

Перепрофилированные противомикробные и противовирусные препараты для лечения COVID-19: безопасность и побочные эффекты в реальной клинической практике (научный обзор)

М.В. Леонова[✉]

МОО «Ассоциация клинических фармакологов», Волгоград, Россия

Аннотация

Пандемия COVID-19 бросила вызов новым этиотропным средствам, что привело к экстренному перепрофилированию противомикробных и противовирусных препаратов для лечения новой инфекции по результатам экспериментальных исследований *in silico*, *in vitro*, *in vivo* и клинических исследований. Однако вопросам безопасности перепрофилированных препаратов уделялось меньше внимания. Воздействие перепрофилированных препаратов с ограниченными доказательствами соотношения «риск-польза» при COVID-19 требовало адаптации мониторинга безопасности, что повлияло на полноту и качество отчетов, а проведение оценки причинно-следственных связей стало самой сложной задачей. Представлен обзор накопленных за период пандемии COVID-19 данных о характере нежелательных реакций, связанных с применением перепрофилированных препаратов (гидроксихлорохина, хлорохина, ремдесивира, фавипиравира, лопинавира/ритонавира, рибавирина), используемых в реальной практике. Использовались результаты рандомизированных контролируемых исследований и наблюдательных исследований, систематических обзоров и метаанализов. Согласно систематизированным данным по безопасности применения гидроксихлорохина и хлорохина у пациентов с COVID-19 при краткосрочном лечении (≤ 14 дней), включая серию метаанализов, риск развития нежелательных эффектов повышен в 1,5–2 раза; основные проявления – удлинение интервала QT и аритмии (до 25%), расстройство со стороны желудочно-кишечного тракта – ЖКТ (до 50%), повышение уровня билирубина (3%) и трансаминаз (до 10%), дерматологические (до 10%) и нейropsychические побочные эффекты (до 21,7%). Большинство побочных эффектов перепрофилированных противовирусных препаратов группы аналогов нуклеозидов связано с их прямым цитотоксическим действием, что проявляется токсическим поражением ЖКТ, гепатотоксичностью, нефротоксичностью, кардиотоксичностью, гематотоксичностью. Наибольшее количество побочных эффектов со стороны ЖКТ и печени наблюдалось для лопинавира/ритонавира в сравнении с другим препаратами. Выявлены новые побочные эффекты для ремдесивира при использовании в условиях пандемии COVID-19 – кардиотоксичность (брадикардия и тяжелая гипотензия) и нефротоксичность, что расценено регуляторными органами как «сигнал безопасности». Для решения задач по оценке причинно-следственной связи потребуются дальнейшие более тщательные исследования и анализы. Накопленная информация в условиях продолжающейся пандемии COVID-19 должна подвергаться постоянному динамическому анализу и публиковаться в медицинских изданиях для оповещения клиницистов.

Ключевые слова: противовирусные препараты, перепрофилированные препараты, COVID-19, безопасность, побочные эффекты

Для цитирования: Леонова М.В. Перепрофилированные противомикробные и противовирусные препараты для лечения COVID-19: безопасность и побочные эффекты в реальной клинической практике (научный обзор). *Consilium Medicum*. 2022;24(9):567–573.

DOI: 10.26442/20751753.2022.9.201763

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Repurposed antimicrobial and antiviral drugs for COVID-19 treatment: safety and side effects in real clinical practice (scientific review)

Marina V. Leonova[✉]

Association of Clinical Pharmacologists, Volgograd, Russia

Abstract

The COVID-19 pandemic has posed a challenge for new etiologic agents, leading to an urgent repurposing of antimicrobial and antiviral drugs to treat a new infection based on the results of *in silico*, *in vitro*, *in vivo* experimental studies, and clinical trials. However, less attention has been paid to the safety of repurposed drugs. Exposure to repurposed drugs with limited risk-benefit evidence in COVID-19 required adaptation of safety monitoring, which affected the completeness and quality of reports, and making causality assessments the most difficult task. A review of data accumulated over the period of the COVID-19 pandemic on the nature of adverse reactions associated with the use of repurposed drugs (hydroxychloroquine, chloroquine, remdesivir, favipiravir, lopinavir/ritonavir, ribavirin) used in real practice is presented. The results of RCTs and observational studies, systematic reviews and meta-analyses were used. Systematized data on the safety of the use of hydroxychloroquine and chloroquine in patients with COVID-19 in short-term treatment (≤ 14 days), including a series of meta-analyses, the risk of adverse effects was increased by 1.5–2 times; the main manifestations are prolongation of the QT interval and arrhythmias (up to 25%), gastrointestinal disorders (up to 50%), increased levels of bilirubin (3%) and transaminases (up to 10%), dermatological (up to 10%) and neuropsychiatric side effects (up to 21.7%). Most of the side effects of repurposed antiviral drugs of the nucleoside analog group are associated with their direct cytotoxic effect, which is manifested by toxic damage to the gastrointestinal tract, hepatotoxicity, nephrotoxicity, cardiotoxicity, and hematotoxicity. The greatest number of side effects from the gastrointestinal tract and liver were observed for lopinavir/ritonavir in comparison with other drugs. New side effects have been identified for remdesivir when used in the context of the COVID-19 pandemic – cardiotoxicity (bradycardia and severe hypotension) and nephrotoxicity, which was regarded by regulatory authorities as a “safety signal”. To solve the problems of assessing the cause-and-effect relationship, further more thorough research and analysis will be required. The accumulated information in the context of the ongoing COVID-19 pandemic should be subject to ongoing dynamic analysis and published in medical journals to alert clinicians.

Keywords: antiviral drugs, repurposed drugs, COVID-19, safety, side effects

For citation: Leonova MV. Repurposed antimicrobial and antiviral drugs for COVID-19 treatment: safety and side effects in real clinical practice (scientific review). *Consilium Medicum*. 2022;24(9):567–573. DOI: 10.26442/20751753.2022.9.201763

Информация об авторе / Information about the author

[✉]Леонова Марина Васильевна – чл.-кор. РАЕН, д-р мед. наук, проф., клин. фармаколог, член Московского регионального отделения организации МОО «Ассоциация клинических фармакологов». E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8228-1114

[✉]Marina V. Leonova – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RANS, Association of Clinical Pharmacologists. E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8228-1114

Коронавирусная инфекция 2019 г. (COVID-19), вызванная коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), затронула миллионы людей во всем мире и объявлена пандемией с 11 марта 2020 г.

