

ДИСКУССИЯ

© ГАЙСЁНОК О.В., 2020



Применение ингибиторов вирусных РНК-полимераз в сочетании с ингибитором фузии в лечении пациентов с COVID-19: гипотеза

Гайсёнок О.В.

ФГБУ «Объединённая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, 119285, Москва, Россия

В статье рассматриваются возможности комбинированной противовирусной терапии пациентов с COVID-19 на основании анализа механизма действия известных противовирусных препаратов в рамках медицинской гипотезы. Обсуждается потенциальная эффективность совместного применения ингибиторов вирусных РНК-полимераз (рибавирина, риамиловира, фавипиравира) и ингибитора фузии при данной патологии (умифеновира). Проанализирован профиль эффективности и безопасности данных препаратов, в том числе опыт их применения в клинических исследованиях, проведённых в период пандемии COVID-19, а также во время эпидемий SARS и MERS.

Ключевые слова: COVID-19; противовирусные препараты; ингибиторы вирусных РНК-полимераз; ингибитор фузии; рибавирин; риамилловир; фавипиравир; умифеновир.

Для цитирования: Гайсёнок О.В. Применение ингибиторов вирусных РНК-полимераз в сочетании с ингибитором фузии в лечении пациентов с COVID-19: гипотеза. *Вопросы вирусологии*. 2020; 65(3): 167-175. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-3-167-175>

Для корреспонденции: Гайсёнок Олег Владимирович, канд. мед. наук, зав. отделением общей кардиологии ФГБУ «Объединённая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, 119285, Москва. E-mail: ovgaisenok@fgu-obp.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 21.05.2020

Принята в печать 09.06.2020

The use of viral RNA polymerase inhibitors in combination with a fusion inhibitor in the treatment of patients with COVID-19: hypothesis

Oleg V. Gaisenok

United Hospital with Outpatient Department Managing Affairs of the President of the Russian Federation, Moscow, 119285, Russia

This review article considers the possibilities of combined antiviral therapy in the treatment of patients with COVID-19, based on the analysis of the mechanism of action of known antiviral drugs in the framework of the medical hypothesis. The potential effectiveness of the joint use of viral RNA polymerase inhibitors and a fusion inhibitor in this pathology is discussed. The review discusses the main representatives of these groups of drugs – ribavirin, riamilovir, umifenovir, favipiravir. The efficacy and safety profile of these drugs was analyzed, including the experience of their use in clinical trials conducted during the COVID-19 pandemic, as well as earlier work performed during the SARS and MERS epidemics.

Keywords: COVID-19; antiviral drugs; inhibitors of viral RNA polymerases; fusion inhibitor; ribavirin; riamilovir; favipiravir; umifenovir.

For citation: Gaisenok O.V. The use of viral RNA polymerase inhibitors in combination with a fusion inhibitor in the treatment of patients with COVID-19: hypothesis. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology)*. 2020; 65(3): 167-175. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-3-167-175>

For correspondence: Oleg V. Gaisenok, PhD (Med.), Head of the Department of General Cardiology «United Hospital with Outpatient Department» Managing Affairs of the President of the Russian Federation, Moscow, 119285, Russia. E-mail: ovgaisenok@fgu-obp.ru

Information about the authors:

Gaisenok O.V., <https://orcid.org/0000-0002-2379-0450>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.

Received 21 May 2020

Accepted 09 June 2020

Введение

Поиск эффективных методов терапии новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, вызывающей COVID-19, привёл к внедрению в схемы лечения противовирусных препаратов, применяемых при других заболеваниях, заставил представителей медицинского сообщества во всём мире вспомнить о давно известных препаратах и приступить к изучению новых лекарственных средств [1–4].

SARS-CoV-2, как представитель семейства *Coronaviridae*, обладает самым большим РНК-геномом среди РНК-содержащих вирусов. Исходя из взаимоотношений вируса и хозяина, основные задачи для вируса заключаются в проникновении в клетку хозяина и активном размножении в ней, что, в свою очередь, является патогенетически обоснованными направлениями воздействия на вирус и развитие заболевания. Первое направление – препятствие слиянию оболочки вируса и клеточной мембраны клетки хозяина – может быть реализовано применением препаратов, относящихся по механизму действия к ингибиторам слияния (фузии). Второе направление – воздействие на репликацию вируса и торможение синтеза вирусных РНК – может быть реализовано с использованием препаратов, относящихся по механизму действия к ингибиторам РНК-полимераз вирусов. Можно предположить, что оптимальной стратегией должна стать комбинированная терапия препаратами первой и второй группы. В настоящем обзоре проанализированы данные об относящихся к этим группам препаратах российского производства, широко доступных для клинического применения; их можно рассматривать в качестве средств, обладающих потенциалом для комбинированной терапии пациентов с COVID-19.

Рибавирин

Противовирусный препарат рибавирин был синтезирован в 1972 г. Механизм его действия обусловлен влиянием на репликацию вируса путём ингибирования дегидрогеназы инозинмонофосфата и торможения синтеза вирусных ДНК и РНК [5]. Показана эффективность рибавирина против вирусов гриппа, инфекций, вызванных респираторным синцитиальным вирусом, вирусом лихорадки Ласса, а также многих вирусных геморрагических лихорадок [6], но в официальной инструкции к препарату основными нозологиями являются хронический гепатит С и геморрагическая лихорадка с почечным синдромом [7]. В последних исследованиях была подтверждена роль рибавирина в ингибировании репликации вируса парагриппа [8]. Синтезированы новые изостерические аналоги рибавирина, эффективность некоторых из них в отношении вируса гепатита С, простого герпеса и вируса гриппа А сопоставима с рибавирином [9].

В инструкции указаны ограничения к применению препарата: заболевания сердца, тяжёлые заболевания лёгких (в частности, хроническая обструктивная болезнь лёгких), сахарный диабет с приступами

кетацидоза, нарушения свёртываемости крови, значительное угнетение кроветворной функции костного мозга. Препарат противопоказан при гиперчувствительности, тяжёлых заболеваниях сердца (включая нестабильные формы), неконтролируемых медикаментозно заболеваниях щитовидной железы, гемоглобинопатиях (в том числе талассемии, серповидно-клеточной анемии), выраженной депрессии, суицидальных мыслях, аутоиммунных заболеваниях, почечной и тяжёлой печёночной недостаточности, декомпенсированном циррозе печени, беременности, кормлении грудью, а также для лиц в возрасте до 18 лет [7].

