

УДК 578.834.1-615.281.8

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-3-79-84



# Эффективность и безопасность фавипиравира и ремдесивира у больных COVID-19: данные реальной клинической практики

В.И. Петров, А.Ю. Рязанова, Н.С. Токарева

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

**Цель:** оценить эффективность и безопасность применения фавипиравира и ремдесивира в инфекционном стационаре Волгоградской области в 2022 г. **Материалы и методы.** Проанализировано 559 медицинских карт пациентов, которым назначались фавипиравир или ремдесивир в 2022 г. Отдаленные результаты применения препаратов и исходов заболевания после выписки или перевода в другое лечебное учреждение оценивались с помощью федерального регистра лиц, больных COVID-19. **Результаты.** Фавипиравир чаще назначался при легком течении заболевания. После исключения из анализа пациентов без признаков поражения легких достоверных различий между пациентами, получающими фавипиравир и ремдесивир, по показателям летальности и улучшения выявлено не было. У пациентов, получающих фавипиравир, шансы повышения активности аланинаминотрансферазы выше 5 верхних границ нормы и развития лекарственного поражения печени с возможной связью по шкале RUCAM были ниже по сравнению с пациентами, получающими ремдесивир (ОШ = 0,40, 95ДИ 0,20–0,80 и ОШ = 0,30, 95 ДИ 0,08–1,08). **Заключение.** Ограниченный опыт применения фавипиравира при COVID-19 диктует необходимость дальнейшего изучения его эффективности и безопасности, особенно при одновременном приеме варфарина и высоких доз антикоагулянтов прямого действия.

**Ключевые слова:** COVID-19; реальная клиническая практика; фавипиравир; ремдесивир; летальность; лекарственные поражения печени

Поступила в редакцию: 13.04.2024, 15.04.2024, 18.04.2024. Принята к публикации: 30.05.2024

**Для цитирования:** Петров В.И., Рязанова А.Ю., Токарева Н.С. Эффективность и безопасность фавипиравира и ремдесивира у больных COVID-19: данные реальной клинической практики. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;3:79–84. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-79-84

**Для корреспонденции:** Рязанова Анастасия Юрьевна – доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии Волгоградского государственного медицинского университета (400066, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, 1); ORCID: 0000-0002-4778-5015; тел. +7 (8442) 38-50-05; e-mail: nastasyakus@mail.ru

## Efficacy and safety of favipiravir and remdesivir in COVID-19 patients: Clinical data

V.I. Petrov, A.Yu. Ryazanova, N.S. Tokareva

Volograd State Medical University, Volgograd, Russia

**Aim.** To evaluate the efficacy and safety of favipiravir and remdesivir in the infectious disease hospital of the Volgograd region in 2022. **Materials and methods.** In total, 559 medical records of patients prescribed favipiravir or remdesivir in 2022 were studied. Long-term results of the drug use and disease outcomes after discharge or transfer to another medical institution were assessed using the Federal registry of people with COVID-19. **Results.** Favipiravir was more frequently prescribed in mild cases of the disease. After excluding patients without signs of lung injury from the analysis, there were no significant differences in mortality and improvement. Patients receiving favipiravir had lower odds of ALT elevations above 5 upper limits of normal and developing drug-induced liver injury with a possible RUCAM score compared with patients receiving remdesivir (OR = 0.40, 95CI 0.20–0.80 and OR = 0.30, 95 CI 0.08–1.08). **Conclusion.** The limited experience of the use of favipiravir for COVID-19 necessitates further research into its efficacy and safety, particularly when prescribing warfarin and high doses of direct anticoagulants simultaneously.

**Keywords:** COVID-19; real-world data; favipiravir; remdesivir; mortality, drug-induced liver injury

Received 1 April 2024; Revised 7, 13, 15, 18 April 2024; Accepted 30 May 2024

**For citation:** Petrov V.I., Ryazanova A.Yu., Tokareva N.S. Effectiveness and safety of favipiravir and remdesivir in COVID-19 patients: real-world data. *Pacific Medical Journal*. 2024;3:79–84. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-79-84

**Corresponding author:** Anastasia Yu. Ryazanova, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Volgograd State Medical University (1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia); ORCID: 0000-0002-4778-5015; phone: +7 (8442) 38-50-05; e-mail: nastasyakus@mail.ru

В декабре 2019 г. в Китайской Народной Республике возникла эпидемическая вспышка острого респираторного заболевания COVID-19, ассоциированного с вирусом SARS-CoV-2 [1]. В настоящее время установлено, что ранний контроль репликации вирусной РНК и применение направленной противовирусной терапии является важнейшим элементом улучшения

прогноза заболевания за счет снижения возрастающей вирусной нагрузки и предупреждения развития осложнений [2, 3].

