at the beginning of 2022. Part 1. *Russian Family Doctor*. 2022;26(1):7–14. DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD101316>

Received: 21.02.2022

Accepted: 03.03.2022

Published: 31.03.2022

ВВЕДЕНИЕ

Поиск эффективного этиотропного лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) продолжается. Нередко экстренная необходимость в наличии противовирусного препарата становилась причиной тестирования лекарств без фармакологического обоснования и общепринятой процедуры многоэтапных клинических испытаний. Из-за этого многие клинические исследования, включающие тысячи пациентов, не продемонстрировали высокую эффективность и безопасность препаратов, выбранных в качестве этиотропной терапии.

В начале пандемии усилия исследователей были направлены в первую очередь на изучение уже существующих противовирусных и противовоспалительных препаратов, таких как [1–3]:

- гидроксихлорохин, успешно применявшийся для лечения малярии и в ревматологической практике;
- ремдесивир, разработанный в качестве противовирусного средства против РНК-содержащих вирусов, в частности, вируса Эбола;
- лопинавир и ритонавир, применявшиеся для лечения ВИЧ-инфекции.

Они были включены в российские временные методические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [4]. Однако их применение не оправдало ожиданий, так как не влияло ни на промежуточные точки (ускорение элиминации вируса), ни на конечные (снижение летальности). Когда были зарегистрированы побочные эффекты от приема этих препаратов, особенно значимые для пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, заболеваниями печени и почек [5], Всемирная организация здравоохранения заявила о прекращении изучения гидроксихлорохина, лопинавира и ритонавира как средств этиотропной терапии при COVID-19 [6]. Гидроксихлорохин был также в дальнейшем исключен из отечественных рекомендаций, как и лопинавир и ритонавир [7]. Ремдесивир, несмотря на рекомендацию Всемирной организации здравоохранения исключить его из перечня средств для терапии COVID-19 [8, 9], остается препаратом, прием которого возможен в условиях стационара [10].

Разработки, посвященные изучению клинической эффективности и безопасности препаратов для этиотропной терапии COVID-19, продолжают в течение всей пандемии. Несмотря на успехи, достигнутые в области создания вакцин, возможность вакцинации может быть ограничена при наличии противопоказаний, а быстро мутирующий вирус SARS-CoV-2 может частично преодолевать действие вакцин, нацеленных на штаммы вируса, распространенные в начале пандемии, как это было показано на примере штамма омикрон [11].

ФАВИПИРАВИР

Одним из препаратов, к которому было приковано внимание исследователей в начале пандемии, является фавипиравир, представляющий собой противовирусное пролекарство, ингибирующее репликацию вируса, благодаря блокаде РНК-полимеразы. Большая часть доклинических исследований фавипиравира была направлена на изучение его эффективности при применении в качестве средства лечения лихорадки Эбола и гриппа, но он продемонстрировал эффективность и против вируса SARS-CoV-2. Исследование, проведенное *in vitro* R. Wu и соавт. [1], показало, что фавипиравир воздействует на вирус практически в 50 % случаев. Результаты доклинических исследований позволили считать фавипиравир эффективным средством против COVID-19. Его общий профиль безопасности был расценен как хороший в отношении тяжелых нежелательных явлений. Тем не менее опасения по поводу возможности развития гиперурикемии, тератогенных эффектов и удлинения интервала $Q-T$ после приема этого препарата не были полностью опровергнуты [12].

Результаты дальнейших исследований фавипиравира также носили противоречивый характер. Не случайно на сайте ClinicalTrials.gov зарегистрировано около 60 рандомизированных клинических испытаний, посвященных оценке эффективности приема фавипиравира у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, в виде монотерапии или в комбинации с другими средствами [13]. В большинстве из них фавипиравир применяли в дозе 600–800 мг два раза в день, как и при лечении пандемического гриппа в тяжелой форме. Они демонстрируют неоднородные результаты в разных когортах пациентов (стационарных и амбулаторных) и разных первичных конечных точках (вирусологической или клинической). В некоторых исследованиях показано, что фавипиравир может сокращать время до элиминации вируса у пациентов с COVID-19 легкой или средней степени тяжести или до клинического улучшения течения болезни. Считается, что препарат относительно безопасен для краткосрочного применения, но необходимы более масштабные исследования для подтверждения полученных данных [14].

