



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

Ответ подготовили: к. м. н. Матвеев А. В., PhD Киселёв Ю. Ю., д. м. н., проф., чл.-корр. РАН
Сычев Д. А.

Дата: 07.06.2020

Ответ экспертов Центра ФармаCOVID на базе РМАНПО

РЕЗЮМЕ:

Существуют данные относительно активности фавипиравира в отношении вируса SARS-CoV-2. Имеются сведения о значительной вариабельности фармакокинетики и связанной с этим достижением необходимой подавляющей концентрации препарата. В настоящее время применение препарата предпочтительно в условиях стационарной медицинской помощи в соответствии с временными методическими рекомендациями Минздрава России и при особом внимании к мониторингу безопасности, учитывая ограниченный опыт использования фавипиравира.

1. ВВЕДЕНИЕ

Лекарственный препарат фавипиравир (АТХ код J05AX27) зарегистрирован в Российской Федерации 29 мая 2020 года по процедуре регистрации препаратов, предназначенных для применения в условиях чрезвычайных ситуаций [21]. 3 июня 2020 года фавипиравир включен во Временные рекомендации Минздрава РФ по диагностике, профилактике и терапии коронавирусной инфекции (COVID-19) в качестве средства этиотропной терапии [32]

Фавипиравир был синтезирован в начале 21 века для лечения и профилактики гриппа и является производным пиразинкарбоксамиды [7]. Впервые зарегистрирован в Японии в 2014 году, причём, ввиду отсутствия убедительных доказательств клинической эффективности при сезонном гриппе, регулятор запретил маркетинг препарата против сезонного гриппа и разрешил его применение исключительно для лечения атипичного (не сезонного) гриппа и только при неэффективности иной рекомендованной терапии. Предпосылкой к изучению эффективности фавипиравира в этих случаях послужили данные о его механизме действия. Являясь пролекарством, молекула препарата подвергается фосфорилированию и рибозилированию и образует активный метаболит ибифуранозил-5'-трифосфат фавипиравира (Т-705-РТФ), который конкурирует с пуриновыми нуклеозидами (аденозином и гуанозином), встраивается в вирусную РНК и угнетает вирусный фермент РНК-зависимую РНК полимеразу (RdRp). Вследствие этого нарушается репликация РНК-содержащих вирусов (ареновирусов, буньявирусов, флавивирусов и др.) *in vitro* [5, 17].

Используется перорально. Фавипиравир не подвергается метаболизму с участием системы цитохрома Р450 и метаболизируется альдегид- и ксантиноксидазами. Препарат является ингибитором альдегидоксидазы и изофермента СYP2C8, требует осторожности при



одновременном использовании с пиразинамидом, сулиндаком, фамцикловиrom, репаглинидом и теофиллином [21, 22].

Вирусная РНК-полимераза обладает высокой чувствительностью к фавипираву, концентрация полумаксимального ингибирования (IC_{50}) в отношении RdRp гриппа составляет 0,022 мг/мл, в то время как IC_{50} в отношении ДНК-полимераз человека лежит в пределах концентраций выше 100 мг/мл [6].

Препарат за последние годы изучался как средство терапии гриппа и ряда других вирусных инфекций (лихорадка Эбола, чикунгунья, бешенства) [18], при этом убедительной клинической эффективности не продемонстрировал. В частности, при лихорадке Эбола не удалось показать эффективность фавипираву в исследовании ЛКИ [18], и продемонстрирован статистически недостоверный тренд к повышению выживаемости в ретроспективном исследовании Kerber et al. [11]. Обращает на себя внимание небольшой процент опубликования результатов зарегистрированных КИ фавипираву при гриппе, при этом в опубликованных исследованиях его эффективность проявлялась сокращением длительности заболевания на 6-14 часов [9].

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

2. ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ COVID-19

Возможность использования фавипираву для лечения COVID-19 была озвучена в феврале 2020 года представителями японского, южнокорейского и китайского регуляторных агентств [23]. Фавипираву впервые был одобрен к использованию в качестве экспериментального анти-COVID-19 препарата в Китае 18 февраля 2020 года [24], а в Российской Федерации – 29 мая 2020 г. [21].

