

УДК 616.988-08:578.834.1



## АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ COVID-19

Д.Н. Земсков<sup>1</sup>, Л.А. Балыкова<sup>1</sup>, О.А. Радаева<sup>1</sup>, К.Я. Заславская<sup>1</sup>, П.А. Белый<sup>2</sup>,  
Е.В. Семенова<sup>1</sup>, М.В. Ширманкина<sup>1</sup>, К.Н. Корянова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», 43005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова», Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

<sup>3</sup> Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 357532, Россия, г. Пятигорск, пр-т Калинина, д. 11

E-mail: dizem1978@gmail.com

Получена 01.09.2022

После рецензирования 03.10.2022

Принята к печати 08.10.2022

С начала пандемии предпринимались неоднократные попытки разработки этиотропной терапии новой коронавирусной инфекции. В качестве противовирусных средств использовались производные гидроксихлорохина, лопинавир/ритонавир и др., однако они продемонстрировали невысокую эффективность и недостаточную безопасность. В связи с чем, в настоящее время активно применяются другие группы препаратов, обладающих более эффективным и безопасным фармакологическим профилем.

**Цель.** Анализ литературных данных по эффективности и безопасности противовирусных препаратов для лечения COVID-19.

**Материалы и методы.** При поиске материала для написания обзорной статьи использовали такие реферативные базы данных, как PubMed, Google Scholar, e-Library. Поиск осуществлялся по публикациям за период с января 2020 по сентябрь 2022 г. Ключевые запросы: COVID-19, этиотропная терапия/etiotropic therapy; иммунологические препараты/immunologic drugs; противовирусные препараты/antiviral drugs; интерфероны/interferons.

**Результаты.** В настоящее время имеются в разной степени эффективные этиотропные препараты для лечения пациентов с COVID-19. В обзоре рассмотрены несколько групп лекарственных препаратов, представляющих интерес с точки зрения этиотропной терапии: иммунологические препараты (антиковидная плазма, препараты на основе противовирусных антител, препараты рекомбинантных интерферонов- $\alpha 2$  и - $\beta 1$ , а также индукторы интерферона, например, препараты на основе РНК двуспиральной натриевой соли и др.); препараты, блокирующие проникновение вируса в клетку (умифеновир); препараты, нарушающие процесс репликации вируса (фавипиравир, ремдесивир, молнупиравир, нирматрелвир/ритонавир).

**Заключение.** Наиболее объемную доказательную базу данных по эффективности и безопасности имеют синтетические противовирусные средства, в частности фавипиравир, молнупиравир, ремдесивир и нирматрелвир/ритонавир. Поиск новых эффективных и безопасных этиотропных препаратов для лечения COVID-19 продолжается, также как сбор и анализ пострегистрационных данных об уже применяющихся в клинической практике средствах.

**Ключевые слова:** COVID-19; интерфероны; молнупиравир; фавипиравир; нирматрелвир/ритонавир; этиотропная терапия

**Список сокращений:** ИНФ – интерферон; ИИ – индукторы интерферонов; ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин; дсРНК – двуспиральная рибонуклеиновая кислота; мРНК – малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков; НЯ – нежелательные явления; ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

## CURRENT ASPECTS OF ETIOTROPIC COVID-19 THERAPY

D.N. Zemskov<sup>1</sup>, L.A. Balykova<sup>1</sup>, O.A. Radaeva<sup>1</sup>, K.Ya. Zaslavskaya<sup>1</sup>, P.A. Bely<sup>2</sup>,  
E.V. Semenova<sup>1</sup>, M.V. Shirmankina<sup>1</sup>, K.N. Koryanova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> National Research Ogarev Mordovia State University, 68, Bol'shevistskaya Str., Saransk, Republic of Mordovia, Russia, 430005

<sup>2</sup> Evdokimov Moscow State Medical and Dental University, Bld. 1, 20, Delegatskaya Str., Moscow, Russia, 127473

<sup>3</sup> Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, 11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

E-mail: dizem1978@gmail.com

Received 01 Sep 2022

After peer review 03 Oct 2022

Accepted 08 Oct 2022

Для цитирования: Д.Н. Земсков, Л.А. Балыкова, О.А. Радаева, К.Я. Заславская, П.А. Белый, Е.В. Семенова, М.В. Ширманкина, К.Н. Корянова. Актуальные аспекты этиотропной терапии COVID-19. Фармация и фармакология. 2022;10(5):432-445. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-5-432-445

© Д.Н. Земсков, Л.А. Балыкова, О.А. Радаева, К.Я. Заславская, П.А. Белый, Е.В. Семенова, М.В. Ширманкина, К.Н. Корянова, 2022

For citation: D.N. Zemskov, L.A. Balykova, O.A. Radaeva, K.Ya. Zaslavskaya, P.A. Bely, E.V. Semenova, M.V. Shirmankin, K.N. Koryanova. Current aspects of etiotropic COVID-19 therapy. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(5):432-445. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-5-432-445

Since the beginning of the pandemic, repeated attempts have been made to develop etiotropic therapy for a novel coronavirus infection. Hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, etc. derivatives were used as antiviral agents, however, they demonstrated a low efficiency and an insufficient safety. In this connection, other groups of drugs with a more effective and safe pharmacological profile are currently being actively used.