В Российской Федерации фавипиравир (код в анатомо-терапевтической-химической классификации J05AX27) зарегистрирован 29 мая 2020 г. как препарат, предназначенный для применения в условиях чрезвычайных ситуаций. С 17 сентября 2020 г. использование препаратов фавипиравира разрешено в амбулаторной практике. 3 июня 2020 г. фавипиравир включен в версию 7 временных рекомендаций Минздрава России по диагностике, профилактике и лечению коронавирусной инфекции (COVID-19) в качестве средства этиотропной терапии. В стране-разработчике (Японии) фавипиравир не разрешен к применению у пациентов с COVID-19 [15].

В российское исследование фавипиравира были включены 168 пациентов в возрасте 18–60 лет с под-

твержденной COVID-19. Их рандомизировали в соотношении 2 : 1 в группы терапии фавипиравиром (по 1800 мг два раза в 1-й день и по 800 мг два раза в день — со 2-го по 10-й дни) и стандартной терапии (умифеновиром + интраназальным интерфероном альфа-2b или гидроксихлорохином с длительностью курса до 10 дней). Пациенты также получали необходимую сопутствующую симптоматическую терапию. 127 (75,5 %) пациентов были включены в амбулаторную когорту, а 41 (24,5 %) — в стационарную. Таким образом, соотношение амбулаторных пациентов к госпитализированным составило 3 : 1. Отдельного сравнения эффективности фавипиравира в группах не проводилось, но было установлено, что в группе фавипиравира клиническое улучшение наступало на 4 дня быстрее, а частота клинического улучшения на 7-й день была в 1,5 раза выше, чем в группе стандартной терапии. Элиминация вируса на 3-й и 5-й дни в группе фавипиравира была значимо выше: на 3-й день она произошла у 71,4 % пациентов в группе фавипиравира и у 57,1 % — в группе стандартной терапии. Было отмечено, что пациенты хорошо переносят фавипиравир, а большинство нежелательных явлений после его приема, такие как бессимптомная гиперурикемия, транзиторное повышение уровней аланин- и аспартатаминотрансферазы и желудочно-кишечные нарушения (диарея, тошнота, боль в животе), протекают в легкой форме [16].

Как уже было отмечено, безопасность применения фавипиравира у пациентов с COVID-19 требует дальнейшего изучения. Важно обратить внимание на весь спектр описанных нежелательных явлений, свойственных этому препарату. У пациенток фертильного возраста необходимо проведение теста на беременность до/после курса терапии и строгое соблюдение эффективной контрацепции на протяжении одного месяца после завершения лечения. Для мужчин обязательна барьерная контрацепция в течение того же срока. При использовании фавипиравира необходимо контролировать уровень мочевой кислоты (особенно у пациентов с подагрой) и активность трансаминаз, выполнять электрокардиографию. Следует помнить о возможности выявления новых, в том числе серьезных, нежелательных эффектов, например, моторных нарушений и падений [15]. Отметим, что в систематическом обзоре литературы, посвященном эффективности фавипиравира при лечении COVID-19, не выявлено его влияния на такие конечные точки, как необходимость искусственной вентиляции легких и летальность [17].

МОЛНУПИРАВИР

Молнупиравир является пролекарством активного противовирусного аналога рибонуклеозида β -D-N4-гидроксицитидина (ННС) и обладает активностью в отношении ряда РНК-содержащих вирусов, включая вирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), а также сезонного и пандемического гриппа. После

перорального приема молнупиравир быстро метаболизируется эстеразами с доставкой ННС в системный кровоток. ННС фосфорилируется внутриклеточно до трифосфата ННС (ННС-TP) — его фармакологически активной формы. Включение ННС-TP в вирусный геном с помощью РНК-полимеразы вируса во время его репликации приводит к накоплению вредных мутаций, превышающих пороговое значение, что не позволяет вирусу реплицироваться дальше [18].