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

Так, в обзоре Национального университета Сингапура [25] указывается на достижение подавляющего эффекта фавипираву в культуре клеток Vero E6, инфицированных COVID-19, в концентрации 61,88 μ М/л, при этом, используемая в обзоре ссылка на обзор перспективных методов терапии новой коронавирусной инфекции [16], в свою очередь ссылается на работы по изучению эффективности фавипираву при инфекции вирусом Эбола [13]. Экспериментальной работой, в которой сообщается об эффективности фавипираву при COVID-19 является исследование Wang et al. [20]. В этом исследовании и были продемонстрированы упомянутые выше значения IC_{50} , а также полумаксимальной цитотоксической концентрации ($CC_{50} > 400 \mu$ М) и индекса селективности ($SI > 6,46$). Эксперимент Chou et al., показал, что угнетение репликации вируса SARS-CoV-2 в их лаборатории было получено при существенно более высоких концентрациях фавипираву (более 100 μ М), что, по мнению авторов, требует обязательного комбинирования этого соединения и других противовирусных средств [4]. На момент подготовки данного обзора, эти два экспериментальных исследования являются единственными опубликованными работами по активности фавипираву в отношении SARS-CoV-2.

В исследовании *in silico* с использованием методов теории функционала плотности, результаты которого опубликованы 30 мая 2020 г., в сравнении с другими антивирусными



препаратами не было выявлено достаточной реактивности фавипиравира по взаимодействию с активными центрами целевых белков [8].

Члены рабочей группы ВОЗ в решении от 10 апреля 2020 г. о нецелесообразности включения фавипиравира в исследование Solidarity и/или инициации нового исследования этого препарата подчеркивают необходимость проведения доклинических исследований на более подходящих моделях клеток человека (эпителий дыхательных путей) и с использованием признанных моделей с использованием лабораторных животных (хомяки) [26].

На сегодняшний день опубликованы результаты двух клинических исследований фавипиропира при COVID-19. Открытое рандомизированное проспективное клиническое исследование Chen и соавт., имело своей целью сравнение эффективности фавипиравира и умифеновира (по 120 пациентов в группе) в дополнение к стандартной на тот момент терапии. Исследование завершили 116 человек в группе фавипиравира и 120 в группе умифеновира. Пациенты получали 1600 мг фавипиравира дважды в сутки в первый день и затем по 600 мг также два раза в день на протяжении 9 дней, умифеновир использовался в дозе 200 мг 3 раза в день продолжительностью 10 дней. Первичной конечной точкой было клиническое выздоровление на 7-й день терапии, вторичными точками послужили продолжительность пирексии, кашля, кислородотерапии. По результатам оценки первичной точки доказать преимущество какого-либо из препаратов не удалось, в группе фавипиравира ее достигли 71 пациент, а в группе умифеновира – 62 пациента ($P=0,14$), при анализе вторичных исходов фавипиравир показал преимущество во влиянии на пирексию и кашель (-1,7 дня и -1,75 дня, $P<0.0001$). Результаты работы были опубликованы на сайте MedRxiv, не подвергались процессу независимого слепого рецензирования [2].

Также заслуживает внимания открытое исследование Cai с соавт., в котором фавипиравир (1600 мг дважды в первый день и затем до 14 дня по 600 мг дважды в день) сравнивали с лопинавиром/ритонавиром (400/100 мг два раза в сутки). Лечение в обеих группах (35 и 45 человек, соответственно) сопровождалось ингаляциями интерферона-альфа (5 млн единиц дважды в сутки). Через две недели терапии оценивали вирусную нагрузку и рентгенографическую картину. Фавипиравир показал более выраженное влияние на вирусную нагрузку (4 (2,5–9) дня против 11 (8–13) дней, $P<0,001$) и улучшение по результатам оценки томограмм (91,43% против 62,22%; $P=0,004$) [1].