Статистика заболеваемости COVID-19 на 15 июня 2022 г. уже достигла 540 млн человек, что вызвано еще более контагиозным штаммом омикрон [1]. Новые оценки Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) показывают, что общее число погибших, прямо или косвенно связанных с пандемией COVID-19 (описываемой как «избыточная смертность»), в период с 1 января 2020 г. по 31 декабря 2021 г. составило приблизительно 14,9 млн человек (в диапазоне от 13,3 до 16,6 млн человек [2]).

По-прежнему существует острая потребность в безопасных и эффективных этиотропных препаратах для лечения вирусной инфекции SARS-CoV-2, особенно для пациентов с критическими клиническими симптомами. За весь период пандемии перепрофилировано несколько противомикробных и противовирусных препаратов, применяющихся для лечения других инфекций, которые нашли применение для лечения COVID-19.

Перепрофилирование лекарств – это процесс определения новых применений одобренных или исследуемых лекарств, и он считается очень эффективной стратегией открытия лекарств, поскольку требует меньше времени и средств для поиска терапевтического агента по сравнению с процессом открытия новых лекарств [3]. Так, перепрофилирование используемых препаратов против COVID-19 проводилось по результатам экспериментальных исследований *in silico*, *in vitro*, *in vivo* и клинических исследований на основе данных по механизмам действия, фармакокинетике, дозировке, эффективности и безопасности. Такими препаратами стали хлорохин, гидроксихлорохин, рибавирин, лопинавир, ритонавир, ремдесивир, фавипиравир, Арбидол, которые продемонстрировали ингибирующее действие на SARS-CoV-2 *in vitro*, а также в клинических условиях. Эти препараты действуют через связанные с вирусом мишени, такие как геном РНК, и на синтез вирусных полипептидов, необходимых для репликации вируса.

В связи с чрезвычайной важностью раннего и немедленного эффективного лечения COVID-19, возможно, меньше внимания уделялось безопасности перепрофилированных препаратов с точки зрения связанных с ними побочных эффектов. Мероприятия по фармаконадзору, особенно сообщения о нежелательных явлениях, независимо от клинических исследований или клинической практики должны выполняться в условиях пандемии, поскольку безопасность пациентов является приоритетом. Основная значимость отчетов по фармаконадзору и подозрению на нежелательные явления заключается в выявлении профиля безопасности и группы риска ЛС, включая оценку причинно-следственной связи. Вместе с тем воздействие перепрофилированных препаратов с ограниченными доказательствами соотношения «риск-польза» при COVID-19 делает необходимой адаптацию надежного мониторинга безопасности, точности сообщений о нежелательных явлениях и их своевременной оценки, что повлияло на полноту и качество отчетов по безопасности [4]. При существующих эпидемиологических ограничениях проведение оценки причинно-следственных связей становится весьма сложной задачей из-за сопутствующей фармакотерапии, перекрывания токсичности, присутствия множества сопутствующих факторов, а также недостаточных данных о безопасности и профиле риска перепрофилированных препаратов.

Таким образом, отслеживание побочных эффектов, в том числе потенциально опасных, перепрофилированных препаратов для лечения COVID-19 и представление результатов публикаций по вопросам безопасности их применения в реальной практике необходимо для более эффективного управления фармакотерапией.

Цель обзора – представить накопленные за период пандемии COVID-19 данные о характере нежелательных реакций, связанных с применением перепрофилированных противовирусных препаратов, используемых в реальной практике, а также возможные механизмы.

Гидроксихлорохин и хлорохин

Гидроксихлорохин и хлорохин – широко используемые противомаларийные препараты, перепрофилированные для лечения COVID-19 из-за их потенциальной противовирусной активности против коронавируса SARS-CoV-2. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) одобрило 28 марта 2020 г. гидроксихлорохин и хлорохин для лечения COVID-19 в качестве разрешения на использование в чрезвычайных ситуациях с предостережениями, выпущенными вскоре после этого [5]. Данное разрешение принято в других странах, включая Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA), и препараты включены в зарубежные и отечественные рекомендации 2020 г. в качестве средств для лечения и профилактики COVID-19, несмотря на существующие риски [6]. Массовое использование этих препаратов распространилось на разные страны, и их использование сосредоточено на 3 аспектах:

- 1) лечение пациентов с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2;
- 2) постконтактная профилактика COVID-19;
- 3) профилактика заражения коронавирусом SARS-CoV-2 среди медицинского персонала.

Однако последующие крупные контролируемые исследования (КИ) выявили неэффективность гидроксихлорохина при лечении COVID-19, а отсутствие адекватных положительных результатов для хлорохина позволило использовать его только для клинических исследований.

Одно из первых сообщений из Турции о случаях кардиотоксичности у пациентов с COVID-19, получавших гидроксихлорохин, опубликовано в апреле 2020 г. [7]. Представлено 3 сообщения о побочных эффектах со стороны сердечно-сосудистой системы в отношении удлинения интервала QT и развития потенциально серьезных сердечных аритмий: 2 врача получали гидроксихлорохин по 200 мг/сут для медикаментозной профилактики COVID-19, и после 2-й дозы наблюдались аритмии на фоне удлинения интервала QT до 430 и 503 мс; 1 пациент с заболеванием COVID-19 в стационаре с удлинением QT до 500 на 2-е сутки лечения; в 2 случаях применялась комбинация с неблагоприятными сопутствующими препаратами (ципрофлоксацин, азитромицин).

Первый систематический анализ сообщений случаев кардиотоксичности гидроксихлорохина и хлорохина опубликован уже в сентябре 2020 г. [8]. Выявлены 1515 пациентов с COVID-19, получавших эти препараты короткими курсами, причем в сочетании с азитромицином – в 60% случаев. Приблизительно у 10% пациентов отмечалось удлинение интервала QT с развитием желудочковой аритмии. В большинстве исследований интервалы QT и аритмические симптомы у пациентов улучшались вскоре после прекращения приема препарата. В метаанализе 12 исследований, в которых оценивали влияние хлорохина и гидроксихлорохина на случаи удлинения интервала QT при лечении пациентов с COVID-19, выявлен повышенный риск и относительный риск (ОР) составил 2,82 (доверительный интервал – ДИ 1,45–5,50) [9].