Молнупиравир продемонстрировал активность против SARS-CoV-2 *in vitro* и на экспериментальных моделях. Добровольцы хорошо его перенесли при приеме внутрь: менее половины испытуемых сообщили о побочных эффектах, которые в 93,3 % случаев были легкими [19]. Данные II фазы клинических испытаний молнупиравира, проведенные в группе пациентов с симптомами заболевания более 5 дней и находившихся на стационарном лечении (MOVE-IN), у 74 % которых был по крайней мере один фактор риска тяжелого течения COVID-19, не продемонстрировали побочных эффектов или нежелательных явлений, требующих снижения дозы препарата 800 мг два раза в день. Однако использование молнупиравира не привело к клиническому эффекту в сравнении с группой плацебо [18].

Изучение молнупиравира было продолжено у амбулаторных пациентов в рамках II и III фаз рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (MOVE-OUT). У всех включенных в исследование пациентов наличие COVID-19 было подтверждено лабораторно, степень тяжести определялась как легкая или средняя, появление симптомов отмечалось за 7 дней до включения в протокол исследования и рандомизации. Средний возраст больных составил 49,2 года (от 18 до 84 лет), 52,6 % из них были мужчинами. У большинства (75,2 %) пациентов отмечен повышенный риск тяжелого течения заболевания, чаще всего из-за ожирения (48,7 %), возраста старше 60 лет (23,5 %) и сахарного диабета (16,6 %). Исходные демографические и клинические характеристики пациентов обеих групп были сопоставимы. Больные были случайным образом распределены в соотношении 1 : 1 : 1 : 1 для приема молнупиравира в дозе 200, 400 и 800 мг и плацебо два раза в день в течение 5 дней и стратифицированы по времени с момента появления симптомов и повышенному риску тяжелого течения COVID-19. Первичной конечной точкой эффективности стала доля участников, госпитализированных и/или умерших в течение 29 дней.

По результатам исследования, молнупиравир не оказывал клинически значимого дозозависимого влияния на частоту возникновения нежелательных явлений. Госпитализированы или умерли в группе молнупиравира 7 человек (3,1 %), в группе плацебо — 4 (5,4 %). Анализ данных показал более низкую частоту госпитализаций и/или смерти в группах молнупиравира по сравнению с группой плацебо у лиц с повышенным риском тяжелого заболевания и пациентов, у которых симптомы COVID-19

появились за 5 и менее дней до рандомизации. Это позволило авторам на основании промежуточных результатов исследования сделать вывод, что молнупиравир может быть потенциальным средством для снижения количества случаев госпитализации и/или смерти у пациентов с COVID-19, находящихся на амбулаторном лечении [20].

Данные об изучении молнупиравира в рамках III фазы исследования MOVE-OUT, в котором оценивали безопасность и эффективность препарата при амбулаторном лечении взрослых пациентов с COVID-19, были опубликованы в феврале 2022 г. в журнале *The New England Journal of Medicine* [21]. Исследование проводилось в 78 центрах 15 стран. На основании положительных результатов промежуточного анализа эффективности, достигнутых 10 сентября 2021 г. после 29 дней наблюдения за 50 % из 1550 пациентов (целевой набор), независимый комитет по мониторингу данных рекомендовал прекратить набор испытуемых досрочно. Ключевыми критериями включения при рандомизации были лабораторное подтверждение наличия вируса SARS-CoV-2 не более чем за 5 дней до рандомизации, появление признаков или симптомов заболевания в те же сроки, и, что имело существенное значение, наличие по крайней мере одного фактора риска развития тяжелого течения COVID-19, такого как:

- возраст старше 60 лет;
 - рак в активной стадии;
 - хроническая болезнь почек;
 - хроническая обструктивная болезнь легких;
 - ожирение;
 - серьезные сердечно-сосудистые заболевания (хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатия);
 - сахарный диабет.
- Ключевыми критериями исключения стали:
- предполагаемая необходимость госпитализации по поводу COVID-19 в течение следующих 48 ч;
 - диализ или скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл в минуту на 1,73 м²;
 - беременность;
 - нежелание использовать контрацепцию в период вмешательства и в течение как минимум 4 дней после завершения лечения (наличие риска последствий терагенного влияния препарата);
 - тяжелая нейтропения (абсолютное количество нейтрофилов меньше 500 на миллилитр);
 - количество тромбоцитов ниже 100 000 на микролитр;
 - вакцинация против SARS-CoV-2.