**The aim** of the study was to analyze the literature references on the efficacy and safety of antiviral drugs for the COVID-19 treatment.

**Materials and methods.** When searching for the materials for the review article writing, such abstract databases as PubMed, Google Scholar, e-Library were used. The search was carried out on publications for the period from January 2020 to September 2022. The key queries were: COVID-19, etiotropic therapy; immunological drugs; antiviral drugs; interferons.

**Results.** Currently, there are various degrees of effective etiotropic drugs for the treatment of COVID-19 patients. The review has considered a few groups of drugs that are of interest from the point of view of etiotropic therapy: immunological drugs (anticovid plasma, the drugs based on antiviral antibodies, the drugs of recombinant interferons- $\alpha 2$  and - $\beta 1$ , as well as interferon inducers, i.e., the drugs based on double-stranded RNA sodium salt, and others); drugs that block the penetration of the virus into the cell (umifenovir); the drugs that disrupt the process of the viral replication (favipiravir, remdesivir, molnupiravir, nirmatrelvir/ritonavir).

**Conclusion.** Synthetic antivirals, in particular favipiravir, molnupiravir, remdesivir, and nirmatrelvir/ritonavir, have the largest evidence base for their efficacy and safety. The search for new effective and safe etiotropic drugs for the treatment of COVID-19, as well as the collection and analysis of post-registration data on the drugs already used in clinical practice, continues.

**Keywords:** COVID-19; interferons; molnupiravir; favipiravir; nirmatrelvir/ritonavir; etiotropic therapy

**Abbreviations:** IFN – interferon; II – interferon inducers; IVIG – intravenous immunoglobulin; dsRNA – double-stranded ribonucleic acid; siRNA – small interfering RNA; ARDS – acute respiratory distress syndrome; OR – odds ratio; CI – confidence interval; RR – risk ratio; AE – adverse events; ALV – artificial lung ventilation.

## ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция бросила вызов всему человечеству, показав глобальную уязвимость общества перед инфекционными заболеваниями. Основной мишенью SARS-CoV-2 является дыхательная система, однако, помимо фатальных легочных осложнений COVID-19, у пациентов отмечаются разнообразные опасные внелегочные проявления, в том числе тромботические осложнения, острое почечное повреждение, «острые» кардиоваскулярные нарушения [1, 2]. Прогноз при COVID-19 определяется сочетанием индивидуальных факторов риска (возраст, сопутствующие заболевания, организация медицинской помощи).

В ретроспективном исследовании Magleby R. и соавт., включающем 678 госпитализированных пациентов с COVID-19, было продемонстрировано, что независимым фактором риска летальности (отношение шансов (ОШ)=6,05;  $p < 0,001$ ) и перевода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) (ОШ=2,73;  $p < 0,001$ ) является высокая вирусная нагрузка [3]. Раннее начало противовирусной терапии способствует эффективному снижению вирусной нагрузки, позволяет снизить риск прогрессирования заболевания и улучшить прогноз [4]. В связи с этим в ранней фазе болезни, когда отмечается максимальная скорость репликации SARS-CoV-2, основное значение имеет противовирусная терапия, тогда как в более поздние сроки ведущее место в патогенезе болезни приобретает гипервоспалительный синдром и коагулопатия, соответственно, возрастает роль противовоспалительных препаратов (глюкокортикостероидов), иммуномодулирующих средств, антикоагулянтов и их комбинации [5]. Однако следует отметить, что противовирусная терапия остается значимой даже на поздних сроках заболевания, ввиду длительного (от 17 до 27 дней) выделения вируса у больных, особенно с тяжелым течением инфекции [6].

С начала пандемии предпринимались

неоднократные попытки разработки этиотропной терапии новой коронавирусной инфекции. В качестве противовирусных средств использовались производные гидроксихлорохина, лопинавир/ритонавир и др., однако они продемонстрировали невысокую эффективность и недостаточную безопасность [7–10]. В связи с чем, в настоящее время активно применяются другие группы препаратов, обладающих более эффективным и безопасным фармакологическим профилем.