Наряду с кардиальными побочными эффектами применение гидроксихлорохина и хлорохина для лечения пациентов с COVID-19 сопровождалось также внекардиальными побочными эффектами, в частности со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нервно-психической сферы, дерматологическими расстройствами. Побочные эффекты со стороны ЖКТ стали наиболее частыми в группе пациентов с COVID-19 на фоне терапии гидроксихло-

рохином, в основном это тошнота, рвота, диарея и боль в животе. Как показано, они имеют легкий или умеренный характер и обычно проходят после прекращения приема препарата.

В проведенном метаанализе 11 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых изучалась эффективность и безопасность гидроксихлорохина и хлорохина для лечения пациентов с COVID-19, частота любых нежелательных явлений значительно выше в группе данных препаратов (ОР 2,51; ДИ 1,53–4,12), но риск развития тяжелых нежелательных явлений статистически незначимый (ОР 0,99; ДИ 0,53–1,86) [10]. Наиболее частыми нежелательными явлениями стали проходящие, неугрожающие, связанные с лечением расстройства со стороны ЖКТ (диарея, тошнота, боль в животе) и нервной системы (сонливость, головная боль, металлический привкус). В метаанализе 12 исследований (РКИ и не РКИ) у госпитализированных пациентов с COVID-19 риск развития нежелательных эффектов на фоне применения гидроксихлорохина и хлорохина также повышен (ОР 1,46; ДИ 0,91–2,42) [9].

Недавно опубликован новый самый обширный систематический обзор 99 исследований (серии случаев, «случай-контроль», перекрестные, когортные и РКИ) по оценке безопасности гидроксихлорохина и хлорохина при краткосрочном лечении (≤ 14 дней) COVID-19 при использовании отдельно или в комбинации с другими препаратами [11]. У пациентов с COVID-19 побочные эффекты со стороны сердца, такие как удлинение интервала QT и аритмии, оказались относительно частыми (до 25 и 16,2% соответственно; до 33 и 20,4% в сочетании с азитромицином), но частота развития тахикардии типа «пируэт» низкая (3,4%). Частыми побочными эффектами стали расстройства со стороны ЖКТ – до 50%. Среди них симптомы диспепсии (до 50%), преимущественно тошнота (до 25,3%), боли в животе (до 24%), диарея (до 32%), а также повышение уровня билирубина (3%) и трансаминаз (до 10%) как проявления гепатотоксичности. Дерматологические побочные эффекты имели до 10% пациентов с COVID-19 и сопутствующими аутоиммунными заболеваниями, представлены обострением псориаза, лекарственной эритематозной кожной сыпью (крапивницей, реакциями гиперчувствительности). Нейропсихические побочные эффекты также зарегистрированы у пациентов с COVID-19 с частотой до 21,7%, в том числе головная боль (до 6%), головокружение (до 9,4%), шум в ушах (3,8%), нарушения зрения (2,4%). Такие состояния, как тревожность и нарушения сна, встречались редко (1,2 и 2,1% соответственно). В данный систематический обзор для сравнения характеристики и частоты побочных эффектов гидроксихлорохина и хлорохина включена также группа пациентов с малярией и аутоиммунными воспалительными заболеваниями; сравнение не выявило большую частоту побочных эффектов у пациентов с COVID-19. Однако случаи кардиотоксичности на фоне применения коротких курсов гидроксихлорохина и хлорохина у пациентов с COVID-19 более частые и ранние, что можно объяснить электрофизиологическими эффектами препаратов (блокирование натриевых, кальциевых и калиевых каналов), частой комбинацией с азитромицином и влиянием самого заболевания COVID-19 [11].

Ремдесивир

Ремдесивир синтезирован в 2017 г. для лечения вируса Эбола и представляет собой нуклеотидный аналог прямого действия, ингибирующий РНК-зависимую РНК-полимеразу и приводящий к терминации синтеза РНК, с широким спектром противовирусного действия. В последующем исследовании показали его эффективность против различных коронавирусов, включая новый коронавирус SARS-CoV-2 [12]. В октябре 2020 г. FDA одобрило для

экстренного применения ремдесивир у госпитализированных взрослых и детей с инфекцией SARS-CoV-2 как один из наиболее многообещающих терапевтических кандидатов для борьбы с COVID-19 [13]. В последующем ремдесивир условно разрешен ЕМА и включен в зарубежные и отечественные клинические рекомендации по лечению COVID-19.

Хотя эффективность ремдесивира тщательно изучалась, связанные с ним побочные эффекты хорошо не охарактеризованы, поскольку препарат широко не применялся в клинической практике до пандемии. Растущее использование ремдесивира во время пандемии COVID-19 создало острую потребность в выяснении его профиля безопасности.

Первые случаи побочных эффектов на фоне лечения ремдесивиром пациентов с COVID-19 в клинической практике зафиксированы со стороны сердца в виде синусовой брадикардии с частотой сердечных сокращений (ЧСС) < 50 уд/мин (минимально до 37 уд/мин) [14–17]. В небольшом специально спланированном проспективном исследовании по оценке ремдесивир-индуцированной брадикардии с участием 100 госпитализированных пациентов с COVID-19 в группе ремдесивира на 5-й день лечения отмечена достоверно более высокая частота синусовой брадикардии по сравнению с контрольной группой (21% против 3%; $p=0,001$), не связанная с показателями насыщения кислородом и другими факторами тяжести течения заболевания [18]. В группе ремдесивира у 19% пациентов наблюдалась выраженная синусовая брадикардия с ЧСС < 50 уд/мин и снижение ЧСС составило 22 уд/мин, при этом других значимых изменений в параметрах ЭКГ, эпизодах аритмии не отмечено. Развитие брадикардии у пациентов не повлияло на прогноз с точки зрения госпитализации в отделения интенсивной терапии и внутрибольничной смертности.