Было разрешено стандартное лечение жаропонижающими и противовоспалительными средствами, глюкокортикоидами или их комбинацией. Применение других этиотропных средств для лечения COVID-19, включая любые моноклональные антитела и ремдесивир, было запрещено до 29-го дня исследования. Пациенты были случайным образом распределены в соотношении 1 : 1 в группы молнупиравира (в дозе 800 мг в виде четырех

капсул по 200 мг) и плацебо (перорально два раза в сутки 5 дней). Рандомизация была разделена на блоки в зависимости от времени, прошедшего с момента появления симптомов болезни (не более 3 дней или более 3 дней). Первичной конечной точкой эффективности стала частота госпитализаций по любой причине (неотложная помощь в течение более 24 ч в больнице или любом подобном учреждении) или смерть в течение 29 дней. Первичной конечной точкой безопасности стала частота возникновения нежелательных явлений. Уровень безопасности препарата, в том числе долю пациентов с нежелательными явлениями, оценивали с учетом всех пациентов, прошедших рандомизацию и получивших хотя бы одну дозу молнупиравира или плацебо.

Анализ результатов исследования показал, что у 47,7 % пациентов признаки или симптомы COVID-19 появились не более чем за 3 дня до рандомизации, а у 44,5 % заболевание было средней степени тяжести. Наиболее распространенными факторами риска были ожирение (73,7 %), возраст старше 60 лет (17,2 %) и сахарный диабет (15,9 %). Антитела к нуклеокапсиду SARS-CoV-2 на исходном уровне, указывающие на недавнюю или предыдущую инфекцию (не вакцинацию), были зарегистрированы в 19,8 % случаев. У пациентов, получивших молнупиравир, риск госпитализации или смерти в течение 29 дней был ниже: его наличие выявлено у 6,8 % больных в группе молнупиравира по сравнению с 9,7 % — в группе плацебо. Зафиксированы одна смерть в группе молнупиравира (29-дневная смертность от всех причин, 0,1 %) и девять смертей в группе плацебо (29-дневная смертность от всех причин, 1,3 %). Доля пациентов, у которых возникло хотя бы одно нежелательное явление, была одинакова в группах молнупиравира (30,4 %) и плацебо (33 %). Наиболее частыми (не менее чем у 2 % пациентов любой из групп) нежелательными явлениями стали поражение легких на фоне COVID-19 (у 6,3 % пациентов в группе молнупиравира и у 9,6 % — в группе плацебо), диарея (у 2,3 и 3 % соответственно), бактериальная пневмония (у 2 и 1,6 % соответственно) и ухудшение течения COVID-19 (было расценено как нежелательное явление у 7,9 и 9,8 % соответственно). Наиболее частыми (не менее чем у 1 % пациентов любой из групп) нежелательными явлениями, которые считались связанными с исследованием, были диарея (у 1,7 и 2,1 % соответственно), тошнота (у 1,4 и 0,7 % соответственно) и головокружение (у 1 % и 0,7 % соответственно). Результаты этого исследования подтвердили, что молнупиравир можно рассматривать как препарат, который при своевременном назначении эффективен для предотвращения тяжелого течения и летальности при COVID-19 у пациентов, которые в связи с возрастом и сопутствующей патологией относятся к группе риска.

Изучение молнупиравира в рамках клинических испытаний II и III фаз исследования Molnupiravir: Is It Time to Move In or Move out имело некоторые ограничения:

никто из пациентов не был вакцинирован, а беременные и лица с ослабленным иммунитетом, у которых возможно более тяжелое течение заболевания, были исключены из исследования. Тем не менее результаты стали основой для продолжения изучения молниупиравира. Кроме того, как положительные, так и отрицательные результаты испытаний этого препарата являются свидетельством острой необходимости в проведении полноценного изучения новых эффективных и безопасных методов лечения COVID-19 [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция стала серьезным вызовом для клиницистов и исследователей, так как этиотропная терапия, изначально нацеленная на нейтрализацию именно вируса SARS-CoV-2, на момент начала пандемии COVID-19 отсутствовала. Те препараты, которые были представлены в данной части обзора — фавипиравир и молниупиравир — разработаны для лечения других вирусных заболеваний. Данные об их эффективности и безопасности носят противоречивый характер, а дизайн исследований не всегда отвечает критериям качественной клинической практики. Тем не менее, оба препарата включены в отечественные рекомендации по лечению COVID-19, что дает основание для их использования.