Фавипиравир и ремдесивир являются противовирусными препаратами, механизм действия которых связан с ингибированием РНК-полимеразы РНК-содержащих вирусов, включая SARS-CoV-2.

На основании данных многочисленных исследований ремдесивир одобрен для клинического применения при лечении новой коронавирусной инфекции у взрослых и детей старше 12 лет в США и других странах в качестве основного препарата [4–7]. В РФ ремдесивир зарегистрирован и разрешен для клинического применения в октябре 2020 г. [8] и является одним из возможных препаратов этиотропного действия для лечения COVID-19 согласно 9-м (26.10.2020 г.) – 18-м (26.10.2023 г.) версиям Временных методических рекомендаций Минздрава РФ.

Фавипиравир изучался в качестве потенциально-го средства лечения COVID-19 с февраля 2020 года и с июня 2020 года включен во Временные рекомендации Минздрава РФ по диагностике, профилактике и терапии коронавирусной инфекции (COVID-19) версия 7 (03.06.2020 г.) – версия 18 (26.10.2023 г.). Имеющиеся доказательные данные об эффективности фавипиравира основаны на немногочисленных сравнительных исследованиях и метаанализах, позволяющих предположить клиническое улучшение на фоне терапии фавипиравиром [9, 10]. Однако в отличие от ремдесивира фавипиравир не используется в лечении COVID-19 в США, Великобритании и странах Европейского союза. Не утвердила его и Всемирная организация здравоохранения, что требует дальнейшего изучения эффективности и безопасности фавипиравира в рандомизированных клинических исследованиях и в реальной клинической практике.

**Цель исследования** – оценить эффективность и безопасность применения фавипиравира и ремдесивира в инфекционном стационаре Волгоградской области в 2022 году.

#### Материалы и методы

Проведено одноцентровое когортное исследование применения фавипиравира и ремдесивира у пациентов, госпитализированных с COVID-19 в режиме реального времени. В 2022 году в инфекционном стационаре Волгоградской области было пролечено 1016 больных COVID-19. Для анализа отбирались медицинские карты пациентов, которым назначались фавипиравир или ремдесивир в 2022 году. У всех пациентов имелось информированное согласие на использование персональных данных в научных целях. В изучаемом стационаре в 2022 г. фавипиравир или ремдесивир назначался всем пациентам (567/1016, 55,8%), госпитализированным в первые 5 суток от начала заболевания, кроме беременных и пациентов с отрицательным результатом полимеразной цепной реакции на наличие РНК SARS-CoV-2. Восемь пациентов получали ремдесивир в первые сутки и затем фавипиравир, их данные не включали в анализ.

Пациенты, получавшие фавипиравир или ремдесивир, были сопоставимы по полу, возрасту, большинству сопутствующих заболеваний, однако фавипиравир чаще назначался при легком течении заболевания

у пациентов с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией без признаков поражения легких (табл. 1). Пациенты, получавшие ремдесивир, дольше находились на стационарном лечении, чаще получали кортикостероиды и противовоспалительные генно-инженерные биологические препараты (табл. 1).

Для сравнительной оценки эффективности терапии фавипиравиром и ремдесивиром отбирали пациентов одинаковой степени тяжести, имеющих признаки поражения легких (пневмонию) при рентгенологическом исследовании/компьютерной томографии. Определяли показатели улучшения по срокам выписки на амбулаторное лечение или перевод на реабилитацию и показатели летальности. Отдаленные результаты применения препаратов и исходов заболевания пациентов после выписки или перевода в другое лечебное учреждение оценивались с помощью федерального регистра лиц, больных COVID-19. Безопасность терапии оценивали у всех пациентов по наличию информации о развитии нежелательной реакции в медицинской карте, динамике лабораторных показателей. Наличие лекарственного поражения печени (ЛПП) подозревалося при повышении активности аланинаминотрансферазы АЛТ > 2 верхних границ норм (ВГН), или уровня связанного билирубина > 2ВГН, или сочетании повышения активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и уровня общего билирубина (один из показателей > 2ВГН) на 5-е и последующие сутки терапии фавипиравиром или ремдесивиром. Связь между приемом препарата и развитием ЛПП оценивалась в соответствии с рекомендациями МЗ РФ «Лекарственные поражения печени у взрослых» 2022 г. по шкале Roussel Uclaf Causality Assessment Method (Метод оценки причинно-следственной связи Русселя Уклафа, RUCAM) [11].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel с определением средней арифметической ( $M$ ) и стандартного отклонения ( $\pm\sigma$ ) для количественных признаков, абсолютного значения и процента для исходов и качественных показателей. Значимость различий между группами выявляли с помощью критерия Стьюдента для количественных признаков и критерия  $\chi^2$  Пирсона для исходов и качественных показателей. Для количественной оценки связи между фактором и исходом определяли отношение шансов (ОШ), для оценки значимости ОШ рассчитывали границы 95% доверительного интервала (ДИ). Критическое значение уровня значимости принималось равным 5% ( $p < 0,05$ ).