**ЦЕЛЬ.** Анализ литературных данных по эффективности и безопасности противовирусных препаратов для лечения COVID-19.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При поиске материала для написания обзорной статьи использовали такие реферативные базы данных, как PubMed, Google Scholar, e-Library. Поиск осуществлялся по публикациям за период с января 2020 по сентябрь 2022 г. Ключевые запросы: COVID-19, этиотропная терапия/etiotropic therapy; иммунологические препараты/immunologic drugs; противовирусные препараты/antiviral drugs; интерфероны/interferons. В качестве источников рассматривались данные как клинических исследований, так и *in vitro*.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На текущий момент можно выделить следующие группы этиотропных препаратов для терапии COVID-19 (табл. 1):

- 1) иммунологические препараты (антиковидная плазма, препараты на основе противовирусных антител, препараты рекомбинантных интерферонов- $\alpha 2$  и - $\beta 1$ , а также индукторы интерферона, например, препараты на основе РНК двуспиральной натриевой соли и др.);
- 2) препараты, блокирующие проникновение вируса в клетку (умифеновир);
- 3) препараты, нарушающие процесс репликации

вируса (фавипиравир, ремдесивир, молнупиравир, нирматрелвир/питонавир)

## 1. Иммунологические препараты

### 1.1. Антиковидная плазма

Плазма от пациентов, перенесших COVID-19, является источником противовирусных антител и рассматривается как метод лечения, подкрепленный значительным историческим опытом, но все еще перспективный в контексте SARS-CoV-2. Помимо противовирусного (вируснейтрализующего) действия плазма снижает антителозависимую клеточную цитотоксичность, активацию комплемента и фагоцитоза [11]. Теоретически введение реконвалесцентной плазмы на ранней стадии заболевания является более эффективным [12], поскольку пик виремии отмечается на первой неделе заражения, а собственный первичный иммунный ответ обычно развивается на 10–14 сут [13]. Также, помимо прямых противовирусных эффектов, компоненты плазмы могут восстанавливать активность системы гемостаза [14].

В описании отдельных серий клинических случаев использования плазмы на фоне традиционной терапии и в контролируемом исследовании у пациентов с тяжелой формой COVID-19 в 76–90% были получены положительные результаты [15–17]. Выбор донора в соответствии с титрами или активностью нейтрализующих антител может дополнительно повысить эффективность антиковидной плазмы [18]. Клинико-биохимическими предикторами эффективности плазмы являются лимфопения, повышенный уровень прокальцитонина, ферритина, D-димера и С-реактивного белка. Считается, что предпочтение следует отдавать пациентам, которые находятся в некритическом состоянии, на ранней стадии болезни [19]. Потенциальная опасность заключается в усилении заболевания в присутствии определенных антител – антителозависимое усиление проникновения коронавируса [20]. Анализ более 5000 пациентов с тяжелой или угрожающей жизни инфекцией COVID-19, получавших антиковидную плазму, показал, что серьезные нежелательные явления (НЯ) отмечались у <1% пациентов в первые 4 ч после инфузии [21].

### 1.2. Внутривенный иммуноглобулин

Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) способен ингибировать активацию каскада комплемента провоспалительных цитокинов, дифференцировку и активацию дендритных клеток, а также активацию нейтрофилов и формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек [22]. Учитывая, что данные механизмы могут играть большую роль в патогенезе новой коронавирусной инфекции, ВВИГ является одним из вариантов терапии COVID-19 [23]. По данным многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (3 фазы) с участием 146 пациентов (из которых 69 получали ВВИГ, 77 – плацебо) с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) вследствие COVID-19,

использование ВВИГ не приводило к улучшению клинических исходов (на 28 сут) и ассоциировалось с незначительным увеличением частоты тромбозомболических осложнений [24].

### 1.3. Интерфероны

Исходя из патогенетических механизмов развития инфекции, вызванной SARS-CoV-2, возможной лекарственной мишенью является система интерферона (ИНФ). Вирус SARS-CoV-2 способен ингибировать индукцию интерферонов I и III типов [25]. В исследовании Contoli M. и соавт. у госпитализированных пациентов с COVID-19 и дыхательной недостаточностью были выявлены в 3,8 раза более низкие уровни ИНФ-α по сравнению с контрольной группой. При этом улучшение состояния больных сопровождалось повышением уровня того же ИНФ-α в крови [26]. Кроме того, у пациентов с врожденными дефектами в системе ИНФ I типа (с наличием аутоантител) отмечается предрасположенность к тяжелому течению COVID-19 [27]. Противовирусный эффект ИНФ-α2b в лечении COVID-19 определяется временем начала терапии [28].