В одном из первых систематических обзоров 40 исследований (РКИ, когортные, регистры, серии случаев, базы фармаконадзора) с участием 46 508 пациентов с COVID-19 проведен анализ спектра побочных эффектов ремдесивира [19]. Наиболее частой побочной реакцией в обсервационных исследованиях и сериях случаев стала печеночная недостаточность, включая гипертрансаминазему, гипербилирубинемия, печеночную недостаточность и гепатит. Дополнительные побочные реакции, отмеченные в описании серии случаев, включали диарею, дискомфорт в груди, бессонницу, макулопапулезную сыпь и пируэтную желудочковую тахикардию.

В Индии проводилась программа фармаконадзора по активному мониторингу безопасности ремдесивира у 2329 госпитализированных пациентов с COVID-19 в клинической практике [20]. Побочные эффекты зарегистрированы у 13% пациентов и составили 119 побочных эффектов. Анализ полученной базы данных показал, что наиболее частыми оказались тошнота и рвота (45,4%) и повышение печеночных трансаминаз (14,28%) больных, а также кожная сыпь (5,8%), брадикардия (2,5%), нефротоксичность (1,7%), язва полости рта (0,8%). Хотя в целом переносимость ремдесивира расценена как приемлемая.

Обеспокоенность безопасностью ремдесивира при COVID-19 со стороны системы фармаконадзора Европейского медицинского агентства привела к инициированию анализа базы спонтанных сообщений о нежелательных явлениях EudraVigilance [21]. Наиболее часто сообщаемые побочные эффекты ремдесивира относились к нарушениям функции печени/гепатобилиарной системы (19,4%), нарушениям функции почек (11,1%) и сердечно-сосудистой системы (8,4%). Сердечно-сосудистые побочные эффекты наблюдались в среднем через 3,3 дня от начала лечения ремдесивиром и проявлялись наиболее часто сердечной аритмией (брадикардия показала самую высокую частоту), нарушениями коронарных артерий, сердечной недостаточностью и другими нарушениями миокарда. При этом рем-

десивир связан с более высокой вероятностью сообщения о кардиальных нарушениях по сравнению с азитромицином и гидроксихлорохином (ОР 2,1; ДИ 1,8–2,5; $p < 0,05$ и ОР 2,3; ДИ 1,9–2,7; $p < 0,05$ соответственно).

Принципиально важное значение получил анализ сердечно-сосудистой токсичности ремдесивира, проведенный ВОЗ в 2022 г. на основе глобальной международной базы данных фармаконадзора VigiBase [22]. В этом исследовании идентифицированы три ранее не зарегистрированные предполагаемые нежелательные сердечно-сосудистые реакции, связанные с использованием ремдесивира: остановка сердца, брадикардия и тяжелая гипотензия – частота которых в VigiBase достигала 3,64, 3,58 и 3,97% соответственно (против 1,75, 0,97 и 1,25% соответственно на фоне других препаратов). После дополнительной корректировки с учетом различных влияющих факторов скорректированный ОР, связанный с использованием ремдесивира, для брадикардии составил 2,09 (ДИ 1,24–3,53), для остановки сердца – 1,88 (ДИ 1,08–3,29), для гипотензии – 1,67 (ДИ 1,03–2,73). Чтобы подтвердить биологическую причину кардиотоксичности ремдесивира, проведены эксперименты *in vitro* на культуре кардиомиоцитов, полученных из стволовых клеток человека: измеряли жизнеспособность клеток через 24 и 48 ч после воздействия препаратом и использовали анализ пролиферации клеток [22]. Установлено наличие дозозависимой токсичности ремдесивира на кардиомиоциты, что согласуется с другим аналогичным исследованием [23].

Возможными объяснениями таких побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы у ремдесивира являются особенности метаболизма препарата и данных о цитотоксичности для кардиомиоцитов [24]. Ремдесивир представляет собой аденозиновый нуклеотид, который метаболизируется с образованием аналога аденозина с длительным периодом полувыведения. Аденозин является мощным сосудорасширяющим средством, способным вызывать тяжелую гипотензию, за которой следует компенсаторное высвобождение катехоламинов с развитием проаритмических эффектов.

Сердечно-сосудистая токсичность, связанная с ремдесивиром, является новым клиническим явлением и представляет собой новую проблему для клиницистов. Пациентам с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями или получающим более высокие дозы ремдесивира может быть полезен дополнительный кардиомониторинг.

В доклинических исследованиях ремдесивир показал токсичность на почечные канальцы, но клиническая значимость этого эффекта не установлена ранее. Доступная информация о профиле безопасности ремдесивира в отношении почек была ограничена. В этой связи в период использования ремдесивира при пандемии COVID-19 проведено 2 крупных анализа данных международных систем фармаконадзора по оценке нефротоксичности – FDA и ВОЗ.

В анализе базы системы сообщений о нежелательных явлениях FAERS FDA (США), проведенном до сентября 2020 г., встречалось 2922 отчета о ремдесивире, 16,9% из них составили побочные эффекты со стороны почек и мочевыводящих путей [25]. Наиболее частыми явлениями стали острая почечная недостаточность (11,6%), повреждение почек (2,9%), почечная недостаточность (1,8%), некроз канальцев почек (0,7%). По сравнению с гидроксихлорохином, лопинавиром/ритонавиром или тоцилизумабом применение ремдесивира ассоциировалось с повышенной вероятностью сообщений о нарушениях функции почек и мочевыводящих путей независимо от пола и возраста пациентов (ОР 2,53; ДИ 2,10–3,06).

Аналогичный вывод в отношении новых данных о нефротоксичности ремдесивира сделан экспертной группой ЕМА как «сигнал безопасности» о новом задокументированном

нежелательном явлении, которое потенциально может быть вызвано лекарством и требует дальнейшего изучения [26].