#### Результаты исследования

Среди пациентов с новой коронавирусной инфекцией без признаков поражения легких при поступлении умерло 7 (фавипиравир/ремдесивир –  $n = 1/6$ ), причиной смерти явились инфаркт миокарда (ИМ) ( $n = 2$ ), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) ( $n = 1$ ), декомпенсация сердечной недостаточности ( $n = 2$ ), острый респираторный

Таблица 1

## Характеристика исследуемых групп

Характеристика	Группа 1 Фавипиравир <i>n</i> = 277	Группа 2 Ремдесивир <i>n</i> = 282	<i>p</i>
Средний возраст, лет, $M \pm \sigma$	69,2 $\pm$ 15,1	69,7 $\pm$ 13,7	0,338*
Возраст < 45/45–59/60–74/75–89/ $\geq$ 90 лет, <i>n</i> (%)	23/28/123/95/8 (8,3/10,1/44,4/34,2/2,9)	18/33/121/100/10 (6,4/11,7/42,9/35,5/3,5)	0,855**
Мужчины/Женщины, <i>n</i> (%)	100/177 (36,1/63,9)	99/183 (35,1/64,9)	0,807**
Койко-день, $M \pm \sigma$	9,3 $\pm$ 4,4	11,5 $\pm$ 5,6	< 0,001*
Длительность терапии, сутки, $M \pm \sigma$	7,99 $\pm$ 2,4	7,25 $\pm$ 2,1	< 0,001*
Поражение легких нет/КТ(РГ)1–2/КТ(РГ)3–4, <i>n</i> (%)	158/102/17 (57,0/36,8/6,1)	54/178/50 (19,1/63,1/17,7)	< 0,001*
Исход заболевания выздоровел/умер, <i>n</i> (%)	253/24 (91,3/8,7)	243/39 (86,2/13,8)	0,054**
<b>Сопутствующие заболевания</b>			
Гипертоническая болезнь, <i>n</i> (%)	206 (74,4)	215 (76,2)	0,608**
Стенокардия, <i>n</i> (%)	47 (17,0)	49 (17,4)	0,899**
Инфаркт миокарда в анамнезе, <i>n</i> (%)	30 (10,8)	24 (8,5)	0,354**
Фибрилляция предсердий, <i>n</i> (%)	43 (15,5)	36 (12,8)	0,350**
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, <i>n</i> (%)	17 (6,1)	21 (7,4)	0,539**
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	64 (21,1)	66 (23,4)	0,934**
Заболевания щитовидной железы, <i>n</i> (%)	14 (5,1)	7 (2,5)	0,110**
Заболевания печени и желчного пузыря, <i>n</i> (%)	14 (5,1)	34 (12,1)	0,004**
Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, <i>n</i> (%)	13 (4,7)	8 (2,8)	0,338**
Анемия, <i>n</i> (%)	21 (7,6)	28 (9,9)	0,327**
Онкология, <i>n</i> (%)	16 (5,8)	18 (6,4)	0,765**
Бронхиальная астма, <i>n</i> (%)	6 (2,2)	2 (0,7)	0,148**
ХОБЛ, <i>n</i> (%)	19 (6,9)	9 (3,2)	0,047**
Ревматоидный артрит, <i>n</i> (%)	5 (1,8)	2 (0,7)	0,245**
Заболевания почек (МКБ, пиелонефрит, ХБП), <i>n</i> (%)	15 (5,4)	9 (3,2)	0,195**
<b>Сопутствующая терапия</b>			
Кортикостероиды, <i>n</i> (%)	226 (81,6)	261 (96,2)	< 0,001**
Противовоспалительные ГИБП, <i>n</i> (%)	47 (17,0)	96 (34,0)	< 0,001**
Антикоагулянты, <i>n</i> (%)	267 (96,4)	278 (98,6)	0,098**
Антибактериальные препараты, <i>n</i> (%)	126 (45,5)	104 (36,9)	0,039**
Жаропонижающие, <i>n</i> (%)	103 (37,2)	72 (25,5)	0,003**
Муколитики, отхаркивающие, <i>n</i> (%)	225 (81,2)	206 (73,0)	0,022**
Омепразол, <i>n</i> (%)	239 (86,3)	272 (96,5)	< 0,001**