### 1.4. РНК двуспиральной натриевой соли

Накопленные к настоящему времени данные показывают, что индукторы интерферона (ИИ) на основе двуспиральной рибонуклеиновой кислоты, натриевой соли дсРНК, являясь мультиклональным стимулятором, индуцируют синтез ИНФ несколькими клеточными популяциями (клетки моноклеарно-фагоцитарной системы, гранулоциты, нейтрофилы, клетки эндотелия и фибробласты), характеризуются высокой активностью (специфической) и безопасностью.

Посредством активации ряда Toll-like рецепторов дсРНК стимулирует синтез эндогенных ИНФ (α, β, γ), которые блокируют способность клеток поддерживать размножение вирусов как за счёт активации синтеза белков, тормозящих процесс производства вирусных копий в пораженных клетках, так и, возможно, повреждая генетический материал вируса при взаимодействии с клеткой хозяина (по принципу схожему с эффектами мРНК). В дальнейшем происходит активация NK-клеток и механизмов адаптивного иммунитета.

В Российской Федерации зарегистрирован лекарственный препарат на основе натриевой соли дсРНК (Радамин®Виро ЛС-000381<sup>1</sup> от 03.08.2010, дата переоформления 27.12.2021). При введении в организм дсРНК стимулирует образование эндогенных ИНФ I (ИНФ-α, ИНФ-β) и ИНФ II (ИНФ-γ) типов, которые являются важнейшими цитокинами иммунного ответа, индуцируют дифференцировку миелоидных клеток, стимулируют фагоцитоз нейтрофилов и макрофагов, активируют NK-клетки, усиливают Т-хелперный ответ Th1-типа, таким образом, запускают врожденный и адаптивный

<sup>1</sup> Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция к препарату Радамин®Виро. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/GrIs\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=27d5a81d-b2e9-49d2-a9eb-1f1c9eacbaa4](https://grls.rosminzdrav.ru/GrIs_View_v2.aspx?routingGuid=27d5a81d-b2e9-49d2-a9eb-1f1c9eacbaa4)

иммунный ответ. Противовирусное действие препарата связано с активацией синтеза белков, тормозящих процесс производства вирусных копий в пораженных клетках [29].

ДсРНК относится к индукторам интерферона «раннего типа», при этом продукция ИНФ происходит уже через 2–6 ч после введения препарат с возвратом к фоновым значениям в течение 2 сут. Препарат подавляет репродукцию вирусов и различных микроорганизмов (в т.ч. числе хламидий) на клеточном уровне, препятствует развитию инфекционного процесса за счет активации неспецифической резистентности организма, оптимизируя воспалительные реакции. За счет своего механизма действия препарат обеспечивает высокую защиту организма уже на ранних стадиях заражения вирусными или бактериальными инфекциями, обладает выраженным противовоспалительным действием, а также опосредованно стимулирует репаративные и регенераторные процессы в организме, оказывает противовирусное, антибактериальное и иммуностимулирующее действие, а также повышает устойчивость организма к инфекциям [29].

Сама по себе дсРНК в качестве ИИ известна уже более 10 лет. Однако новая технология производства натриевой соли дсРНК позволила получить высокоочищенный биологический продукт, что существенно повышает безопасность препарата и открывает широкие перспективы его использования в клинической практике [29].

## 2. Препараты, блокирующие проникновение вируса в клетку

### 2.1. Умифеновир

Одним из первых широко используемых с момента начала пандемии синтетических противовирусных препаратов в нашей стране был умифеновир. Он представляет собой противовирусный препарат широкого спектра действия, который блокирует проникновение вирусов в «клетки-хозяина», ингибируя слияние липидной оболочки вируса с клеточной мембраной. Изначально умифеновир разрабатывался для профилактики и лечения гриппа [30]. Он продемонстрировал активность в отношении SARS-CoV-2 *in vitro* [31]. В мета-анализе, посвященном оценке эффективности и безопасности применения умифеновира при COVID-19, было выявлено, что препарат связан с более высокой частотой регистрации отрицательных результатов ПЦР на 14-й день заболевания (ОШ=1,27; 95% ДИ=1,04–1,55) по сравнению с контрольной группой, однако, не ассоциирован со снижением риска прогрессирования COVID-19, клиническим улучшением и сокращением продолжительности пребывания в стационаре [32].

## 3. Препараты, нарушающие процесс репликации вируса

В последнее время основное значение в разработке стратегии противовирусной терапии

COVID-19 придается препаратам, способным ингибировать РНК-зависимую РНК-полимеразу прямого направленного действия, которая является важным ферментом РНК-содержащих вирусов, обеспечивающим процесс их репликации [33].