В разгар эпидемии COVID-19 представители медицинского научного сообщества предлагали более широко использовать рибавирин в карантинных зонах (зонах самоизоляции) для инфицированных и неинфицированных людей по следующим причинам: доказанная эффективность в отношении традиционных и новых вирусов; известные механизмы противовирусного действия; ясный и прогнозируемый профиль побочных эффектов; большой клинический опыт применения у разных слоёв населения; доступность и низкая стоимость [10].

В исследовании А. Omrani и соавт. было подтверждено, что терапия рибавирином и интерфероном альфа-2а ассоциирована со значительно лучшей выживаемостью пациентов с тяжёлой формой MERS-CoV-инфекции через 14 дней лечения. В это ретроспективное когортное исследование были включены пациенты (в возрасте ≥ 16 лет), госпитализированные в период с 23 октября 2012 г. по 1 мая 2014 г. в военно-медицинский госпиталь (Эр-Рияд, Саудовская Аравия) с лабораторно подтверждённой инфекцией MERS-CoV и пневмонией и нуждающиеся в искусственной вентиляции лёгких ($n = 44$). Все пациенты получали поддерживающую терапию. Но пациенты, госпитализированные по данным показаниям ($n = 20$) после 16 сентября 2013 г., также получали перорально рибавирин (дозу, основанную на расчётном клиренсе креатинина, в течение 8–10 дней) и подкожно пегилированный интерферон альфа-2а (180 мкг/нед в течение 2 нед). Поздняя инициация терапии (в среднем через 3 дня после постановки диагноза) не приводила к существенным различиям в долгосрочном прогнозе между группами лечения (рибавирин и интерферон альфа-2а) и сравнения (только поддерживающая терапия) [11].

В исследовании D. Falzarano и соавт. оценивали влияние интерферона альфа-2b и рибавирина на репликацию вируса nCoV hCoV-EMC/2012. Вирус nCoV-EMC/2012 был чувствителен как к интерферону альфа-2b, так и к рибавирину, но только в относительно высоких концентрациях. При комбинированном применении препаратов более низкие концентрации интерферона альфа-2b и рибавирина достигали сопоставимых конечных точек. Авторы отметили, что комбинация интерферона альфа-2b и рибавирина может рассматриваться как эффективная лекарственная стратегия в случае будущих эпидемических рецидивов коронавирусных инфекций [12].

Недавно проведенный систематический обзор/метаанализ исследований в период эпидемий SARS и MERS посвящён эффективности и безопасности разных вариантов лекарственной терапии COVID-19 [13]. Он был проведён в основных международных базах данных и системах цитирования научной информации: PubMed, EMBASE, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure, China Science and Technology Journal Database (VIP), and WANFANG DATA. В него включены результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), проспективных и ретроспективных когортных исследований, которые оценивали разные методы лечения (гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир, рибавирин и др.) при SARS, MERS и COVID-19. Первичными конечными точками в этом исследовании были смертность, эрадикация вируса и клиническое улучшение; вторичными – положительная динамика общего состояния пациента и результатов контрольной томографии/рентгенографии грудной клетки, разрешение симптомов тяжёлого острого респираторного синдрома (ТОРС) и применение искусственной вентиляции лёгких, анализ нежелательных явлений. Анализ в подгруппах показал, что комбинация рибавирина и кортикостероидов значительно снижала смертность (относительный риск 0,43, 95% доверительный интервал 0,27–0,68). В то же время отмечен недостаточный профиль безопасности рибавирина: он часто вызывал брадикардию, анемию и повышение уровня печёночных трансаминаз. Вероятно, именно из-за неоднозначных данных об эффективности и безопасности рибавирина его стали реже применять в клинической практике. Стоит отметить, что рибавирин входил в список возможных к назначению лекарственных средств для лечения коронавирусной инфекции у взрослых в первых версиях Временных рекомендаций Минздрава России (1–3), но из последующих версий рекомендаций препарат был исключён [1].

Триазавирин

Триазавирин – противовирусный препарат, который относится к азолоазинам, и, исходя из механизма действия, может также рассматриваться как препарат для лечения коронавирусной инфекции. Активное вещество препарата – метилтионитрооксодигидротриазолотриазинид натрия – представляет собой синтетический аналог оснований пуриновых нуклеозидов (гуанина) с выраженным противовирусным действием. Препарат обладает широким спектром противовирусной активности в отношении РНК-содержащих вирусов. Основным механизмом действия триазавирина является ингибирование синтеза вирусных РНК и репликации геномных фрагментов. Противовирусный эффект триазавирина основан, с одной стороны, на конкуренции с «нормальными» нуклеотидами за встраивание в вирусную РНК, а с другой – на иммунотропном действии, опосредуемом модуляцией цитокинового спектра (через регуляцию синтеза пуриновых нуклеотидов) [14, 15]. В экспериментальном

исследовании на основании компьютерного моделирования и применения метода плазменного резонанса было установлено, что вероятными мишенями действия триазавирина являются вирусный белок гемагглютинин и фермент протеиндисульфидизомеразы, воздействующий на жизненный цикл вирусных белков, содержащих SH-фрагменты цистеина [15].

В исследовании, основанном на модели молекулярной динамики противовирусного эффекта триазавирина, было показано, что он также влияет на образование амилоидоподобных фибрилл модельного пептида, способен образовывать линейные супрамолекулярные структуры, которые могут действовать как «экраны» и предотвращать взаимодействие мономеров модельного пептида [16]. Препарат был выпущен на российский рынок в 2014 г., а в 2018 г. фармацевтическая субстанция была перерегистрирована под названием «Риамиловир». В настоящее время данные о РКИ по применению данного препарата отсутствуют.