По результатам анализа, проведенного в базе данных фармаконадзора VigiBase (ВОЗ) до августа 2020 г., зарегистрировано 138 случаев острого повреждения почек, связанного с ремдесивиром, в том числе острая почечная недостаточность – 48,6%, повышение уровня сывороточного креатинина – 32,6%, почечная недостаточность – 11,6%, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) – 10,9%, некроз почечных канальцев – 3,6% [27]. Анализ сопутствующих препаратов показал, что в 38% случаев ремдесивир признан подозреваемым. Полагают, что развитие нефротоксичности может быть связано с активным метаболитом ремдесивира за счет митохондриального и/или прямого повреждения проксимальных канальцев или с носителем препарата на основе производного β -циклодекстрина, известного своими нефротоксическими свойствами. Расчетные показатели по данным VigiBase выявили более высокий риск острой почечной недостаточности у пациентов с COVID-19, получавших ремдесивир, по сравнению с тоцилизумабом, лопинавиром/ритонавиром и гидроксихлорохином (ОР 20,3; ДИ 15,7–26,3). По результатам проведенного анализа получен статистически значимый сигнал фармаконадзора о нефротоксичности, связанной с ремдесивиром, и рекомендовано в «Краткую характеристику препарата» внести оценку функции почек во время лечения ремдесивиром COVID-19. Рекомендуют у пациентов проводить оценку СКФ до начала и в течение курса лечения ремдесивиром и не изменять при СКФ < 30 мл/мин.

Еще одним этапом оценки безопасности ремдесивира при лечении COVID-19 стал анализ глобальной международной базы данных фармаконадзора VigiBase (ВОЗ) для оценки нейropsychических побочных эффектов [28]. Хотя выявлено 108 зарегистрированных нейropsychологических нежелательных явлений (64 неврологических явления и 44 психологических явления), связанных с приемом ремдесивира, статистически значимых признаков сигнала фармаконадзора не обнаружено.

Фавипиравир

Фавипиравир является противовирусным препаратом, который действует путем блокирования РНК-зависимой РНК-полимеразы. Препарат разработан в 2014 г. для терапевтического применения при пандемическом гриппе А и В. Подобно ремдесивиру он может быть активен против широкого спектра вирусов, таких как эболавирус, флавивирус, аренавирус и коронавирус. Внутриклеточно фавипиравир фосфорилируется, активная молекула конкурирует с пуриновыми нуклеозидами, ингибируя РНК-полимеразу, и действует как ложный субстрат для образования вирусной РНК, предотвращая удлинение цепи вирусной РНК и синтез белка, что является механизмом действия для остановки вирусной инфекции [29].

Фавипиравир не имеет статуса регистрации в FDA, но изучался в исследованиях эффективности (РКИ III фазы) при пандемии COVID-19 и получил одобрение на использование в ряде стран, включая Россию, для лечения пациентов с COVID-19.

В предшествующих исследованиях с фавипиравиром выявлен один из основных побочных эффектов – гиперурикемия [29]. Механизмом гиперурикемии может быть ингибирующее действие фавипиравира и его метаболита на транспортеры органических анионов (OAT1 и OAT3), участвующих в почечной экскреции и реабсорбции мочевой кислоты в почечных канальцах. Данный побочный эффект описан отдельно в случае с обострением подагрического артрита у пациента с COVID-19 [30], а также в РКИ III фазы у пациентов с COVID-19 в виде повышения уровня моче-

вой кислоты в крови с частотой 16,4% [31]. Кроме того, в систематическом обзоре 29 КИ (n=4299) по применению фавипиравира у пациентов с COVID-19 также выявлен преимущественный побочный эффект в виде гиперурикемии (5,8% против 1,3% в контроле, $p < 0,0001$) [32].

В других РКИ наиболее частым побочным эффектом фавипиравира стало увеличение печеночных трансаминаз с частотой 6,5% [31, 33], а также описаны случаи холестатического поражения печени [34] и 2 случая нефротоксичности фавипиравира при лечении пациентов с COVID-19 [35].

В систематических обзорах и метаанализах исследований по применению фавипиравира у пациентов с COVID-19 показано, что фавипиравир в основном обладает хорошим профилем безопасности и имеет более низкую вероятность побочных эффектов с легкой или умеренной тяжестью по сравнению с контрольными группами (ОР 0,69–0,77), хотя без статистической достоверности различий [36, 37]. Наблюдались незначительные побочные эффекты, такие как тошнота, рвота, диарея, гиперурикемия и повышение уровня трансаминаз, отсутствовали серьезные угрожающие жизни осложнения. В последнем метаанализе 18 РКИ побочными эффектами, которые имели более высокий риск после применения фавипиравира по сравнению с контрольными группами, стали гиперурикемия (ОР 7,69; $p < 0,01$) и повышение активности аланинаминотрансферазы (ОР 1,35; $p < 0,01$) [38].

Для обзора побочных эффектов фавипиравира при лечении пациентов с COVID-19 проведен анализ базы данных ВОЗ по фармаконадзору VigiBase [39]. Зарегистрировано 194 нежелательных явления у 93 пациентов. Наиболее частыми нежелательными явлениями, предположительно вызванными фавипиравиром, оказались повышение печеночных трансаминаз, тошнота и рвота, тахикардия и диарея, но не отмечено серьезных угрожающих жизни осложнений.

Лопинавир/ритонавир

Лопинавир является ингибитором протеазы ВИЧ 1-го типа, используемым в фиксированной комбинации с ритонавиром, также ингибитором протеазы, который увеличивает период полувыведения за счет сильного ингибирования цитохрома CYP3A4. Одобрен FDA в 2000 г. для лечения с другими антиретровирусными препаратами инфекции, вызванной ВИЧ 1-го типа [40]. Помимо исследований *in vitro* и *in silico*, показывающих ингибирование SARS-CoV-1 и MERS-CoV и способность связывания протеазы SARS-CoV-2 комбинацией лопинавир/ритонавир, в экспериментах *in vivo* показана потенциальная противовирусная активность против SARS-CoV-2 [41].

По результатам отчетов РКИ с применением лопинавира/ритонавира у госпитализированных пациентов с COVID-19 почти в 1/2 случаев отмечались побочные эффекты, связанные с расстройствами ЖКТ (частота от 35,3 до 48,4%) [42, 43]. Так, частота развития диареи в группе лопинавира/ритонавира составила 6,0%, усиление тошноты и рвоты – в 9,5 и 6,3% случаев соответственно.