Примечание: \* – критерий Стьюдента, \*\* – критерий  $\chi^2$  Пирсона.

дистресс синдром (ОРДС) (*n* = 1), не известна (без вскрытия) (*n* = 1). Среди пациентов с пневмонией умерло в стационаре 52 (фавипиравир/ремдесивир *n* = 22/30), в других лечебных учреждениях – 4 (фавипиравир/ремдесивир *n* = 1/3), причины смерти – ОРДС (*n* = 50), ИМ (*n* = 2), ТЭЛА (*n* = 1), сепсис, синдром системной воспалительной

реакции (*n* = 2), декомпенсация сердечной недостаточности (*n* = 1). Достоверных различий по показателям летальности и улучшения среди пациентов с признаками поражения легких (пневмонией) при поступлении, получающих фавипиравир или ремдесивир, выявлено не было (табл. 2). Шанс летального исхода независимо

Таблица 2

Сравнительная эффективность фавипиравира и ремдесивира у пациентов с COVID-19 и пневмонией в 2022 г.

Показатель (исход)	Фавипиравир n = 119 исход есть/нет (% исхода)	Ремдесивир n = 228 исход есть/нет (% исхода)	ОШ, 95% ДИ	p
7-дневная летальность	11/108 (9,2)	13/215 (5,7)	1,68 [0,73–3,89]	0,111
14-дневная летальность	19/100 (16,0)	24/204 (10,5)	1,62 [0,85–3,09]	0,073
28-дневная летальность	22/97 (18,5)	31/197 (13,6)	1,44 [0,79–2,62]	0,115
60-дневная летальность	23/96 (19,3)	33/195 (14,5)	1,41 [0,78–2,53]	0,126
Смерть от ОРДС	21/98 (17,6)	28/200 (12,3)	1,53 [0,83–2,83]	0,088
Летальность среди пациентов до 75 лет	7/53 (11,7)	13/117 (10,0)	1,19 [0,45–3,15]	0,364
Летальность среди пациентов ≥ 75 лет	16/43 (27,1)	20/78 (20,4)	1,00 [0,49–2,05]	0,499
Летальность среди пациентов до 75 лет от ОРДС	3/57 (5,0)	11/119 (8,5)	0,57 [0,15–2,12]	0,200
Летальность среди пациентов ≥ 75 лет от ОРДС	15/44 (24,1)	17/81 (17,3)	0,52 [0,68–3,36]	0,153
7-дневное улучшение	7/112 (5,9)	9/219 (3,9)	1,52 [0,55–4,19]	0,209
14-дневное улучшение	71/48 (59,7)	120/108 (52,6)	1,33 [0,85–2,09]	0,106
28-дневное улучшение	95/24 (79,8)	190/38 (83,3)	0,79 [0,45–1,40]	0,210

Примечание: ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром.

от проводимой терапии был выше у пациентов с пневмонией старше 75 лет (умерло 36 из 157) по сравнению с пациентами с пневмонией до 75 лет (умерло 20 из 190, ОШ = 2,52, 95ДИ 1,40–4,58,  $p = 0,001$ ).