Терапевтическую активность триазавирина в отношении экспериментального гриппа А изучали на мышах-альбиносах, интраназально инфицированных вирусом гриппа А/Chicken/Kurgan/Russia/02/05 (H5N1). Исследование показало, что в терапевтической дозе 1 мг/кг триазавирин эффективно защищал опытных животных от смерти при вирусной инфекции. Его защитная терапевтическая эффективность ($36,7 \pm 1,7\%$) была близка к показателям осельтамивира ($50,0 \pm 0,0\%$), сравнима с римантадином ($38,3 \pm 1,7\%$) и выше, чем у арбидола ($11,7 \pm 1,7\%$). В течение всего периода наблюдения (вплоть до терминальной фазы) триазавирин ингибировал накопление вируса гриппа А в лёгких инфицированных мышей-альбиносов более чем на 3 мкг [17].

Триазавирин показал себя как эффективный новый ингибитор вирусов гриппа А и В человека, который подавлял репликацию вируса гриппа в клеточной культуре, в хорион-аллантаисных мембранах кур и защищал мышей от гибели, вызванной вирусами гриппа А и В. Триазавирин эффективен против штамма вируса гриппа, устойчивого к римантадину, и против штаммов вируса птичьего гриппа А (H5N1) [14], а также в отношении экспериментального клещевого энцефалита у мышей [18].

В сравнительном исследовании оценивали влияние противовирусных препаратов (римантадин, рибавирин и триазавирин) на репликацию вируса гриппа в клеточных культурах человека. Все противовирусные препараты ингибировали синтез вирусных нуклеопротеинов, но наиболее сильный эффект оказал рибавирин в клетках карциномы лёгкого А-549 и эндотелиальных клетках ECV-304 [19].

Клиническое испытание эффективности триазавирина как противогриппозного препарата было проведено во время эпидемического сезона гриппа 2010 г. Лечение пероральным триазавирином значительно уменьшило продолжительность основных клинических проявлений гриппа (интоксикация, лихорадка, респираторные симптомы), снизило частоту ослож-

нений, связанных с гриппом, и использования симптоматических препаратов. Частота повторного выделения вирусов гриппа А и В была значительно ниже у пациентов, принимавших триазамирин. Анализ клинических данных показал, что оптимальная дозировка препарата составляла 250 мг 3 раза в день [20].

Умифеновир

Умифеновир – российский противовирусный препарат, созданный в 1974 г. и зарегистрированный под названием «Арбидол». Промышленный выпуск арбидола в России был начат в 1992 г. В 2011 г. Всемирная организация здравоохранения присвоила этому препарату международное непатентованное наименование «умифеновир» [21]. В настоящее время он производится в России, Белоруссии, Украине, Китае и Нидерландах.

В официальной инструкции к применению указано, что умифеновир эффективен в отношении вируса гриппа А и В, включая высокопатогенные подтипы, риновируса, аденовируса, респираторно-синцитиального вируса, вируса парагриппа, а также коронавируса, ассоциированного с ТОРС [22]. Именно поэтому его активно использовали китайские врачи в период эпидемии COVID-19 в Ухане на основании рекомендаций, указанных в справочнике по профилактике и лечению COVID-19, выпущенном Медицинским факультетом университета Чжэцзян [23].

По механизму противовирусного действия умифеновир относится к ингибиторам слияния (фузии), взаимодействуя с гемагглютинином вируса и препятствуя таким образом слиянию липидной оболочки вируса и клеточных мембран [22]. Побочные действия вещества умифеновир в инструкции к применению препарата не описаны, за исключением редко встречающихся аллергических реакций.

Истинная клиническая эффективность данного препарата всегда подвергалась сомнению международным медицинским сообществом в связи с отсутствием данных РКИ. Но в 2019 г. были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого многоцентрового исследования ARBITR (A Study of Arbidol (Umifenovir) for Treatment and Prophylaxis of Influenza and Common Cold (ARBITR)) IV фазы, проведенного с ноября 2011 г. по апрель 2016 г. на базе 15 исследовательских центров.

Пациентов рандомизировали в две группы: пациенты 1-й группы ($n = 181$) получали умифеновир 200 мг 4 раза в сутки в течение 5 дней, пациенты группы сравнения ($n = 178$) получали плацебо 4 раза в сутки в течение 5 дней. Первичными (основными) конечными точками исследования были общая продолжительность заболевания гриппом/острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ), продолжительность и выраженность основных симптомов гриппа/ОРВИ. Вторичной конечной точкой была частота развития осложнений при гриппе/ОРВИ. Результаты исследования показали безопасность умифеновира и подтвердили его эффективность по сравнению с плацебо в терапии гриппа и других ОРВИ

у взрослых пациентов. Установлено, что противовирусный эффект наиболее выражен в остром периоде заболевания и проявляется в сокращении сроков разрешения всех симптомов болезни и снижении тяжести заболевания [24].

В исследовании J. Naviernik и соавт. приведены данные о том, что умифеновир оказывает микромолярное противовирусное действие. Его полумаксимальная эффективная концентрация (EC_{50}) варьирует от $10,57 \pm 0,74$ до $19,16 \pm 0,29$ мкм в клетках Vero, инфицированных вирусами Зика, лихорадки Западного Нила и клещевого энцефалита, относящимися к семейству *Flaviviridae*. Интересно, что противовирусные эффекты умифеновира не наблюдались в инфицированных вирусом стабильных клетках почек свиней, клетках нейробластомы и гепатомы человека. Это указывает на то, что противовирусный эффект умифеновира сильно зависит от клеточного типа. Противовирусная активность и приемлемые профили цитотоксичности позволили предположить, что умифеновир может быть перспективным кандидатом для дальнейшего изучения в качестве потенциального терапевтического агента при селективном лечении флавивирусных инфекций [25].

Что касается воздействия на интерлейкины как основные элементы «цитокинового шторма» в развитии повреждения лёгких при ТОРС, то определённый интерес представляют результаты исследования воздействия умифеновира на вирус Коксаки, опубликованные китайскими учеными [26]. Интерлейкин-10 (IL-10) играет решающую роль в течении персистирующей вирусной инфекции. Умифеновир является противовирусным препаратом широкого спектра действия на вирусную инфекцию Коксаки. Ранее было показано, что в дополнение к ингибированию инфекции Коксаки умифеновир также снижает уровень IL-10, индуцированный персистирующей вирусной инфекцией *in vitro* и *in vivo*. В этом исследовании клетки селезёнки мыши, инфицированные вирусом Коксаки, были использованы в качестве модели для изучения механизма влияния умифеновира на экспрессию IL-10. Установлено, что субклеточная локализация р38 и MAPK-активированной протеинкиназы играет очень важную роль в секреции IL-10, а умифеновир значительно препятствует выходу комплекса р38-МК2 из ядра клетки. Это, в свою очередь, блокирует биологические функции последнего пути и ингибирует высокую экспрессию IL-10, индуцированную вирусом Коксаки.