По мере накопления данных о применении молниупиравира, который прошел все стадии клинических испытаний

за рубежом и в ближайшее время будет доступен в России, появится больше сведений о его эффективности и безопасности. Важно обратить внимание, что данный препарат создан в первую очередь для амбулаторного применения у пациентов, имеющих сопутствующие заболевания, способные привести к тяжелому течению COVID-19, поэтому польза от его применения должна превышать риск, связанный с широким внедрением в клиническую практику нового фармакологического агента.

С точки зрения перспектив использования фавипиравира и молниупиравира вызывает настороженность обстоятельство, что оба препарата пока не включены Всемирной организацией здравоохранения в перечень средств, рекомендованных для лечения COVID-19, по данным последних обновлений от 13 января 2022 г. [9]. О постоянном поиске новых средств этиотропной терапии свидетельствует версия 15 отечественных временных методических рекомендаций [23], в которых указан ряд препаратов, проходящих завершающие стадии клинических испытаний, результатам которых будет посвящена вторая часть данной статьи.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Исследование не имело финансового обеспечения или спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wu R., Wang L., Kuo H.D. et al. An update on current therapeutic drugs treating COVID-19 // *Curr. Pharmacol. Rep.* 2020. Vol. 6, No. 3. P. 56–70. DOI: 10.1007/s40495-020-00216-7
2. Green N., Ott R.D., Isaacs R.J., Fang H. Cell-based assays to identify inhibitors of viral disease // *Expert Opin. Drug Discov.* 2008. Vol. 3, No. 6. P. 671–676. DOI: 10.1517/17460441.3.6.671
3. Agostini M.L., Andres E.L., Sims A.C. et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734). Is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease // *mBio.* 2018. Vol. 9, No. 2. P. e00221–18. DOI: 10.1128/mBio.00221-18
4. Временные методические рекомендации. Диагностика, профилактика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020) [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/MR_COVID-19_v7.pdf. Дата обращения: 03.03.2022.
5. Kandimalla R., John A., Abburi C. et al. Current status of multiple drug molecules, and vaccines: an update in SARS-CoV-2 therapeutics // *Mol. Neurobiol.* 2020. Vol. 57, No. 10. P. 4106–4116. DOI: 10.1007/s12035-020-02022-0
6. ВОЗ прекращает изыскания в группах лечения COVID-19 гидроксихлорохином и комбинацией лопинавира и ритонавира [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news/item/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>. Дата обращения: 03.03.2022.
7. Временные методические рекомендации. Диагностика, профилактика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021) [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/COVID-19_%28v.10%29.pdf. Дата обращения: 03.03.2022.
8. WHO recommends against the use of remdesivir in COVID-19 patients [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-recommends-against-the-use-of-remdesivir-in-covid-19-patients#>. Дата обращения: 03.03.2022.
9. Agarwal A., Rochwerg B., Lamontagne F. et al. A living WHO guideline on drugs for COVID-19 // *BMJ.* 2020;370:m3379. DOI: 10.1136/bmj.m3379
10. Временные методические рекомендации. Диагностика, профилактика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 (27.12.2021). [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://xn--80aesfpebagmfb1c0a.xn--p1ai/ai/doc/1213/attach/vmr_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf. Дата обращения: 03.03.2022.

11. Jalali N., Brustad H.K., Frigessi A. et al. Increased household transmission and immune escape of the SARS-CoV-2 Omicron variant compared to the Delta variant: evidence from Norwegian contact tracing and vaccination data // medRxiv. DOI: 10.1101/2022.02.07.22270437

12. Kaur R.J., Charan J., Dutta S. et al. Favipiravir use in COVID-19: Analysis of suspected adverse drug events reported in the WHO database // *Infect. Drug Resist.* 2020. Vol. 13. P. 4427–4438. DOI: 10.2147/IDR.S287934

13. Eloy P., Le Grand R., Malvy D., Guedj J. Combined treatment of molnupiravir and favipiravir against SARS-CoV-2 infection: One + zero equals two? // *EBioMedicine.* 2021;74:103663. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103595