Наиболее частой нежелательной реакцией при применении этих препаратов, по данным отчетов о безопасности, является повышение активности печеночных ферментов [8]. Не у всех пациентов после назначения фавипиравира или ремдесивира в нашем исследовании можно было определить динамику печеночных проб на 5-е и последующие сутки приема препарата. Среди пациентов, у которых необходимая информация присутствовала, лабораторным критериям ЛПП легкой степени (повышение активности АЛТ и/или ЩФ, при этом уровень общего билирубина < 42 мкмоль/л и Международное Нормализованное Отношение (МНО) < 1,5) соответствовало 43,4% пациентов группы фавипиравира (59/136) и 49,0% пациентов группы ремдесивира (75/153). Критериям ЛПП умеренной степени (повышение активности АЛТ и/или ЩФ, при этом уровень общего билирубина > 42 мкмоль/л и МНО > 1,5) соответствовало 3,7% пациентов группы фавипиравира (5/136) и 1,9% пациентов группы ремдесивира (3/153). При оценке связи между приемом препарата и выявленными лабораторными изменениями по шкале RUCAM учитывали наличие информации в инструкции к фавипиравису и ремдесивису о возможном развитии ЛПП при приеме препаратов (+2 балла), время от приема препарата до начала реакции (+2 балла при реакции на 5–90-е

сутки), возраст ≥ 55 лет (+1 балл), сопутствующую терапию (назначение другого препарата с предполагаемым гепатотоксичным действием -2 балла), наличие другой причины поражения печени – COVID-19 (-3 балла). Ни у одного пациента не было повторного применения указанных препаратов. Не у всех пациентов возможно было оценить динамику АЛТ после отмены препарата (снижение активности АЛТ на 50% и более в течение 8 дней +3 балла, повышение активности АЛТ или отсутствие снижения активности АЛТ на 50% и более в течение 30 дней -1 балл). В связи с тем что коронавирусная инфекция расценивалась нами как наличие другой причины поражения печени, только у пациентов старше 55 лет, у которых можно было отследить снижение активности АЛТ на 50% и более в течение 8 дней после отмены фавипиравира или ремдесивира, была выявлена возможная связь (3–5 баллов) между изучаемыми препаратами и развитием ЛПП по шкале RUCAM (табл. 3).

В шести медицинских картах пациентов, принимавших фавипиравир или ремдесивир (3/3), была информация о появлении больших подкожных гематом, у одного пациента группы фавипиравира отмечалась гематурия, а у двух пациентов группы фавипиравира на вскрытии помимо ОРДС обнаружены признаки состоявшегося желудочно-кишечного кровотечения и у одного из них также кровоизлияние в головной мозг. Большинство пациентов изучаемых групп (табл. 1) получали парентеральные антикоагулянты в средних и высоких дозах. Пациент с внутримозговым



Таблица 3

Сравнительная безопасность фавипиравира и ремдесивира у пациентов с COVID-19 и пневмонией в 2022 г.

Показатель (исход)	Фавипиравир* исход есть/нет (% исхода)	Ремдесивир* исход есть/нет (% исхода)	ОШ, 95% ДИ	<i>p</i>
Повышение активности АЛТ > 2 ВГН и в 2 и более раз выше от исходного	62/74 (45,6)	81/72 (52,9)	0,74 [0,47–1,18]	0,106
Повышение активности АЛТ > 5 ВГН и в 2 и более раз выше от исходного	13/123 (9,7)	32/121 (20,9)	0,40 [0,20–0,80]	0,005
Повышение активности АСТ > 2 ВГН и в 2 и более раз выше от исходного	39/97 (28,7)	34/119 (22,2)	1,40 [0,83–2,40]	0,104
Повышение общего билирубина > 42 мкмоль/л	5/131 (3,7)	3/150 (2,0)	1,91 [0,45–8,14]	0,191
Повышение МНО > 1,5	20/210 (8,7)	18/223 (7,5)	1,18 [0,61–2,30]	0,313
Критерии ЛПП легкой степени тяжести	59/77 (43,4)	75/78 (49,0)	0,80 [0,50–1,27]	0,169
Критерии ЛПП умеренной степени тяжести	5/131 (3,7)	6/147 (3,9)	0,94 [0,28–3,14]	0,457
Возможная связь по шкале RUCAM	3/133 (2,2)	11/142 (7,2)	0,30 [0,08–1,08]	0,031
ЖКК/гематома/гематурия	6/271 (2,2)	3/279 (1,1)	2,06 [0,51–8,32]	0,155

Примечание: \* *n* = количество пациентов, у которых есть данные лабораторных исследований на 5-е и/или последующие сутки приема препарата (исключение – ЖКК/гематома/гематурия, *n* = 277 для группы фавипиравира и *n* = 282 – для группы ремдесивира); ЛПП – лекарственные поражения печени, ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение.

кровеоизлиянием до госпитализации принимал варфарин (при поступлении МНО 1,55).