### 3.1. Фавипиравир

Фавипиравир, синтезированный и запатентованный японскими учеными Furuta Y. и др. в конце 1990-х гг., являлся противовирусным препаратом широкого спектра действия, предложенным для лечения тяжелых вирусных инфекций, в том числе гриппа А, В и С, а также лихорадки Эбола [34]. В 2014 году данный препарат был одобрен в Японии для лечения инфекции, вызванной пандемическим вариантом вируса гриппа, или при неэффективности других лекарственных препаратов. Последующие исследования показали, что фавипиравир обладает высокой активностью в отношении большой группы РНК-содержащих вирусов, таких как вирусы гриппа, бунья-, арена-, флави-, пикоранавирусы и др. [35]. В экспериментальном исследовании Yamada K. и соавт. было показано, что фавипиравир эффективен для постконтактной профилактики бешенства и может быть подходящей альтернативой иммуноглобулинам [36]. Фавипиравир показал хорошую ингибирующую активность *in vitro* в отношении SARS-CoV-2, однако для получения эффективных подавляющих концентраций и обеспечения противовирусной активности необходимы относительно высокие дозы препарата [35].

Фавипиравир представляет собой пролекарство, активной формой которого является рибофуранозил-трифосфат. В качестве аналога нуклеозида он ингибирует комплекс РНК-зависимой РНК-полимеразы SARS-CoV-2 посредством связывания с его каталитическим доменом и предотвращения включения нуклеотидов для репликации вирусной РНК, что приводит к увеличению частоты мутаций и, возможно, летальному мутагенезу. Также важно отметить, что РНК-зависимая РНК-полимераза отсутствует в клетках человека, поэтому препарат активен только в отношении вирусных частиц [37, 38].

Министерством здравоохранения Российской Федерации было выдано ускоренное разрешение на использование препаратов фавипиравира для лечения COVID-19 [37]. Аналогичные разрешения получены в Китае, Индии и ряде других стран. По результатам II/III фазы клинического исследования на 60 пациентах терапия фавипиравиром была хорошо переносимой и безопасной и приводила к клиренсу вируса у 62,5% пациентов с COVID-19 через 4 сут. На 5 сут в два раза больше пациентов, принимавших фавипиравир, получили отрицательный результат ПЦР на SARS-CoV-2 по сравнению с пациентами контрольной группы ( $p < 0,05$ ) [39].

Было проведено множество клинических испытаний и обсервационных исследований, в которых сообщалось об эффективности и безопасности фавипиравира при лечении пациентов



с COVID-19 [38–44]. Alamer A. и соавт. проведена оценка эффективности фавипиравира в лечении COVID-19 ( $n=457$ ). Установлено, что среднее время от начала заболевания до выписки составляло 10 сут (95% ДИ = 9–10) в группе пациентов, получающих фавипиравир ( $n=234$ ), против 15 сут (95% ДИ = 14–16) в группе сравнения, получавшей поддерживающую терапию ( $n=223$ ) [38]. В проспективном открытом многоцентровом клиническом исследовании, включавшем 240 пациентов с COVID-19 (120 пациентов получали фавипиравир, 120 – умифеновир), в группе пациентов, получавших фавипиравир, отмечалось более быстрое снижение температуры и уменьшение выраженности кашля [40].

По результатам открытого рандомизированного многоцентрового сравнительного исследования ( $n=206$ ) применение фавипиравира для лечения COVID-19 способствовало более быстрому улучшению состояния (6–8 сут) по сравнению с использованием стандартной терапии (7–12 сут), а также характеризовалось благоприятным профилем безопасности. По данным ПЦР элиминация SARS-CoV-2 к 10 дню терапии регистрировалась у 98% пациентов, получавших фавипиравир, и у 80% в контрольной группе ( $p=0,00007$ ). НЯ отмечались у 24,04% пациентов основной группы и у 27,45% контрольной группы [41].

В ряде мета-анализов, обобщивших данные клинических исследований, была подтверждена польза добавления фавипиравира к стандартной терапии [43, 44]. У госпитализированных пациентов фавипиравир, по сравнению с контрольной группой, получавшей только стандартную терапию, способствовал более быстрой элиминации вируса – в среднем на 5 сут (ОШ=1,60;  $p=0,02$ ), более раннему снижению температуры – в среднем на 3–4-е сут (ОШ=1,99;  $p<0,01$ ), улучшению рентгенологической картины в легких (ОШ=1,33;  $p<0,01$ ) и более ранней выписке из стационара (ОШ=1,19;  $p<0,01$ ). Что касается НЯ, то в группе фавипиравира была зафиксирована более высокая частота гиперурикемии (ОШ=9,42;  $p<0,01$ ), повышения уровня аланинаминотрансферазы (ОШ=1,354;  $p<0,01$ ), но более низкая частота тошноты (ОШ=0,42;  $p<0,01$ ) и рвоты (ОШ=0,19;  $p=0,02$ ). Авторы пришли к выводу, что добавление фавипиравира к стандартной терапии приносит пользу госпитализированным пациентам с COVID-19. В то же время отмечено, что беременным, кормящим женщинам и пациентам с гиперурикемией в анамнезе следует избегать применения фавипиравира [43].