14. Tejaswi P., Devashish K., Prasad R.R. Pharmacological effects of Favipiravir on coronavirus: an update // *Biomed. Pharmacol. J.* 2021;14(2):1087–1095. DOI: 10.13005/bpj/2212

15. Киселёв Ю.Ю., Матвеев А.В., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. Мониторинг безопасности применения фавипиравира: управление рисками развития нежелательных лекарственных реакций в клинической практике // *Качественная клиническая практика.* 2020. № 54. С. 115–119. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-54-115-119

16. Руженцова Т.А., Чухляев П.В., Хавкина Д.А. и др. Эффективность и безопасность применения фавипиравира в комплексной терапии COVID-19 легкого и среднетяжелого течения // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2020. Т. 9, № 4. С. 26–38. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-4-26-38

17. Özlüsen B., Kozan Ş., Akcan R.E. et al. Effectiveness of favipiravir in COVID-19: a live systematic review // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2021. Vol. 40, No. 12. P. 2575–2583. DOI: 10.1007/s10096-021-04307-1

18. Painter W.P., Holman W.L., Bush J.A. et al. Human safety, tolerability, and pharmacokinetics of molnupiravir, a novel broad-spectrum oral antiviral agent with activity against SARS-CoV-2 // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2021. Vol. 65, No. 5. P. e02428–20. DOI: 10.1128/AAC.02428-20

19. Arribas J.R., Bhagani S., Lobo S.M. et al. randomized trial of molnupiravir or placebo in patients hospitalized with Covid-19 // *NEJM Evid.* 2021. Vol. 1, No. 2. DOI: 10.1056/EVIDoa2100044

20. Caraco Y., Crofoot G.E., Moncada P.A. et al. Phase 2/3 trial of molnupiravir for treatment of Covid-19 in nonhospitalized adults // *NEJM Evid.* 2021. Vol. 1, No. 2. DOI: 10.1056/EVIDoa2100043

21. Jayk Bernal A., Gomes da Silva M.M., Musungaie D.B. et al. Molnupiravir for oral treatment of COVID-19 in nonhospitalized patients // *N. Engl. J. Med.* 2022. Vol. 386, No. 6. P. 509–520. DOI: 10.1056/NEJMoA2116044

22. Castillo Almeida N.E., Kalil A.C. Molnupiravir: Is it time to move in or move out? // *NEJM Evid.* 2021. Vol. 1, No. 2. DOI: 10.1056/EVIDe2100048

23. Временные методические рекомендации. Диагностика, профилактика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022) [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/COVID-19_V15.pdf. Дата обращения: 03.03.2022.

REFERENCES

1. Wu R, Wang L, Kuo HD, et al. An update on current therapeutic drugs treating COVID-19. *Curr Pharmacol Rep.* 2020;6(3):56–70. DOI: 10.1007/s40495-020-00216-7

2. Green N, Ott RD, Isaacs RJ, Fang H. Cell-based assays to identify inhibitors of viral disease. *Expert Opin Drug Discov.* 2008;3(6):671–676. DOI: 10.1517/17460441.3.6.671

3. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio.* 2018;9(2):e00221–18. DOI: 10.1128/mBio.00221-18

4. Временные методические рекомендация. Диагностика, профилактика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020) [Internet]. Available from: http://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/MR_COVID-19_v7.pdf. Accessed: March 3, 2022. (In Russ.)

5. Kandimalla R, John A, Abburi C, et al. Current status of multiple drug molecules, and vaccines: an update in SARS-CoV-2 Therapeutics. *Mol Neurobiol.* 2020;57(10):4106–4116. DOI: 10.1007/s12035-020-02022-0

6. VOZ prekrashchaet izskaniya v gruppakh lecheniya COVID-19 gidroksiklorokinom i kombinatsiy lopinavira i ritonavira [Internet]. Available from: <https://www.who.int/ru/news/item/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>. Accessed: March 3, 2022. (In Russ.)

7. Временные методические рекомендация. Диагностика, профилактика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10

(08.02.2021) [Internet]. Available from: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/COVID-19_%28v.10%29.pdf. Accessed: March 3, 2022. (In Russ.)

8. WHO recommends against the use of remdesivir in COVID-19 patients [Internet]. Available from: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-recommends-against-the-use-of-remdesivir-in-covid-19-patients#>. Accessed: March 3, 2022.