Анализ реестра клинических исследований ClinicalTrials.gov (дата проведения – 03.06.2020 г.) обнаружил 59 исследований с применением фавипиравира, из которых 18 направлено на изучение его эффективности при COVID-19 [27]. Из них 9 исследований значатся в статусе заявленных, набор пациентов в них пока не начат; 8 находятся на этапе набора пациентов, а активным можно признать только одно (NCT04336904). Следует также отметить, что три из 18 обнаруженных протоколов предполагают сравнение фавипиравира с плацебо и восемь – сравнение фавипиравира с отсутствием вмешательства, остальные подразумевают сравнения с активным контролем, в качестве которого выступают лопинавир/ритонавир, гидроксихлорохин, в т.ч. в комбинации с азитромицином, ивермектином, иматинибом, телмисартаном, нитазоксанидом и др. препаратами. Одно из исследований (NCT04376814) не подразумевает рандомизации, в 14 не используется метод слепого дизайна. Также нами обнаружено 2 исследования, включенные в реестр ClinicalTrials.gov для данного препарата, но не имеющих отношения к изучению фавипиравира (NCT04405310 и NCT04403477), а также три исследования, заявленные как имеющие отношение к терапии COVID-19, в т.ч. одно активное



(NCT04406194), представляют собой исследования биоэквивалентности воспроизведенных препаратов с референтным.

Исследование NCT04336904 относится к рандомизированным плацебо-контролируемым исследованиям, проводимым с использованием двойного слепого метода в нескольких клинических центрах Милана (Италия). Исследование включает 100 взрослых пациентов (50 в группе фавипиравира и 50 в группе плацебо) с COVID-19 среднетяжелого течения. Фавипиравир (1800 мг дважды в сутки в первый день терапии и затем по 600 мг три раза в сутки не более чем в течение 14 дней) используется как дополнение к стандартной терапии. Первичной конечной точкой выступает время до выздоровления, а вторичными – время до получения первого отрицательного результата теста на вирусную РНК, ухудшение тяжести течения пневмонии, продолжительность лихорадки (пирексии), кашля, одышки, потребность в неинвазивной оксигенотерапии, частота госпитализации в отделение интенсивной терапии и смертность. Результаты стартовавшего 25 марта 2020 года исследования NCT04336904 ожидаются в июле 2020 года [28].

ChiCTR – китайский реестр клинических исследований содержит 9 записей, посвященных исследованию фавипиравира, 6 из них являются рандомизированными, при этом только одно подразумевает сравнение с плацебо и одно с группой отсутствия вмешательства. Остальные направлены на изучение сравнительной эффективности с другими вмешательствами. Опубликованные результаты китайских исследований представлены выше [29].

В японском реестре КИ JRCT содержатся записи о трех КИ фавипиравира (2 рандомизированных и одно с открытым дизайном). Все они находятся на этапе набора пациентов [30].

Согласно тексту Временных методических рекомендаций Минздрава России, в апреле 2020 г. в Российской Федерации начато клинического исследования, эффективности и безопасности препарата фавипиравир у пациентов с COVID-19 (n = 330 пациентов со среднетяжелым течением инфекции). В настоящее время получены промежуточные результаты исследования, показавшие, что к 10 дню лечения элиминация вируса была достигнута более чем у 85% пациентов [32]. Состав групп, дизайн исследования, характеристики вмешательств и результаты статистической обработки не были опубликованы в доступной авторам литературе. В пресс-релизе производителя фавипиравира от 3.06.2020 г. есть данные только о части пациентов (40 человек), включенных в исследование, что делает невозможной оценку результатов этого исследования до появления официальной научной публикации [33].

Следует отметить, что в реестре разрешений на проведение КИ на территории РФ зарегистрировано 4 исследования (№№ 180, 201, 203, 755). Исследование №755 посвящено изучению эффективности и безопасности фавипиравира при неосложненном гриппе, остальные – при коронавирусной инфекции COVID-19. За исключением РКИ №755, все они являются открытыми, рандомизированными и не подразумевают сравнения с плацебо [34].

3. БЕЗОПАСНОСТЬ ФАВИПИРАВИРА

В доклинических исследованиях было показано, что фавипиравир способен оказывать тератогенное и эмбриотоксическое действие, вследствие чего его использование противопоказано у беременных женщин [17]. Инструкция по использованию зарегистрированного препарата содержит указание на обязательное проведение теста на беременность перед назначением фавипиравира и соблюдение контрацепции. Фавипиравир



также влиял на морфогенез сперматозоидов в экспериментальных исследованиях. Фавипиравир обнаруживается в грудном молоке [31].