В Китае описаны случаи гипокалиемии в лабораторных анализах пациентов с COVID-19, получавших лечение лопинавиром/ритонавиром [44]. В исследованиях по оценке кардиотоксичности лопинавира/ритонавира не выявлено случаев удлинения интервала QT, сообщалось об одном эпизоде атриовентрикулярной блокады 3-й степени [45].

В наиболее раннем метаанализе исследований за период до мая 2020 г. при сравнении 7 перепрофилированных препаратов для лечения COVID-19 (рибавирин, хлорохин, гидроксихлорохин, умифеновир, фавипиравир, интерферон и лопинавир/ритонавир) показано, что только лопинавир/ритонавир вызывал наиболее достоверные побочные эффекты со стороны ЖКТ в виде усиления диареи, тошноты и рвоты [46].

В последующих двух метаанализах 2020 и 2022 г. проводилась оценка безопасности непосредственно лопинавира/ритонавира при лечении госпитализированных пациентов с COVID-19, и основные побочные эффекты также отмечены со стороны ЖКТ – диарея, тошнота, рвота, боль в животе, потеря аппетита и гепатотоксичность в виде повышения уровня печеночных трансаминаз и билирубина [47, 48]; ОР неблагоприятных эффектов составил 2,88 (ДИ 1,04–7,95; $p < 0,01$) [48].

В настоящее время ввиду отсутствия клинических доказательств эффективности при лечении пациентов с COVID-19 лопинавир/ритонавир не рекомендуется к применению.

Рибавирин

Рибавирин – противовирусный препарат широкого спектра действия, используется в клинической медицине с начала 1970-х годов. Рибавирин является структурным аналогом гуанозина и проявляет антивирусную активность посредством нескольких механизмов, таких как ингибирование инозинмонофосфатдегидрогеназы и вирусной РНК-полимеразы, индуцирование мутаций в геномах РНК-вирусов путем включения в геном. Поэтому он применялся для лечения различных вирусных инфекций, таких как респираторно-синцитиальный вирус, вирус гепатита С и лихорадка Ласса, а также против тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) и ближневосточного респираторного синдрома (MERS). Во время появления SARS-CoV-2 рибавирин перепрофилирован в качестве одного из средств для лечения COVID-19, и в исследованиях *in vitro* сообщаются обнадеживающие результаты [49].

Уже в предшествующий пандемии период в когортном исследовании с участием 306 пациентов с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS) показано, что применение рибавирина сопровождалось достоверным значимым развитием побочных эффектов: анемии (ОР 3,0, ДИ 1,5–6,1; $p < 0,0001$), гипомагнемии (ОР 21, ДИ 5,8–73; $p < 0,0001$) и брадикардии (ОР 2,3, ДИ 1,0–5,1; $p = 0,007$) [50].

В 2020 г. представлен единственный метаанализ КИ по оценке не только эффективности, но и безопасности рибавирина у пациентов с COVID-19, в котором всего 5 исследований имело описание побочных эффектов [51]. Так, риск развития побочных эффектов при применении рибавирина (монотерапия или комбинация с другими противовирусными препаратами) оказался повышен (ОР 1,74, ДИ 0,72–4,18), но без статистической достоверности. Среди побочных эффектов анемия как наиболее характерный и существенный побочный эффект рибавирина не проявилась при коротком курсе применения препарата (ОР 0,86, ДИ 0,29–2,55). Для других нежелательных явлений риск достоверно повышен: диарея (ОР 1,19, ДИ 0,57–6,42), увеличение трансаминаз (ОР 115, ДИ 0,66–2,01). Наиболее значимым побочным эффектом стало развитие брадикардии (ОР 2,04, ДИ 1,33–3,13).

Заключение

Безусловно, изучение эффективности перепрофилированных препаратов для этиотропного лечения COVID-19 в направлении уменьшения тяжести течения заболевания и развития серьезных осложнений, таких как острый респираторный дистресс-синдром, синдром системной воспалительной реакции и синдром полиорганной недостаточности, имеет первостепенное значение. Вместе с тем вопросы, связанные с безопасностью данной категории лекарственных средств, применявшихся в лечении других инфекций, не менее важны, так как могут негативно повлиять на течение и исход заболевания. Поэтому изучение побочных эффектов, оценка профиля безопасности и пользы/риска в рамках различных клинических и наблюдательных

исследований при COVID-19 актуальны для дальнейшего их использования.

Как показал настоящий обзор научных данных по безопасности перепрофилированных препаратов при использовании у пациентов с COVID-19, побочные эффекты остаются серьезной проблемой.

Кардиотоксичность гидроксихлорохина и хлорохина уже известна, и случаи удлинения интервала QT и внезапной смерти отмечались с высокой частотой с первых дней их приема для профилактики или лечения COVID-19, что послужило причиной выпуска FDA предупреждения о рисках у пациентов с COVID-19, особенно для комбинации с азитромицином.

Большинство побочных эффектов перепрофилированных противовирусных препаратов группы аналогов нуклеозидов связано с их механизмом действия, который может вызывать прямую цитотоксичность для разных органов и систем организма, митохондриальную дисфункцию или образование токсичных промежуточных метаболитов, вмешивающихся в биосинтез нуклеиновых кислот. Это относится к таким проявлениям, как токсическое поражение ЖКТ, гепатотоксичность, нефротоксичность, кардиотоксичность, гематотоксичность.

Побочные эффекты со стороны ЖКТ и печени не являются неожиданными при использовании аналогов нуклеозидов в условиях COVID-19 и наблюдались для всех перепрофилированных препаратов, но для лопинавира/ритонавира расстройства ЖКТ стали основными проблемами по частоте и тяжести в сравнении с другим препаратами.

Выявлены новые побочные эффекты для ремдесивира при использовании в условиях пандемии COVID-19 – кардиотоксичность (брадикардия и тяжелая гипотензия) и нефротоксичность, что расценено как «сигнал безопасности» с рекомендациями учитывать в реальной клинической практике.