9. Agarwal A, Rochwerg B, Lamontagne F, et al. A living WHO guideline on drugs for COVID-19. *BMJ.* 2020;370:m3379. DOI: 10.1136/bmj.m3379

10. Временные методические рекомендация. Диагностика, профилактика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 (27.12.2021). [Internet]. Available from: https://xn--80aesfpebagmfblc0a.xn--p1ai/ai/doc/1213/attach/vmr_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf. Accessed: March 3, 2022. (In Russ.)

11. Jalali N, Brustad HK, Frigessi A, et al. Increased household transmission and immune escape of the SARS-CoV-2 Omicron variant compared to the Delta variant: evidence from Norwegian contact tracing and vaccination data. *medRxiv.* DOI: 10.1101/2022.02.07.22270437

12. Kaur RJ, Charan J, Dutta S, et al. Favipiravir use in COVID-19: Analysis of suspected adverse drug events reported in the WHO database. *Infect Drug Resist.* 2020;13:4427–4438. DOI: 10.2147/IDR.S287934

13. Eloy P, Le Grand R, Malvy D, Guedj J. Combined treatment of molnupiravir and favipiravir against SARS-CoV-2 infection: One + zero equals two? *EBioMedicine.* 2021;74:103663. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103595

14. Tejaswi P, Devashish K, Prasad RR. Pharmacological effects of Favipiravir on coronavirus: An update. *Biomed Pharmacol J.* 2021;14(2):1087–1095. DOI: 10.13005/bpj/2212
15. Kiselev YuYu, Matveev AV, Mirzaev KB, Sychev DA. Monitoring of safety using favipiravir: risk management of adverse drug reactions in clinical practice. *Good Clinical Practice.* 2020;(4S):115–119. (In Russ.). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-115-119
16. Ruzhentsova TA, Chukhlyaev PV, Khavkina DA, et al. Efficacy and safety of favipiravir in a complex therapy of mild to moderate COVID-19. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training.* 2020;9(4):26–38. (In Russ.). DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-4-26-38
17. Özlüsen B, Kozan Ş, Akcan RE, et al. Effectiveness of favipiravir in COVID-19: a live systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(12):2575–2583. DOI: 10.1007/s10096-021-04307-1
18. Painter WP, Holman WL, Bush JA, et al. Human safety, tolerability, and pharmacokinetics of molnupiravir, a novel broad-spectrum oral antiviral agent with activity against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(5):e02428–20. DOI: 10.1128/AAC.02428-20
19. Arribas JR, Bhagani S, Lobo SM, et al. randomized trial of molnupiravir or placebo in patients hospitalized with COVID-19. *NEJM Evid.* 2021;1(2). DOI: 10.1056/EVIDoA2100044
20. Caraco Y, Crofoot GE, Moncada PA, et al. Phase 2/3 Trial of molnupiravir for treatment of Covid-19 in nonhospitalized adults. *NEJM Evid.* 2021;1(2). DOI: 10.1056/EVIDoA2100043
21. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for oral treatment of COVID-19 in non-hospitalized patients. *N Engl J Med.* 2022;386(6):509–520. DOI: 10.1056/NEJMoa2116044
22. Castillo Almeida NE, Kalil AC. Molnupiravir: Is it time to move in or move out? *NEJM Evid.* 2021;1(2). DOI: 10.1056/EVIDe2100048
23. Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Diagnostika, profilaktika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Versiya 15 (22.02.2022) [Internet]. Available from: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/COVID-19_V15.pdf. Accessed: March 3, 2022. (In Russ.)

ОБ АВТОРЕ

Ольга Юрьевна Кузнецова, д-р мед. наук, профессор;
адрес: Россия, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2440-6959>;
Scopus Author ID: 24448739500;
eLibrary SPIN: 7200-8861;
ResearcherId: 0-4056-2014;
e-mail: olga.kuznetsova@szgmu.ru

AUTHOR INFO

Olga Yu. Kuznetsova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2440-6959>;
Scopus Author ID: 24448739500;
eLibrary SPIN: 7200-8861;
ResearcherId: 0-4056-2014;
e-mail: olga.kuznetsova@szgmu.ru