В упомянутом выше китайском открытом исследовании Chen et al., наиболее частым осложнением терапии фавипиравиром у пациентов с COVID-19 являлось увеличение концентрации мочевой кислоты (16/116, OR: 5,52, P=0,0014) [2]. Данный побочный эффект, наряду с гиперчувствительностью, диареей, нейтропенией и гипертрансаминаземией, отражен и в одобренной в странах регистрации инструкции по медицинскому использованию препарата [21, 22].

В систематическом обзоре безопасности фавипиравира (включено 6 крупных исследований, с общим участием 4299 пациентов, диапазон доз колебался от 400 мг до 6000 мг и в среднем составлял 1200 мг в сутки) показал увеличение риска гиперурикемии и снижение риска НР со стороны ЖКТ в сравнении с пациентами, принимавшими другие препараты, в то время как статистически значимых отличий по общей частоте развития НР и НР со стороны других органов и систем не было обнаружено, мета-анализ данных не проводился [15].

В клиническом исследовании, проведенном Kumagai с соавт., у 56 здоровых добровольцев обоего пола фавипиравир (1200 и 2400 мг однократно) не влиял на продолжительность интервала QT [12]. В противоположность этим данным, Chinello et al., продемонстрировали проаритмогенное действие этого препарата при лечении лихорадки Эбола [3]. В опубликованном 6 мая 2020 года обзоре, посвященном кардиологической безопасности препаратов для лечения COVID-19, фавипиравир обозначен как превосходящий по безопасности хлорохин и гидроксихлорохин, однако все же небезопасный с точки зрения пролонгирования интервала QT и риска развития *torsade de pointes* лекарственный препарат [14].

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

Фармакокинетика препарата не линейна, дозо- и времязависима, в значительной степени зависит от массы тела пациента. Накопление подавляющих концентраций активного метаболита наблюдается через 60 часов после начала применения. При этом биодоступность препарата может в значительной степени варьировать, а этнические особенности кинетики требуют более тщательного изучения [26]. Обнаружено, что у критически больных пациентов с COVID-19, получающих препарат эндогастрально через зонд, плазменная концентрация значимо снижается в сравнении со здоровыми добровольцами и данными предыдущих исследований, проведенных в группах пациентов с гриппом [10].

Инструкция зарегистрированного в РФ препарата фавипиравира должна дополняться по мере поступления новых данных. Таким образом, с учетом ограниченных в настоящее время данных по безопасности препарата, применение препарата предпочтительно в условиях стационара.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1) Существуют данные относительно противовирусной активности фавипиравира в отношении вируса SARS-CoV-2, полученные в 2 экспериментальных и 2 клинических исследованиях. Данные экспериментальных работ противоречат друг другу по уровню достижения необходимой подавляющей концентрации, которая также, по-видимому, значительным образом зависит от массы тела пациентов, их расы, и значительно варьирует у инфицированных SARS-CoV-2 пациентов с тяжелой формой заболевания.

2) Безопасность применения фавипиравира у пациентов с COVID-19 требует дальнейшего изучения.

3) Применение препарата в настоящее время допустимо в условиях стационарной медицинской помощи в соответствии с временными методическими рекомендациями Минздрава России и при особом внимании к мониторингу безопасности.

Представленные в ответе рекомендации служат для поддержки клинических решений, принимаемых лечащим врачом, и не заменяют клиническое мышление врача, самостоятельный поиск последней научной информации, сверку с действующими инструкциями по медицинскому применению лекарственных препаратов. Информация, представленная в ответе, основана на результатах научного поиска, проведенного 06.06.2020 экспертами Центра «ФармаCOVID»