Ограниченность исследований, описывающих побочные эффекты перепрофилированных препаратов, по дизайну (наблюдательный характер, малые выборки), а также использование данных систем фармаконадзора не могут предоставить убедительные доказательства причинно-следственной связи и оценку риска между лекарственным средством и нежелательным явлением при использовании в условиях COVID-19, тем более что описанные побочные эффекты препаратов могут совпадать с многочисленными симптомами и клиническими проявлениями самого заболевания COVID-19. Поэтому для решения этих задач потребуются дальнейшие более тщательные исследования и анализы. В то же время имеющаяся накопленная информация в условиях продолжающейся пандемии COVID-19 должна подвергаться постоянному динамическому анализу, публиковаться в медицинских изданиях для оповещения клиницистов и принятия решений о клинико-лабораторном мониторинге пациентов.

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

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад авторов. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Статистика распространения коронавируса в мире на 15 июня 2022. Режим доступа: <https://coronavirus-monitor.info/>. Ссылка активна на 28.06.2022 [Statistics of the spread of coronavirus in the world as of June 15, 2022. Available at: <https://coronavirus-monitor.info/>. Accessed: 28.06.2022 (in Russian)].
2. World Health Organization. 14.9 million excess deaths associated with the COVID-19 pandemic in 2020 and 2021. Published 5 May 2022. Available at: <https://www.who.int/news/item/05-05-2022-14.9-million-excess-deaths-were-associated-with-the-covid-19-pandemic-in-2020-and-2021>. Accessed: 28.06.2022.
3. Singh TU, Parida S, Lingaraju MC, et al. Drug repurposing approach to fight COVID-19. *Pharmacol Rep.* 2020;72:1479-508. DOI:10.1007/s43440-020-00155-6
4. Desai MK. Pharmacovigilance and assessment of drug safety reports during COVID 19. *Perspect Clin Res.* 2020;11(3):128. DOI:10.4103/picr.PICR_171_20
5. U.S. Food and Drug Administration Coronavirus (COVID-19) Update: Daily Roundup March 30, 2020. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-dailyroundup-march-30-2020>. Accessed: 28.06.2022.
6. Li X, Wang Y, Agostinis P, et al. Is hydroxychloroquine beneficial for COVID-19 patients? *Cell Death Dis.* 2020;11:512. DOI:10.1038/s41419-020-2721-8
7. Zengin R, Sarikaya ZT, Karadağ N, et al. Adverse cardiac events related to hydroxychloroquine prophylaxis and treatment of COVID-19. *Infect Dis Clin Microbiol.* 2020;2(1):24-6. DOI:10.36519/idcm.2020.0012
8. Jankelson L, Karam G, Becker ML, et al. QT prolongation, torsades de pointes, and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: a systematic review. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):1472-9. DOI:10.1016/j.hrthm.2020.05.008
9. Deng J, Zhou F, Heybati K, et al. Efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine for the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a meta-analysis. *Future Virol.* 2022;17(4):95-118. DOI:10.2217/fvl-2021-0119
10. Eze P, Mezue KN, Nduka CU, et al. Efficacy and safety of chloroquine and hydroxychloroquine for treatment of COVID-19 patients-a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Cardiovasc Dis.* 2021;11(1):93-107. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8012280/>. Accessed: 28.06.2022.
11. Marin S, Val AM, Peligero MB, et al. Safety of short-term treatments with oral chloroquine and hydroxychloroquine in patients with and without COVID-19: a systematic review. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(5):634. DOI:10.3390/ph15050634
12. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Woolner E, et al. Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency. *J Biol Chem.* 2020;295(20):6785-97. DOI:10.1074/jbc.RA120.013679
13. FDA approves first treatment for COVID-19 administration (2020) U.S.F.a.D. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19>. Accessed: 28.06.2022.
14. Gupta AK, Parker BM, Priyadarshi V, Parker J. Cardiac adverse events with remdesivir in COVID-19 infection. *Cureus.* 2020;12(10):e11132. DOI:10.7759/cureus.11132
15. Gubitosa JC, Kakar P, Gerula C, et al. Marked sinus bradycardia associated with remdesivir in COVID-19: a case and literature review. *JACC Case Rep.* 2020;2(14):2260-4. DOI:10.1016/j.jaccas.2020.08.025
16. Day LB, Abdel-Qadir H, Fralick M. Bradycardia associated with remdesivir therapy for COVID-19 in a 59-year-old man. *CMAJ.* 2021;193(17):E612-5. DOI:10.1503/cmaj.210300
17. Barkas F, Styła CP, Bechlioulis A, et al. Sinus bradycardia associated with remdesivir treatment in COVID-19: a case report and literature review. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021;8(2):18. DOI:10.3390/jcdd8020018
18. Attena E, Albani S, Maraolo AE, et al. Remdesivir-induced bradycardia in COVID-19: a single center prospective study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2021;14(7):e009811. DOI:10.1161/CIRCEP.121.009811
19. Gupte V, Hegde R, Sawant S, et al. Safety and clinical outcomes of remdesivir in hospitalized COVID-19 patients: a retrospective analysis of active surveillance database. *BMC Infect Dis.* 2022;22:1. DOI:10.1186/s12879-021-07004-8
20. Rafaniello C, Ferrajolo C, Sullo MG, et al. Cardiac events potentially associated to remdesivir: an analysis from the European Spontaneous Adverse Event Reporting System. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(7):611. DOI:10.3390/ph14070611
21. Pimentel J, Laurie C, Cockcroft A, Andersson N. Clinical studies assessing the efficacy, effectiveness and safety of remdesivir in management of COVID-19: a scoping review. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(7):2663-84. DOI:10.1111/bcp.14677
22. Jung SY, Kim MS, Li H, et al. Cardiovascular events and safety outcomes associated with remdesivir using a World Health Organization international pharmacovigilance database. *Clin Transl Sci.* 2022;15(2):501-13. DOI:10.1111/cts.13168
23. Choi SW, Shin JS, Park SJ, et al. Antiviral activity and safety of remdesivir against SARS-CoV-2 infection in human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Antiviral Res.* 2020;184:104955. DOI:10.1016/j.antiviral.2020.104955
24. Nabati M, Parsaee H. Potential cardiotoxic effects of remdesivir on cardiovascular system: a literature review. *Cardiovasc Toxicol.* 2022;22(3):268-72. DOI:10.1007/s12012-021-09703-9
25. Silva NAO, Zara ALSA, Figueras A, Melo DO. Potential kidney damage associated with the use of remdesivir for COVID-19: analysis of a pharmacovigilance database. *Cad Saude Publica.* 2021;37(10):e00077721. DOI:10.1590/0102-311X00077721