В другом китайском исследовании оценили противовирусные эффекты и безопасность лопинавира/ритонавира и умифеновира у пациентов с COVID-19 [27]. 50 пациентов с лабораторно подтверждённым COVID-19 были разделены на две группы: группу лопинавира/ритонавира ($n = 34$) и группу умифеновира ($n = 16$). Пациенты группы лопинавира/ритонавира получали 400 мг / 100 мг препарата 2 раза в день в течение 1 нед, а группы умифеновира – по 200 мг препарата 3 раза в день. При проведении противовирусной терапии контролировали циклические пороговые зна-

чения целевых генов: открытой рамки считывания 1ab (ORF1ab) и нуклеокапсидного белка (N) – методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (RT-qPCR). Ни у одного пациента не развились тяжёлая пневмония или ТОРС. Между двумя группами не выявлено различий по продолжительности лихорадки ($p = 0,61$). На 14-е сутки после начала терапии в группе умифеновира вирусная нагрузка не установлена, в то же время она обнаружена у 15 (44,1%) пациентов, получавших лопинавир/ритонавир. В группе умифеновира отмечена более короткая продолжительность положительного РНК-теста по сравнению с пациентами в группе лопинавира/ритонавира ($p < 0,01$). Никаких явных побочных эффектов в обеих группах не обнаружено. В заключение исследования авторы указывают на то, что результаты монотерапии умифеновиром (арбидолом) могут превосходить таковые с применением лопинавира/ритонавира в лечении COVID-19.

Вероятно, совокупность полученных данных способствовала включению умифеновира во временные клинические рекомендации по лекарственной терапии как самой новой коронавирусной инфекции, так и острых респираторных инфекций в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19 [1, 28].

Фавипиравир

Фавипиравир – противовирусный препарат, обладающий широким спектром действия против РНК-содержащих вирусов, включая респираторно-синцитиальный вирус, риновирус, вирусы гриппа А и В, резистентные к адамантану, осельтамивиру или занамивиру [29–32].

Первая информация об этом экспериментальном противовирусном препарате, который первоначально обозначали индексом T-705, появилась в 2002 г. [32]. Фавипиравир – производное противотуберкулёзного препарата пипразинкарбоксамид, который был разработан в Японии для лечения гриппа [29] и зарегистрирован под торговым наименованием «Авиган».

Фавипиравир не эффективен против ДНК-содержащих вирусов [32] и не оказывает ингибирующего действия на ДНК человека. Принцип действия основан на избирательном ингибировании РНК-зависимой РНК-полимеразы, участвующей в репликации вируса путём терминирования удлинения формирующейся цепи РНК [33]. В клетках фавипиравир метаболизируется до активной субстанции рибозилтрифосфат фавипиравира [30]. Ещё один механизм действия фавипиравира основан на том, что он индуцирует летальные мутации РНК-трансверсии, что приводит к гибели вируса [34, 35].

Фавипиравир изучали как потенциальное средство для лечения ряда опасных вирусных инфекций, таких как лихорадка Западного Нила, лихорадка Ласса и геморрагическая лихорадка Эбола [35–38]. Однако к проведённому в Гвинее клиническому исследованию применения фавипиравира при лечении пациентов с вирусом Эбола у медицинского сообщества возникло много вопросов, как в отношении дизайна исследования, так и в интерпретации полученных результатов [38–40].

В последующем были получены данные о том, что фавипиравир ингибирует вирус SARS-CoV-2, вызывающий новую коронавирусную инфекцию (COVID-19): EC_{50} в клетках Vero E6 составляет 61,88 мкмоль, что соответствует 9,72 мкг/мл [41]. Эти результаты заставили рассматривать фавипиравир как реальный препарат в борьбе с COVID-19 наряду с другими лекарственными средствами [42].

Q. Cai и соавт. исследовали влияние фавипиравира по сравнению с лопинавиром/ритонавиром для лечения пациентов с COVID-19 в Китае [43]. В исследование были включены 35 пациентов с лабораторно подтверждённым COVID-19, которые получали перорально фавипиравир (1-й день: 1600 мг 2 раза в сутки; 2–14-й дни: 600 мг 2 раза в сутки) и интерферон- α (5 МЕ 2 раза в сутки). Группу сравнения составили 45 пациентов, которые получали лопинавир/ритонавир (1–14-й дни: 400 мг/100 мг 2 раза в сутки) и интерферон- α (5 МЕ 2 раза в сутки). Базовые характеристики обеих групп были сопоставимы. Группы сравнивали по динамике изменений при компьютерной томографии органов грудной клетки, клиренсу вируса и безопасности лекарственного средства. Более короткое время вирусного клиренса было в группе фавипиравира по сравнению с контрольной группой (медиана 4 дня (межквартильный диапазон 2,5–9) против 11 дней (8–13), $p < 0,001$). В группе фавипиравира также отмечена существенно большая положительная динамика при компьютерной томографии органов грудной клетки на фоне лечения по сравнению с контрольной группой (положительная динамика в 91,43% случаев против 62,22% ($p = 0,004$)). Анализ, проведённый методом многовариантной регрессии Кокса, показал, что применение фавипиравира было независимо связано с более быстрой элиминацией вируса. Кроме того, в группе фавипиравира отмечено меньше нежелательных явлений, чем в группе контроля [43].