СОКРАЩЕНИЯ, ПРИНЯТЫЕ В ДОКУМЕНТЕ

CC ₅₀	– полумаксимальная цитотоксическая концентрация;
COVID-19	– коронавирусная инфекция, обусловленная вирусом SARS-CoV-2;
IC ₅₀	– концентрация полумаксимального ингибирования;
OR	– odds ratio (соотношение шансов);
RdRp	– вирусная РНК-зависимая РНК полимеразы;
SI	– индекс селективности;
КИ	– клиническое исследование;
ОРДС	– острый респираторный дистресс-синдром.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cai Q. [и др.]. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study // Engineering. 2020.
2. Chen C. [и др.]. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial // medRxiv. 2020. С. 2020.03.17.20037432.
3. Chinello P. [и др.]. QTc interval prolongation during favipiravir therapy in an Ebolavirus-infected patient // PLOS Neglected Tropical Diseases. 2017. № 12 (11). С. e0006034.
4. Choy K.-T. [и др.]. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro // Antiviral Research. 2020. (178). С. 104786.
5. Du Y., Chen X. Favipiravir: Pharmacokinetics and Concerns About Clinical Trials for 2019-nCoV Infection // Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2020. С. cpt.1844.
6. Furuta Y. [и др.]. Mechanism of Action of T-705 against Influenza Virus // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2005. № 3 (49). С. 981–986.
7. FURUTA Y., KOMENO T., NAKAMURA T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of



- viral RNA polymerase // Proceedings of the Japan Academy, Series B. 2017. № 7 (93). С. 449–463.
8. Hagar M. [и др.]. Investigation of Some Antiviral N-Heterocycles as COVID 19 Drug: Molecular Docking and DFT Calculations // International Journal of Molecular Sciences. 2020. № 11 (21). С. 3922.
9. Hayden F.G., Shindo N. Influenza virus polymerase inhibitors in clinical development // Current Opinion in Infectious Diseases. 2019. № 2 (32). С. 176–186.
10. Irie K. [и др.]. Pharmacokinetics of Favipiravir in Critically Ill Patients with COVID-19 // Clinical and Translational Science. 2020. С. cts.12827.
11. Kerber R. [и др.]. Laboratory Findings, Compassionate Use of Favipiravir, and Outcome in Patients With Ebola Virus Disease, Guinea, 2015—A Retrospective Observational Study // The Journal of Infectious Diseases. 2019. № 2 (220). С. 195–202.
12. Kumagai Y. [и др.]. Lack of effect of favipiravir, a novel antiviral agent, on QT interval in healthy Japanese adults // Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2015. № 10 (53). С. 866–874.
13. Mentré F. [и др.]. Dose regimen of favipiravir for Ebola virus disease // The Lancet Infectious Diseases. 2015. № 2 (15). С. 150–151.
14. Naksuk N., Lazar S., Peeraphatdit T. (Bee) Cardiac safety of off-label COVID-19 drug therapy: a review and proposed monitoring protocol // European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. 2020. С. 204887262092278.
15. Pilkington V., Pepperrell T., Hill A. A review of the safety of favipiravir - a potential treatment in the COVID-19 pandemic? // Journal of virus eradication. 2020. № 2 (6). С. 45–51.
16. Sanders J.M. [и др.]. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // JAMA. 2020.
17. Shiraki K., Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections // Pharmacology & Therapeutics. 2020. (209). С. 107512.
18. Sissoko D. [и др.]. Experimental Treatment with Favipiravir for Ebola Virus Disease (the JIKI Trial): A Historically Controlled, Single-Arm Proof-of-Concept Trial in Guinea // PLOS Medicine. 2016. № 3 (13). С. e1001967.
19. Soh M. [и др.]. Neuroleptic malignant syndrome in patients with COVID-19 // The American Journal of Emergency Medicine. 2020.
20. Wang M. [и др.]. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro // Cell Research. 2020. № 3 (30). С. 269–271.
21. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=38ce634a-8cb4-43ee-9283-5406335095ee&t= (дата обращения: 04.06.2020).
22. Avigan英文仿單 [Электронный ресурс]. URL: https://www.cdc.gov.tw/File/Get/ht8jUiB_MI-aKnlwstzwv (дата обращения: 04.06.2020).
23. Fujifilm stock rises as Japan considers Avigan for COVID-19 treatment | 2020-02-25 | BioWorld [Электронный ресурс]. URL: <https://www.bioworld.com/articles/433290-fujifilm-stock-rises-as-japan-considers-avigan-for-covid-19-treatment> (дата обращения: 10.05.2020).
24. China approves first anti-viral drug against coronavirus Covid-19 [Электронный ресурс]. URL: <https://www.pharmaceutical-technology.com/news/china-approves-favilavir-covid-19/> (дата обращения: 10.05.2020).
25. COVID-19 Science Report: Therapeutics [Электронный ресурс]. URL:



Информационный центр по вопросам фармакотерапии
у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19
«ФармаCOVID»

на базе ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

<https://sph.nus.edu.sg/wp-content/uploads/2020/05/COVID-19-Science-Report-Therapeutics-4-May.pdf> (дата обращения: 04.06.2020).