26. European Medicines Agency. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 28 September – 1 October 2020. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-28-september-1-october-2020>. Accessed: 28.06.2022.
27. Gérard AO, Laurain A, Fresse A, et al. Remdesivir and acute renal failure: a potential safety signal from Disproportionality analysis of the WHO safety database. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(4):1021-4. DOI:10.1002/cpt.2145
28. Lee S, Yang JW, Jung SY, et al. Neuropsychological adverse drug reactions of Remdesivir: analysis using VigiBase, the WHO global database of individual case safety reports. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(23):7390-7. DOI:10.26355/eurev_202112_27435
29. Agrawal U, Raju R, Udhwadia ZF. Favipiravir: A new and emerging antiviral option in COVID-19. *Med J Armed Forces India.* 2020;76(4):370-6. DOI:10.1016/j.mjafi.2020.08.004
30. Hase R, Kurata R, Ishida K, et al. Acute gouty arthritis during favipiravir treatment for coronavirus disease 2019. *Intern Med.* 2020;59(18):2327-9. DOI:10.2169/internalmedicine.5377-20
31. Udhwadia ZF, Singh P, Barkate H, et al. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: a randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. *Int J Infect Dis.* 2021;103:62-71. DOI:10.1016/j.ijid.2020.11.142
32. 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. DOI:10.1016/S2055-6640(20)30016-9
33. Zhao H, Zhang C, Zhu Q, et al. Favipiravir in the treatment of patients with SARS-CoV-2 RNA recurrent positive after discharge: A multicenter, open-label, randomized trial. *Int Immunopharmacol.* 2021;97:107702. DOI:10.1016/j.intimp.2021.107702
34. Yamazaki S, Suzuki T, Sayama M, et al. Suspected cholestatic liver injury induced by favipiravir in a patient with COVID-19. *J Infect Chemother.* 2021;27(2):390-2. DOI:10.1016/j.jiac.2020.12.021
35. Nasa P, Shrivastava PK, Kulkarni A, et al. Favipiravir induced nephrotoxicity in two patients of COVID-19. *J Assoc Physicians India.* 2021;69(6):11-2.
36. Shrestha DB, Budhathoki P, Khadka S, et al. Favipiravir versus other antiviral or standard of care for COVID-19 treatment: a rapid systematic review and meta-analysis. *Virology.* 2020;17(1):141. DOI:10.1186/s12985-020-01412-z
37. Hassanipour S, Arab-Zozani M, Amani B, et al. The efficacy and safety of favipiravir in treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Sci Rep.* 2021;11:11022. DOI:10.1038/s41598-021-90551-6
38. Hung DT, Ghula S, Aziz JMA, et al. The efficacy and adverse effects of favipiravir on patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of published clinical trials and observational studies. *Int J Infect Dis.* 2022;120:217-27. DOI:10.1016/j.ijid.2022.04.035
39. Kaur RJ, Charan J, Dutta S, et al. Favipiravir use in COVID-19: analysis of suspected adverse drug events reported in the WHO database. *Infect Drug Resist.* 2020;13:4427-38. DOI:10.2147/IDR.S287934
40. Qu J, Li GH, Wang JJ, et al. Comparative effectiveness of lopinavir/ritonavir-based regimens in COVID-19. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2021;48(2):203-10. DOI:10.1111/1440-1681.13425
41. Magro P, Zanella I, Pescarolo M, et al. Lopinavir/ritonavir: repurposing an old drug for HIV infection in COVID-19 treatment. *Biomed. J.* 2021;44(1):43-53. DOI:10.1016/j.bj.2020.11.005
42. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. Trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1787-99. DOI:10.1056/NEJMoa2001282
43. Li Y, Xie Z, Lin W, et al. Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol in adult patients with mild/moderate COVID-19: an exploratory randomized controlled trial. *Med (N Y).* 2020;1(1):105-13.e4. DOI:10.1016/j.medj.2020.04.001
44. Liu F, Xu A, Zhang Y, et al. Patients of COVID-19 may benefit from sustained lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression. *Int J Infect Dis.* 2020;95:183-91. DOI:10.1016/j.ijid.2020.03.013
45. Diaz-Arocutipa C, Brañez-Condorena A, Hernandez AV. QTc prolongation in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine, chloroquine, azithromycin, or lopinavir/ritonavir: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoeconom Drug Saf.* 2021;30(6):694-706. DOI:10.1002/pds.5234
46. Liu W, Zhou P, Chen K, et al. Efficacy and safety of antiviral treatment for COVID-19 from evidence in studies of SARS-CoV-2 and other acute viral infections: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2020;192(27):E734-44. DOI:10.1503/cmaj.200647
47. Bhattacharyya A, Kumar S, Sarma P, et al. Safety and efficacy of lopinavir/ritonavir combination in COVID-19: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Indian J Pharmacol.* 2020;52(4):313-23. DOI:10.4103/ijp.627_20
48. Deng J, Zhou F, Hou W, et al. Efficacy of lopinavir-ritonavir combination therapy for the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a meta-analysis. *Future Virol.* 2022;17(3):169-89. DOI:10.2217/fvl-2021-0066
49. Khalili JS, Zhu H, Mak NSA, et al. Novel coronavirus treatment with ribavirin: groundwork for an evaluation concerning COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92:740-6. DOI:10.1002/jmv.25798
50. Muller MP, Dresser L, Raboud J, et al. Canadian SARS Research Network. Adverse events associated with high-dose ribavirin: evidence from the Toronto outbreak of severe acute respiratory syndrome. *Pharmacotherapy.* 2007;27(4):494-503. DOI:10.1592/phco.27.4.494
51. Zhong H, Wang Y, Zhang ZL, 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:10.1016/j.phrs.2020.104872

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.07.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.10.2022