#### Обсуждение полученных результатов

Высокая эффективность фавипиравира и ремдесивира в нашем исследовании была сопоставима с полученными данными реальной клинической практики в регистровом наблюдательном исследовании г. Москвы (выздоровление 78,7% больных, получающих фавипиравир) [12]. Недостатками исследований реальной клинической практики является отсутствие рандомизации и ослепления исследования, что повышает вероятность систематической ошибки. Часто в таких исследованиях, как это было в Московском исследовании [12], отсутствует группа контроля. Однако в нашем исследовании получены данные на более широкой группе пациентов, включающей коморбидных и пожилых пациентов, пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии, которые обычно не включаются при проведении рандомизированных клинических исследований. Исключение пациентов с новой коронавирусной инфекцией без признаков пневмонии в нашем исследовании позволило снизить вероятность систематической ошибки, тем не менее

даже в этом случае вероятность назначения ремдесивира при более тяжелом течении COVID-19 остается выше, чем назначения фавипиравира.

Информация о безопасности ремдесивира и фавипиравира крайне ограничена и по-прежнему собирается. Изменения биохимических показателей функции печени являлись частой нежелательной реакцией использования фавипиравира и ремдесивира по данным многих авторов [13–15]. При назначении фавипиравира нежелательной реакцией является развитие гематомы и гематурии [8].

#### Заключение

Ограниченный опыт применения фавипиравира при COVID-19 диктует необходимость дальнейшего изучения его эффективности и безопасности, особенно при одновременном приеме варфарина и высоких доз антикоагулянтов прямого действия.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источники финансирования:** авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования – ВИП, АЮР, НСП