Фавипиравир для приема внутрь оказался достаточно эффективным и безопасным для терапии новой коронавирусной инфекции как легкого, так и среднетяжелого течения и прочно занял свою нишу в амбулаторной практике. Однако при осложненном течении парентеральная терапия имеет преимущества перед пероральным способом доставки лекарственного вещества. Данная терапия может применяться в ситуациях, когда пациент находится в тяжелом состоянии или без сознания, имеет затруднения при глотании

или состояния, препятствующие этому. Также это может быть важно при ЖКТ-симптомах COVID-19, у пациентов с антибиотик-ассоциированной диареей (при бесконтрольном применении комбинации антибиотиков на амбулаторном этапе), обострении хронических заболеваний ЖКТ и псевдомембранозном колите и других ситуациях, когда пероральное введение затруднительно. Внутривенный путь введения лекарственного средства применяется для быстрого и выраженного результата, так как препарат сразу попадает в кровь, быстро обеспечивается максимальная биодоступность и фармакокинетика в целом более предсказуемая – нет взаимодействия с пищей и пищеварительными ферментами [42]. Ввиду чего в 2021 году в РФ была разработана и зарегистрирована новая лекарственная форма фавипиравира для парентерального введения – Арепливир® (ПУ ЛП-007598 от 18.05.2022). В клинических центрах Москвы, Смоленска, Ярославля, Санкт-Петербурга, Саранска и Рязани было проведено открытое рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование фавипиравира для парентерального введения ( $n=209$ ) у госпитализированных пациентов 18–80 лет со среднетяжелой формой коронавирусной инфекции. По результатам исследования были получены данные, подтверждающие высокую эффективность и безопасность применения парентеральной формы фавипиравира для лечения COVID-19. В основной группе улучшение клинического статуса на 2 и более балла по шкале Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) к 10-му дню терапии, что соответствует слабовыраженным симптомам или полному отсутствию признаков заболевания, отмечалось у 56,86% пациентов, а в группе контроля (пациенты, получающие стандартную терапию) – у 28,04% ( $p<0,0001$ ). В группе пациентов, получающих фавипиравир, улучшение клинического статуса наступало быстрее (медиана – 5 сут), чем в контрольной (7 сут) группе. На 5 и 14 сут лечения (визит 2 и 4) регистрировали более выраженное улучшение клинического статуса в основной группе в отличие от пациентов группы сравнения [42].

Более быстрое и усиленное действие фавипиравира для парентерального применения направлено на повышение эффективности терапии и предотвращение развития крайне тяжелого течения COVID-19, попадания в ОРИТ и смерти [42, 45].

### 3.2. Ремдесивир

Одним из первых препаратов из группы ингибиторов РНК-зависимой РНК-полимеразы был ремдесивир, первоначально разработанный для лечения инфекции, вызванной вирусом Эбола. Он представляет собой пролекарство, подавляющее размножение широкого круга вирусов, в том числе фило-, парамиксо-, пневмо- и орто-коронавирусов (SARS-CoV и коронавирус ближневосточного респираторного синдрома [MERS-CoV]) [46–48]. Данный препарат вводится парентерально, что затрудняет его использование в амбулаторных

условиях<sup>2</sup>. Ремдесивир в высоких дозах ингибирует фермент РНК-зависимую РНК-полимеразу вируса, вызывая замедленное обрывание цепи РНК и не влияя на активность человеческих полимераз<sup>3</sup> [49, 50].

Национальный институт аллергии и инфекционных заболеваний (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIAID) в США инициировал плацебо-контролируемое двойное слепое рандомизированное исследование III фазы для оценки эффективности и безопасности ремдесивира по сравнению с плацебо (NCT04280705). В данное исследование было включено 1062 госпитализированных пациента с COVID-19 и признаками инфекции нижних дыхательных путей (541 пациент в группе ремдесивира, 521 – плацебо). У пациентов, получавших терапию ремдесивиром, среднее время выздоровления составило 10 сут (95% ДИ=9–11), по сравнению с 15 днями (95% ДИ=13–18) в группе плацебо (ОШ=1,29; 95% ДИ=1,12–1,49;  $p < 0,001$ ). О серьезных НЯ сообщалось у 131 из 532 пациентов, получавших ремдесивир (24,6%), и у 163 из 516 пациентов, получавших плацебо (31,6%). Авторами был сделан вывод о том, что ремдесивир превосходит плацебо в отношении влияния на длительность заболевания и выраженность клинической симптоматики [46].