Поскольку не было информации о фармакокинетике фавипиравира у пациентов с COVID-19, находящихся в критическом состоянии, японские учёные провели клиническое исследование [44]. У пациентов с тяжёлой формой COVID-19, госпитализированных в отделение интенсивной терапии и находившихся на искусственной вентиляции лёгких, определяли концентрацию фавипиравира в сыворотке крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Пациенты получали фавипиравир в дозе 1600 мг 2 раза в сутки в 1-й день исследования, 600 мг 2 раза в сутки со 2-го по 5-й день и далее в той же дозе, если это было необходимо. Суспензию фавипиравира вводили пациентам через назогастральный зонд. В это исследование были включены всего 7 пациентов, от которых получено 49 образцов крови для последующей оценки концентраций фавипиравира. Концентрация препарата (через 8–12 ч) в большинстве случаев была ниже, чем нижний предел количественного определения (1 мкг/мл) и EC_{50} (9,7 мкг/мл), который ранее был определён для SARS-CoV-2 в исследовании *in vitro*. Концентрация фавипиравира у пациентов с COVID-19 в крити-

5. Leyssen P., De Clercq E., Neyts J. The anti-yellow fever virus activity of ribavirin is independent of error-prone replication. *Mol. Pharmacol.* 2006; 69(4): 1461-7. DOI: <http://doi.org/10.1124/mol.105.020057>
6. Crotty S., Cameron C., Andino R. Ribavirin's antiviral mechanism of action: lethal mutagenesis? *J. Mol. Med. (Berl)*. 2002; 80(2): 86-95. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00109-001-0308-0>
7. Рибавирин (Ribavirinum): инструкция, применение, противопоказания и формула. Available at: http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_288.htm (Дата обращения: 15.05.2020)
8. Zhurilo N.I., Chudinov M.V., Matveev A.V., Smirnova O.S., Konstantinova I.D., Mirosnikov A.I., et al. Isosteric ribavirin analogues: Synthesis and antiviral activities. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2018; 28(1): 11-4. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.11.029>
9. Uematsu J., Sakai-Sugino K., Kihira-Nakanishi S., Yamamoto H., Hirai K., Kawano M., et al. Inhibitions of human parainfluenza virus type 2 replication by ribavirin and mycophenolate mofetil are restored by guanosine and S-(4-nitrobenzyl)-6-thioinosine. *Drug Discov. Ther.* 2019; 13(6): 314-21. DOI: <http://doi.org/10.5582/dtd.2019.01084>
10. Khalili J.S., Zhu H., Mak N.S.A., Yan Y., Zhu Y. Novel coronavirus treatment with ribavirin: Groundwork for an evaluation concerning COVID-19. *J. Med. Virol.* 2020; 92(7): 740-6. DOI: <http://doi.org/10.1002/jmv.25798>
11. Omrani A.S., Saad M.M., Baig K., Bahloul A., Abdul-Matin M., Alaidaroos A.Y., et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 2014; 14(11): 1090-5. DOI: [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70920-X](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70920-X)
12. Falzarano D., de Wit E., Martellaro C., Callison J., Munster V.J., Feldmann H. Inhibition of novel β coronavirus replication by a combination of interferon- α 2b and ribavirin. *Sci. Rep.* 2013; 3: 1686. DOI: <http://doi.org/10.1038/srep01686>
13. Zhong H., Wang Y., Zhang Z.L., Liu Y.X., Le K.J., Cui M., et al. Efficacy and safety of current therapeutic options for COVID-19 – lessons to be learnt from SARS and MERS epidemic: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol. Res.* 2020; 157: 104872. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104872>
14. Karpenko I., Deev S., Kiselev O., Charushin V., Rusinov V., Ulomsky E., et al. Antiviral properties, metabolism, and pharmacokinetics of a novel azolo-1,2,4-triazine-derived inhibitor of influenza A and B virus replication. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010; 54(5): 2017-22. DOI: <http://doi.org/10.1128/AAC.01186-09>
15. Чупахин О.Н., Киселёв О.И., ред. *Триазавирин – противовирусный препарат нового поколения*. Екатеринбург; 2016.
16. Shvetsov A.V., Zbrodskaya Y.A., Nekrasov P.A., Egorov V.V. Triazavirine supramolecular complexes as modifiers of the peptide oligomeric structure. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2018; 36(10): 2694-8. DOI: <http://doi.org/10.1080/07391102.2017.1367329>
17. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Максимов В.А., Бондарев В.П., Котовская С.К., Русинов В.Л. и др. Лечебная эффективность нового отечественного химиопрепарата Триазавирин в отношении возбудителя гриппа А (H5N1). *Антибиотики и химиотерапия*. 2011; 56(1-2): 10-2.
18. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Русинов В.Л., Уломский Е.Н., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н. и др. Изучение лечебной эффективности триазавирина в отношении экспериментальной формы клещевого энцефалита у белых мышей. *Антибиотики и химиотерапия*. 2015; 60(7-8): 11-3.
19. Смирнова Т.Д., Даниленко Д.М., Еропкин М.Ю., Деева Е.Г., Киселев О.И. Изучение влияния ремантадина, рибавирина и триазавирина на репродукцию вирусов гриппа А в монослойных и лимфобластоидных линиях человеческого происхождения. *Антибиотики и химиотерапия*. 2011; 56(11-12): 11-6.
20. Киселев О.И., Деева Е.Г., Мельников Т.И., Козелетская К.Н., Киселев А.С., Русинов В.Л. и др. Новый отечественный препарат триазавирин. Результаты II фазы клинического испытания. *Вопросы вирусологии*. 2012; 57(6): 9-12.
21. International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN). *WHO Drug Information*. 2011; 25(1). Available at: https://www.who.int/medicines/publications/druginformation/innlists/ReclList65_final.pdf (Accessed 15.04.2020)
22. Умифеновир (Umifenovirum): инструкция, применение, противопоказания и формула. Available at: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_6264.htm (Дата обращения: 15.04.2020)
23. Ligen Y. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment; 2020. Available at: https://www.researchgate.net/publication/339998871_Handbook_of_COVID-19_Prevention_and_Treatment (Accessed 15.04.2020)
24. Пшеничная Н.Ю., Булгакова В.А., Львов Н.И., Поромов А.А., Селелкова Е.П., Грекова А.И. и др. Клиническая эффективность умифеновира при гриппе и ОРВИ (исследование АРБИТР). *Терапевтический архив*. 2019; 91(3): 56-63. DOI: <http://doi.org/10.26442/00403660.2019.03.000127>
25. Naviernik J., Štefáňik M., Fojtková M., Kali S., Tordo N., Rudolf I., et al. Arbidol (Umifenovir): A broad-spectrum antiviral drug that inhibits medically important arthropod-borne flaviviruses. *Viruses*. 2018; 10(4): 184. DOI: <http://doi.org/10.3390/v10040184>
26. Zhang S., Zhi C., Li H., Huang D., Fan Q., Cui J., Umifenovir effectively inhibits IL-10 dependent persistent Coxsackie B4 virus infection. *Antiviral. Res.* 2017; 141: 165-73. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.02.018>
27. Zhu Z., Lu Z., Xu T., Chen C., Yang G., Zha T., et al. Arbidol monotherapy is superior to Lopinavir/ritonavir in treating COVID-19. *J. Infect.* 2020; 81(1): e21-3. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.060>
28. Временные методические рекомендации. Лекарственная терапия острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19. Версия 1 (12.04.2020). М.; 2020. Available at: https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/991/original/RESP_REC_V1.pdf (Дата обращения: 15.04.2020)
29. Du Y.X., Chen X.P. Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2020. DOI: <http://doi.org/10.1002/cpt.1844>
30. Jin Z., Smith L.K., Rajwanshi V.K., Kim B., Deval J. The ambiguous base-pairing and high substrate efficiency of T-705 (Favipiravir) Ribofuranosyl 5'-Triphosphate towards influenza A virus polymerase. *PLoS One*. 2013; 8(7): e68347. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0068347>
31. Справочник лекарств Medum.ru. АВИФАВИР – инструкция по применению. Available at: <http://medum.ru/avifavir> (Дата обращения: 06.06.2020)
32. Furuta Y., Takahashi K., Fukuda Y., Kuno M., Kamiyama T., Kozaki K., et al. In vitro and in vivo activities of anti-influenza virus compound T-705. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002; 46(4): 977-81. DOI: <http://doi.org/10.1128/aac.46.4.977-981.2002>
33. Shiraki K., Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol. Ther.* 2020; 209: 107512. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107512>
34. Baranovich T., Wong S.S., Armstrong J., Marjuki H., Webby R.J., Webster R.G., et al. T-705 (favipiravir) induces lethal mutagenesis in influenza A H1N1 viruses in vitro. *J. Virol.* 2013; 87(7): 3741-51. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.02346-12>
35. Escribano-Romero E., Jiménez de Oya N., Domingo E., Saiz J.C. Extinction of West Nile virus by favipiravir through lethal mutagenesis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017; 61(11): e01400-17. DOI: <http://doi.org/10.1128/AAC.01400-17>
36. Rosenke K., Feldmann H., Westover J.B., Hanley P.W., Martellaro C., Feldmann F., et al. Use of favipiravir to treat Lassa virus infection in macaques. *Emerg. Infect. Dis.* 2018; 24(9): 1696-9. DOI: <http://doi.org/10.3201/eid2409.180233>
37. Mendenhall M., Russell A., Smeed D.F., Hall J.O., Skirpstunas R., Furuta Y., et al. Effective oral favipiravir (T-705) therapy initiated after the onset of clinical disease in a model of arenavirus hemorrhagic fever. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2011; 5(10): e1342. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001342>
38. Kerber R., Lorenz E., Duraffour S., Sissoko D., Rudolf M., Jaeger A., et al. Laboratory findings, compassionate use of favipiravir, and outcome in patients with Ebola virus disease, Guinea, 2015-A retrospective observational study. *J. Infect. Dis.* 2019; 220(2): 195-202. DOI: <http://doi.org/10.1093/infdis/jiz078>
39. Cohen J. Results from encouraging Ebola trial scrutinized. *Science*. 2015. DOI: <http://doi.org/10.1126/science.aaa7912> Available at: <https://www.sciencemag.org/news/2015/02/results-encouraging-ebola-trial-scrutinized> (Accessed 06.06.2020)
40. Nguyen T.H., Guedj J., Anglaret X., Laouénan C., Madelain V., Taburet A.M., et al. JIKI study group. Favipiravir pharmacokinetics in Ebola-Infected patients of the JIKI trial reveals concentrations lower than targeted. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2017; 11(2): e0005389. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005389>

41. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M., et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020; 30(3): 269-271. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
42. Li G., De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat. Rev. Drug Discov.* 2020; 19(3): 149-50. DOI: <http://doi.org/10.1038/d41573-020-00016-0>
43. Cai Q., Yang M., Liu D., Chen J., Shu D., Xia J., et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering (Beijing)*. 2020. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>
44. Irie K., Nakagawa A., Fujita H., Tamura R., Eto M., Ikesue H., et al. Pharmacokinetics of favipiravir in critically ill patients with COVID-19. *Clin. Transl. Sci.* 2020. DOI: <http://doi.org/10.1111/cts.12827>
45. Реестр разрешений на проведение клинических исследований: ЛП Favипиравир. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/CiPermitReg.aspx?PermYear=0&DateInc=&NumInc=&DateBeg=&DateEnd=&Protocol=&RegNm=&Statement=&ProtoNum=&id-CIStatementCh=&Qualifier=&CiPhase=&RangeOfApp=&T-org=%d0%a4%d0%b0%ab2%d0%b8%d0%bf%d0%b8%1%80%d0%b0%d0%b2%d0%b8%d1%80&LFDos=&Producer=&Researcher=&sponsorCountry=&MedBaseCount=&CiType=&PatientCount=&OrgDocOut=2&Status=&NotInReg=0&All=0&PageSize=8&order=date_perm&orderType=desc&pagenum=1 (Дата обращения: 06.06.2020)
46. Pilkington V., Pepperrell T., Hill A. A review of the safety of favipiravir – a potential treatment in the COVID-19 pandemic? *J. Virus. Erad.* 2020; 6(2): 45-51.
47. Al-Tawfiq J.A., Momattin H., Dib J., Memish Z.A. Ribavirin and interferon therapy in patients infected with the Middle East respiratory syndrome coronavirus: an observational study. *Int. J. Infect. Dis.* 2014; 20: 42-6. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.12.003>