Сбор и обработка материала – АЮР, НСП

Статистическая обработка – АЮР

Написание текста – АЮР

Редактирование – ВИП, АЮР, НСП

**Литература / References**

1. Liu YC, Kuo RL, Shih SR. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J.* 2020;43(4):328–33. doi: 10.1016/j.bj.2020.04.007
2. Wu J, Li W, Shi X, Chen Z, Jiang B, Liu J, Wang D, Liu C, Meng Y, Cui L, Yu J, Cao H, Li L. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). *J. Intern. Med.* 2020;288(1):128–38. doi: 10.1111/joim.13063
3. Sulaiman I, Chung M, Angel L, Tsay JJ, Wu BG, Yeung ST, Krolikowski K, Li Y, Duerr R, Schluger R, Thannickal SA, Koide A, Rafeq S, Barnett C, Postelnicu R, Wang C, Banakis S, Pérez-Pérez L, Shen G, Jour G, Meyn P, Carpenito J, Liu X, Ji K, Collazo D, Labarbiera A, Amoroso N, Brosnahan S, Mukherjee V, Kaufman D, Bakker J, Lubinsky A, Pradhan D, Sterman DH, Weiden M, Heguy A, Evans L, Uyeki TM, Clemente JC, de Wit E, Schmidt AM, Shopsis B, Desvignes L, Wang C, Li H, Zhang B, Forst CV, Koide S, Stapleford KA, Khanna KM, Ghedin E, Segal LN. Microbial signatures in the lower airways of mechanically ventilated COVID-19 patients associated with poor clinical outcome. *Nat. Microbiol.* 2021;6(10):1245–58. doi: 10.1038/s41564-021-00961-5
4. Lee TC, Murthy S, Del Corpo O, Senécal J, Butler-Laporte G, Sohani ZN, Brophy JM, McDonald EG. Remdesivir for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(9):1203–10. doi: 10.1016/j.cmi.2022.04.018
5. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, Fu S, Gao L, Cheng Z, Lu Q, Hu Y, Luo G, Wang K, Lu Y, Li H, Wang S, Ruan S, Yang C, Mei C, Wang Y, Ding D, Wu F, Tang X, Ye X, Ye Y, Liu B, Yang J, Yin W, Wang A, Fan G, Zhou F, Liu Z, Gu X, Xu J, Shang L, Zhang Y, Cao L, Guo T, Wan Y, Qin H, Jiang Y, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Cao B, Wang C. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1569–78. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9
6. Mozaffari E, Chandak A, Zhang Z, Liang S, Thrun M, Gottlieb RL, Kuritzkes DR, Sax PE, Wohl DA, Casciano R, Hodgkins P, Haubrich R. Remdesivir treatment in hospitalized patients with COVID-19: a comparative analysis of in-hospital all-cause mortality in a large multi-center observational cohort. *Clin Infect Dis.* 2022;75(1):e450–e458. doi: 10.1093/cid/ciab875
7. Benfield T, Bodilsen J, Brieghel C, Harboe ZB, Helleberg M, Holm C, Israelsen SB, Jensen J, Jensen TØ, Johansen IS, Johnsen S, Lindegaard B, Lundgren J, Meyer CN, Mohey R, Pedersen LM, Nielsen H, Nielsen SL, Obel N, Omland LH, Podlekareva D, Poulsen BK, Ravn P, Sandholdt H, Starling J, Storgaard M, Søborg C, Søgaard OS, Tranborg T, Wiese L, Christensen HR. Improved Survival Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treated With Remdesivir and Dexamethasone. A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2021;73(11):2031–6. doi: 10.1093/cid/ciab536
8. Государственный реестр лекарственных средств. [State Register of Medicines (In Russ.)]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (Accessed April 26, 2024).
9. Shrestha DB, Budhathoki P, Khadka S, Shah PB, Pokharel N, Rashmi P. Favipiravir versus other antiviral or standard of care for COVID-19 treatment: a rapid systematic review and meta-analysis. *Virol J.* 2020;17(1):141. doi: 10.1186/s12985-020-01412-z
10. Manabe T, Kambayashi D, Akatsu H, Kudo K. Favipiravir for the treatment of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2021;21(1):489. doi: 10.1186/s12879-021-06164-x
11. Teschke R, Danan G. Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury (DILI) and Herb-Induced Liver Injury (HILI): Diagnostic Algorithm Based on the Quantitative Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM). *Diagnosics (Basel).* 2021;11(3):458. doi: 10.3390/diagnostics11030458
12. Журавлева М.В., Кузнецова Е.В., Каменева Т.Р., Куликов А.Н., Ларюшкина Е.Д., Ивжиц М.А., Ромашов О.М., Родионов Б.А., Митрохин С.Д. Регистровое наблюдательное исследование по оценке эффективности и безопасности лекарственного препарата «Фавипиравир» у пациентов с COVID-19 в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы. *Известия ГГТУ. Медицина, фармация.* 2021;2:67–73. [Zhuravleva MV, Kuznetsova EV, Kameneva TR, Kulikov AN, Laryushkina ED, Ivzhicz MA, Romashov OM, Rodionov BA, Galitskiy AA, Mitrohin SD, Mironov AYU. Register-based observational study of the efficacy and safety of favipiravir in patients with COVID-19 in medical organizations of the Moscow state healthcare system. *Izvestiya GGTU. Medicina, Farmaciya.* 2021;2:67–73 (In Russ.)].
13. Киселев Ю.Ю., Матвеев А.В., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А. Мониторинг безопасности применения фавипиравира: управление рисками развития нежелательных лекарственных реакций в клинической практике. *Качественная клиническая практика.* 2020;S4:115–9. [Kiselev YuYu, Matveev AV, Mirzaev KB, Sychev DA. Monitoring of safety using favipiravir: risk management of adverse drug reactions in clinical practice. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice.* 2020;S4:115–9 (In Russ.)]. doi: 10.37489/2588-0519-2020-S4-115-119
14. Руженцова Т.А., Чухляев П.В., Хавкина Д.А., Гарбузов А.А., Никольская М.В., Разживина В.А., Филон О.В. Необходимость и безопасность применения фавипиравира в лечении взрослых пациентов с нетяжелыми формами COVID-19. *Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. Вopr.* 2021;10(4):38–44. Ruzhentsova TA, Chuchliaev PV, Khavkina DA, Garbuzov AA, Nikolskaya MV, Razzhivina VA, Filon OV. The necessity and safety of using favipiravir in the treatment of adult patients with mild COVID-19. *Ėpidemiologĭa i Infekcionnye Bolezni. Aktual'nye Voprosy* 2020;10(4):38–44. (In Russ.)]. doi:10.18565/epidem.2021.10.4.38–44
15. Петров В.И., Рязанова А.Ю., Привальцева Н.С., Некрасов Д.А. Опыт применения ремдесивира для лечения новой коронавирусной инфекции. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2022;10(4):365–80. [Petrov VI, Ryazanova AYU, Privaltseva NS, Nekrasov DA. Experience of using remdesivir in patients with novel coronavirus infection. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2022;10(4):365–80 (In Russ.)]. doi:10.30895/2312-7821-2022-10-4-365-380