У пациентов с COVID-19 средней степени тяжести, получивших 10-дневный курс ремдесивира, не было статистически значимой разницы в клиническом статусе по сравнению со стандартной терапией к 11 дню лечения. Пациенты, получавшие 5-дневный курс ремдесивира, имели статистически значимую разницу в клиническом состоянии по сравнению со стандартной терапией (ОШ=1,65; 95% ДИ=1,09–2,48;  $p=0,02$ ), но эта разница, по мнению исследователей, не имела клинического значения [50]. В части других рандомизированных исследований также не удалось получить убедительных доказательств эффективности ремдесивира.

Несмотря на неоднозначность результатов исследований FDA одобрило ремдесивир для применения у госпитализированных взрослых пациентов с тяжелой формой COVID-19. В дальнейшем спектр показаний был расширен и ремдесивир был рекомендован также для лечения детей в возрасте  $\geq 28$  дней с массой тела  $\geq 3$  кг с COVID-19<sup>4</sup>. В поддержку окончательного одобрения были также опубликованы данные ряда других клинических исследований [51–56]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ( $n=562$ ), включавшем невакцинированных амбулаторных пациентов в возрасте  $\geq 12$  лет (с одним и более факторами риска развития тяжелой формы COVID-19), риск госпитализации был на 87% ниже в

группе ремдесивира ( $n=279$ ) по сравнению с плацебо ( $n=283$ ) (95% ДИ=0,03–0,59) [51]. В исследовании Goldman D.L. и соавт. у 77 детей с тяжелым течением COVID-19 терапия ремдесивиром характеризовалась благоприятным профилем безопасности с высокой частотой клинического выздоровления [52].

К настоящему времени получены результаты множества дополнительных рандомизированных контролируемых испытаний и мета-анализов, выводы которых по-прежнему противоречивы. Среди всех этих работ наиболее авторитетным представляется независимое исследование ВОЗ Solidarity, которое по результатам промежуточного анализа не выявило существенного эффекта ремдесивира (как и других противовирусных препаратов) на показатели смертности у госпитализированных пациентов с COVID-19 [54]. По этой причине ВОЗ первоначально не рекомендовала применять ремдесивир у таких пациентов. Однако продолжение исследования позволило установить, что ремдесивир не оказывал влияния на выживаемость вентилируемых пациентов с COVID-19, тогда как в небольшой степени снижал риск смерти (до 14,6% по сравнению с 16,3% в контрольной группе) или перехода на ИВЛ (14,1% против 15,7% в контрольной группе) госпитализированных пациентов [54]. Исходя из этих данных, ВОЗ пересмотрела свои заключения относительно возможности применения ремдесивира и в настоящее время ремдесивир рекомендован при легкой или средней степени тяжести COVID-19, при условии высокого риска госпитализации<sup>5</sup>. Singh S. и соавт. обобщили данные 4 исследований с участием 7324 пациентов. При применении ремдесивира по сравнению с контрольной группой не наблюдалось снижения смертности (OR=0,92; 95% ДИ=0,79–1,07;  $p=0,30$ ). Авторы пришли к выводу, что исходя из отсутствия значимого влияния на смертность и учитывая высокую стоимость препарата, его применение при COVID-19 не является целесообразным, особенно в странах с низким уровнем дохода [55].

### 3.3. Молнупиравир

Еще одним инновационным препаратом, ранее не применявшимся в клинической практике и получившим ускоренное одобрение в период пандемии COVID-19, стал молнупиравир. Он является пролекарством, аналогом N-гидроксицитидина, который фосфорилируется с образованием трифосфата N-гидроксицитидина и с помощью РНК-полимеразы встраивается в вирусную РНК, приводя к накоплению мутаций в геноме вируса и в последствие ингибируя репликацию [57]. Молнупиравир активен в отношении РНК-содержащих вирусов, включая и SARS-CoV-2, что показано в экспериментах *in vitro* и *in vivo* [58]. Результаты клинических исследований I/II/III фазы подтвердили эффективность и безопасность использования молнупиравира при COVID-19 [59, 60].

<sup>2</sup> Cohen P., Gebo K. COVID-19: Outpatient evaluation and management of acute illness in adults // UpToDate. Literature review current through: Jun 2022.

<sup>3</sup> Coronavirus (COVID-19) update: FDA approves first COVID-19 treatment for young children. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-approves-first-covid-19-treatment-young-children>.