REFERENCES

1. Temporary methodical recommendations prevention, diagnostics and treatment of new coronaviral infection (COVID-19). Version 6 (28.04.2020). http://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf (in Russian)
2. Fan H.H., Wang L.Q., Liu W.L., An X.P., Liu Z.D., He X.Q., et al. Repurposing of clinically approved drugs for treatment of coronavirus disease 2019 in a 2019-novel coronavirus (2019-nCoV) related coronavirus model. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2020; 133(9): 1051-6. DOI: <http://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000797>
3. Hung I.F., Lung K.C., Tso E.Y., Liu R., Chung T.W., Chu M.Y., et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2020; 395(10238): 1695-704. DOI: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4)
4. Grein J., Ohmagari N., Shin D., Diaz G., Asperges E., Castagna A., et al. Compassionate use of Remdesivir for patients with severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(24): 2327-36. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>
5. Leyssen P., De Clercq E., Neyts J. The anti-yellow fever virus activity of ribavirin is independent of error-prone replication. *Mol. Pharmacol.* 2006; 69(4): 1461-7. DOI: <http://doi.org/10.1124/mol.105.020057>
6. Crotty S., Cameron C., Andino R. Ribavirin's antiviral mechanism of action: lethal mutagenesis? *J. Mol. Med. (Berl.)*. 2002; 80(2): 86-95. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00109-001-0308-0>
7. Ribavirin (Ribavirinum): instruction, use, contraindications, and formula. Available at: http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_288.htm (Accessed 15.05.2020) (in Russian)
8. Zhurilo N.I., Chudinov M.V., Matveev A.V., Smirnova O.S., Konstantinova I.D., Miroshnikov A.I., et al. Isosteric ribavirin analogues: Synthesis and antiviral activities. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2018; 28(1): 11-4. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.11.029>
9. Uematsu J., Sakai-Sugino K., Kihira-Nakanishi S., Yamamoto H., Hirai K., Kawano M., et al. Inhibitions of human parainfluenza virus type 2 replication by ribavirin and mycophenolate mofetil are restored by guanosine and S-(4-nitrobenzyl)-6-thioinosine. *Drug Discov. Ther.* 2019; 13(6): 314-21. DOI: <http://doi.org/10.5582/ddt.2019.01084>
10. Khalili J.S., Zhu H., Mak N.S.A., Yan Y., Zhu Y. Novel coronavirus treatment with ribavirin: Groundwork for an evaluation concerning COVID-19. *J. Med. Virol.* 2020; 92(7): 740-6. DOI: <http://doi.org/10.1002/jmv.25798>
11. Omrani A.S., Saad M.M., Baig K., Bahloul A., Abdul-Matin M., Alaidaroos A.Y., et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 2014; 14(11): 1090-5. DOI: [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70920-X](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70920-X)
12. Falzarano D., de Wit E., Martellaro C., Callison J., Munster V.J., Feldmann H. Inhibition of novel β coronavirus replication by a combination of interferon- α 2b and ribavirin. *Sci. Rep.* 2013; 3: 1686. DOI: <http://doi.org/10.1038/srep01686>
13. Zhong H., Wang Y., Zhang Z.L., Liu Y.X., Le K.J., Cui M., et al. Efficacy and safety of current therapeutic options for COVID-19 – lessons to be learnt from SARS and MERS epidemic: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol. Res.* 2020; 157: 104872. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104872>
14. Karpenko I., Deev S., Kiselev O., Charushin V., Rusinov V., Ulomskiy E., et al. Antiviral properties, metabolism, and pharmacokinetics of a novel azolo-1,2,4-triazine-derived inhibitor of influenza A and B virus replication. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010; 54(5): 2017-22. DOI: <http://doi.org/10.1128/AAC.01186-09>
15. Chupakhin O.N., Kiselev O.I., eds. *Triazavirin – a New Generation Antiviral Drug [Triazavirin – protivovirusnyy preparat novogo pokoleniya]*. Ekaterinburg; 2016. (in Russian)
16. Shvetsov A.V., Zabrodskaya Y.A., Nekrasov P.A., Egorov V.V. Triazavirine supramolecular complexes as modifiers of the peptide oligomeric structure. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2018; 36(10): 2694-8. DOI: <http://doi.org/10.1080/07391102.2017.1367329>
17. Loginova S.Ya., Borisevich S.V., Maksimov V.A., Bondarev V.P., Kotovskaya S.K., Rusinov V.L., et al. Therapeutic efficacy of Triazavirin, a novel Russian chemotherapeutic, against influenza virus A (H5N1). *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2011; 56(1-2): 10-2. (in Russian)
18. Loginova S.Ya., Borisevich S.V., Rusinov V.L., Ulomskiy E.N., Charushin V.N., Chupakhin O.N., et al. Investigation of therapeutic efficacy of Triazavirin against experimental forest-spring encephalitis on albino mice. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2015; 60(7-8): 11-3. (in Russian)
19. Smirnova T.D., Danilenko D.M., Eroplin M.Yu., Deeva E.G., Kisilev O.I. Influence of Rimantadine, Ribavirin and Triazavirine on influenza A virus replication in human monolayer and lymphoblastoid cell lines. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2011; 56(11-12): 11-6. (in Russian)
20. Kiselev O.I., Deeva E.G., Mel'nikova T.I., Kozel'skaya K.N., Kiselev A.S., Rusinov V.L., et al. A new antiviral drug Triazavirin: results of phase II clinical trial. *Voprosy virusologii*. 2012; 57(6): 9-12. (in Russian)
21. International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN). *WHO Drug Information*. 2011; 25(1). Available at: https://www.who.int/medicines/publications/druginformation/innlists/ReclList65_final.pdf (Accessed 15.04.2020)
22. Umifenovir (Umifenovirum): instruction, use, contraindications and formula. Available at: http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_6264.htm (Accessed 15.04.2020) (in Russian)
23. Ligen Y. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment; 2020. Available at: https://www.researchgate.net/publication/339998871_Handbook_of_COVID-19_Prevention_and_Treatment (Accessed 15.04.2020)
24. Pshenichnaya N.Yu., Bulgakova V.A., L'vov N.I., Poromov A.A., Selekova E.P., Grekova A.I., et al. Clinical efficacy of Umifenovir in influenza and ARVI (study ARBITR). *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019; 91(3): 56-63. DOI: <http://doi.org/10.26442/00403660.2019.03.000127> (in Russian)
25. Haviernik J., Štefánik M., Fojtíková M., Kali S., Tordo N., Rudolf I., et al. Arbidol (Umifenovir): A broad-spectrum antiviral drug that inhibits medically important arthropod-borne flaviviruses. *Viruses*. 2018; 10(4): 184. DOI: <http://doi.org/10.3390/v10040184>
26. Zhang S., Zhi C., Li H., Huang D., Fan Q., Cui J., Umifenovir effectively inhibits IL-10 dependent persistent Coxsackie B4 virus infection. *Antiviral. Res.* 2017; 141: 165-73. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.02.018>
27. Zhu Z., Lu Z., Xu T., Chen C., Yang G., Zha T., et al. Arbidol monotherapy is superior to Lopinavir/ritonavir in treating COVID-19. *J. Infect.* 2020; 81(1): e21-3. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.060>