26. WHO R&D Blueprint COVID-19: Informal consultation on the potential inclusion of Favipiravir in a clinical trial [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/publications-detail/who-r-d-blueprint-covid-19-informal-consultation-on-the-potential-inclusion-of-favipiravir-in-a-clinical-trial> (дата обращения: 04.06.2020).

27. Search of: Favipiravir - List Results - ClinicalTrials.gov [Электронный ресурс]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Favipiravir> (дата обращения: 04.06.2020).

28. Clinical Study To Evaluate The Performance And Safety Of Favipiravir in COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Электронный ресурс]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04336904?id=NCT04358549+OR+NCT04346628+OR+NCT04310228+OR+NCT04349241+OR+NCT04336904+OR+NCT04319900+OR+NCT04359615+OR+NCT04376814+OR+NCT04373733+OR+NCT04333589+OR+NCT04303299+OR+NCT04351295+OR+NCT04356495+OR+NCT04361461+OR+NCT04345419&draw=2&rank=11&load=cart> (дата обращения: 04.06.2020).

29. Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR) - The world health organization international clinical trials registered organization registered platform [Электронный ресурс]. URL: <http://www.chictr.org.cn/searchprojen.aspx?regno=&title=favipiravir&officialname=&subjectid=&secondaryid=&applier=&studyleader=ðicalcommitteesanction=&sponsor=&studyailment=&studyailmentcode=&studytype=0&studystage=0&studydesign=0&minstudyexecutetime=&maxstudyexecutetime=&recruitmentstatus=0&gender=0&agreetosign=&secsponsor=®status=0&country=&province=&city=&institution=&institutionlevel=&measure=&intercode=&sourceofspends=&createyear=0&isuploadrf=&whetherpublic=&btngo=btn&verifycode=&page=1> (дата обращения: 04.06.2020).

30. 臨床研究実施計画・研究概要公開システム [Электронный ресурс]. URL: <https://jrct.niph.go.jp/search?page=1> (дата обращения: 04.06.2020).

31. PMDA - Report on the Deliberation Results [Электронный ресурс]. URL: <https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf> (дата обращения: 04.06.2020).

32. ВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) 7-е изд., Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. 166 с.

33. РФПИ и ГК «ХимРар» объявляют о включении Минздравом РФ «Авифавира» в перечень национально рекомендованных препаратов для лечения коронавируса [Электронный ресурс]. URL: <https://chemrar.ru/rfpi-i-gk-ximrar-obyavlyayut-o-vklyuchenii-minzdravom-rf-avifavira-v-perechen-nacionalno-rekomendovannykh-preparatov-dlya-lecheniya-koronavirusa/> (дата обращения: 05.06.2020).

34. Реестр разрешений на проведение клинических исследований [РКИ] [Электронный ресурс]. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/CiPermissionReg.aspx?PermYear=0&DateInc=&NumInc=&DateBeg=&DateEnd=&Protocol=&RegNm=&Statement=&ProtoNum=&idCIStatementCh=&Qualifier=&CiPhase=&RangeOfApp=&Torg=фавипиравир&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: 07.06.2020).

Материалы, в том числе ответы экспертов «Информационного центра по вопросам фармакотерапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 «ФармаCOVID», размещённые в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» на официальном сайте <https://fmaro.ru/pharmacovid.html>, носят рекомендательный характер, являются результатами интеллектуальной деятельности и находятся под защитой авторских прав. Любое несанкционированное заимствование, включая интерпретацию, копирование части или полного текста, распространение, в том числе в любой изменённой форме с добавлением слов, ссылок, картинок, рисунков, графических изображений и прочего, обнародование (далее в целом соответственно - использование) указанных материалов (информации) ЗАПРЕЩАЕТСЯ для использования в рекламных целях (реклама/рекламные материалы) как лекарственных препаратов, так и иных средств, без предварительного согласия правообладателя. Использование результата интеллектуальной деятельности, если такое использование осуществляется без согласия правообладателя, является незаконным и влечет ответственность, установленную законодательством Российской Федерации.

Подготовлено: 04.06.2020