28. Temporary methodical recommendations. Drug therapy of acute respiratory viral infections in out-patient practice during COVID-19 epidemic. Version 1 (12.04.2020). Moscow; 2020. Available at: https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachements/000/049/991/original/RESP_REC_V1.pdf (Accessed 15.04.2020) (in Russian)
29. Du Y.X., Chen X.P. Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2020. DOI: <http://doi.org/10.1002/cpt.1844>
30. Jin Z., Smith L.K., Rajwanshi V.K., Kim B., Deval J. The ambiguous base-pairing and high substrate efficiency of T-705 (Favipiravir) Ribofuranosyl 5'-Triphosphate towards influenza a virus polymerase. *PLoS One.* 2013; 8(7): e68347. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0068347>
31. Handbook of drugs Medum.ru. AVIFAVIR – instructions for use. Available at: <https://medum.ru/avifavir> (Accessed 06.06.2020) (in Russian)
32. Furuta Y., Takahashi K., Fukuda Y., Kuno M., Kamiyama T., Kozaki K., et al. In vitro and in vivo activities of anti-influenza virus compound T-705. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002; 46(4): 977-81. DOI: <http://doi.org/10.1128/aac.46.4.977-981.2002>
33. Shiraki K., Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol. Ther.* 2020; 209: 107512. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107512>
34. Baranovich T., Wong S.S., Armstrong J., Marjuki H., Webby R.J., Webster R.G., et al. T-705 (favipiravir) induces lethal mutagenesis in influenza A H1N1 viruses in vitro. *J. Virol.* 2013; 87(7): 3741-51. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.02346-12>
35. Escribano-Romero E., Jiménez de Oya N., Domingo E., Saiz J.C. Extinction of West Nile virus by favipiravir through lethal mutagenesis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017; 61(11): e01400-17. DOI: <http://doi.org/10.1128/AAC.01400-17>
36. Rosenke K., Feldmann H., Westover J.B., Hanley P.W., Martellaro C., Feldmann F., et al. Use of favipiravir to treat Lassa virus infection in macaques. *Emerg. Infect. Dis.* 2018; 24(9): 1696-9. DOI: <http://doi.org/10.3201/eid2409.180233>
37. Mendenhall M., Russell A., Smee D.F., Hall J.O., Skirpstunas R., Furuta Y., et al. Effective oral favipiravir (T-705) therapy initiated after the onset of clinical disease in a model of arenavirus hemorrhagic fever. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2011; 5(10): e1342. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001342>
38. Kerber R., Lorenz E., Duraffour S., Sissoko D., Rudolf M., Jaeger A., et al. Laboratory findings, compassionate use of favipiravir, and outcome in patients with Ebola virus disease, Guinea, 2015-A retrospective observational study. *J. Infect. Dis.* 2019; 220(2): 195-202. DOI: <http://doi.org/10.1093/infdis/jiz078>
39. Cohen J. Results from encouraging Ebola trial scrutinized. *Science.* 2015. DOI: <http://doi.org/doi:10.1126/science.aaa7912> Available at: <https://www.sciencemag.org/news/2015/02/results-encouraging-ebola-trial-scrutinized> (Accessed 06.06.2020)
40. Nguyen T.H., Guedj J., Anglaret X., Laouénan C., Madelain V., Taburet A.M., et al. JIKI study group. Favipiravir pharmacokinetics in Ebola-Infected patients of the JIKI trial reveals concentrations lower than targeted. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2017; 11(2): e0005389. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005389>
41. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M., et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020; 30(3): 269-271. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
42. Li G., De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat. Rev. Drug Discov.* 2020; 19(3): 149-50. DOI: <http://doi.org/10.1038/d41573-020-00016-0>
43. Cai Q., Yang M., Liu D., Chen J., Shu D., Xia J., et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering (Beijing).* 2020. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>
44. Irie K., Nakagawa A., Fujita H., Tamura R., Eto M., Ikesue H., et al. Pharmacokinetics of favipiravir in critically ill patients with COVID-19. *Clin. Transl. Sci.* 2020. DOI: <http://doi.org/10.1111/cts.12827>
45. Register of approvals for clinical trials: Favipiravir. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/CiPermissionReg.aspx?PermYear=0&DateInc=&NumInc=&DateBeg=&DateEnd=&Protocol=&RegNm=&Statement=&ProtoNum=&idCiStatementCh=&Qualifier=&CiPhase=&RangeOfApp=&Torg=%d0%a4%d0%b0%d0%b2%d0%b8%d0%bf%d0%b8%d1%80%d0%b0%d0%b2%d0%b8%d1%80&LFDos=&Producer=&Researcher=&sponsorCountry=&MedBaseCount=&CiType=&PatientCount=&OrgDocOut=2&Status=&NotInReg=0&All=0&PageSize=8&order=date_perm&orderType=desc&pagenum=1 (Accessed 06.06.2020) (in Russian)
46. Pilkington V., Pepperrell T., Hill A. A review of the safety of favipiravir – a potential treatment in the COVID-19 pandemic? *J. Virus. Erad.* 2020; 6(2): 45-51.
47. Al-Tawfiq J.A., Momattin H., Dib J., Memish Z.A. Ribavirin and interferon therapy in patients infected with the Middle East respiratory syndrome coronavirus: an observational study. *Int. J. Infect. Dis.* 2014; 20: 42-6. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.12.003>