<sup>4</sup> Там же.

<sup>5</sup> Ремдесивир при COVID-19. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/359753/WHO-2019-nCoV-Therapeutics-Remdesivir-Poster-A-2022.1-eng.pdf>

При проведении клинического исследования I фазы на здоровых добровольцах (n=130) были получены данные о хорошей переносимости препарата. У 35,4% и 43,8% (контрольная группа) пациентов отмечались легкие побочные эффекты при применении однократной дозы, у 42,9% и 50,0% (контрольная группа) при использовании многократных нарастающих доз соответственно [59]. По результатам клинического исследования фазы IIa (n=202) период элиминации вируса SARS-CoV-2 по данным ПЦР был короче в исследуемой группе по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (медиана 14 сут для молнупиравира и 27 сут для плацебо;  $p = 0,01$ )<sup>6</sup>.

В двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование MOVE-OUT III фазы были включены 1433 негоспитализированных взрослых пациента с легкой и средней степенью тяжести COVID-19 (наиболее распространенными вариантами SARS-CoV-2 были  $\delta$  (58,1%),  $\mu$  (20,5%),  $\gamma$  (10,7%) и наличием, как минимум, одного фактора риска тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (716 участников получали молнупиравир, 717 – плацебо). Пациенты из 15 российских центров также принимали участие в исследовании MOVE-OUT. Риск госпитализации или смерти был ниже в группе пациентов, принимавших молнупиравир (6,8%) по сравнению с приемом плацебо (9,7%) (95% ДИ=5,9–0,1%). Частота регистрации НЯ (в т.ч. вирусной пневмонии) в группе пациентов, получавших молнупиравир, была сопоставимой с таковой в группе плацебо (30,4% и 33,0% соответственно). Наиболее часто встречающимися побочными эффектами были: диарея (1,7% и 2,1%), тошнота (1,4% и 0,7%) и головокружение (1,0% и 0,7%) [60].

Ввиду роста заболеваемости COVID-19 и необходимостью внедрения в клиническую практику эффективных лекарственных средств для его лечения в Российской Федерации также был разработан и зарегистрирован препарат молнупиравира (Эсперавир®) в пероральной лекарственной форме – капсулы (ЛП-007856 от 18.05.2022)<sup>7</sup>. По результатам клинического исследования с участием 240 амбулаторных пациентов с COVID-19 легкого и среднетяжелого течения из 12 российских центров, применение молнупиравира в течение 5 дней в дозе 800 мг 2 раза в сутки приводило к снижению в 4 раза риска ухудшения течения заболевания ко 2-ой неделе исследования по сравнению со стандартной терапией ( $p=0,0149$ ). Необходимо отметить, что около 70% пациентов, принимавших участие в исследовании, имели сопутствующие заболевания (в основном ожирение II степени и выше, а также артериальную гипертензию).

Важным показателем для прогнозирования течения COVID-19 является скорость элиминации вируса. У 71,67% пациентов, получавших

молнупиравир, РНК SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки и/или ротоглотки не определялась уже на 6–7 сут от начала терапии. У 19% пациентов из группы молнупиравира к 6–7 сут удалось достичь полного клинического выздоровления. В группе стандартной терапии излечение к этому моменту было зарегистрировано лишь у 6% пациентов ( $p=0,0039$ ).

Лечение COVID-19 с применением молнупиравира приводило также к достоверному снижению по сравнению со стандартной терапией частоты и выраженности таких симптомов заболевания, как кашель, изменение обоняния и вкусовой чувствительности за последние 24 часа уже через 6–7 дней от начала терапии. Полученные данные говорят о значимых преимуществах молнупиравира по сравнению со стандартной терапией в отношении динамики исчезновения симптомов COVID-19, снижения вирусной нагрузки, улучшения состояния пациентов и их клинического статуса. Терапия молнупиравиром хорошо переносилась, большинство НЯ были легкой степени тяжести, случаев отмены терапии или изменения дозы исследуемого препарата в связи с развитием НЯ зарегистрировано не было [61].

Молнупиравир противопоказан в период беременности и лактации, а также запрещен к применению у пациентов до 18 лет [57].

#### 3.4. Нирматрелвир/ритонавир

Накапливаются данные о противовирусной эффективности комбинации нирматрелвира и ритонавира в лечении COVID-19. Комбинация с торговым названием «Паксловид» была разработана компанией Pfizer и одобрена FDA для экстренного использования при коронавирусной инфекции легкой и средней степени тяжести у взрослых и детей старше 12 лет с высоким риском развития тяжелой формы заболевания. Данный препарат включен в рекомендации ВОЗ по терапии COVID-19 [62, 63]. Нирматрелвир – ингибитор 3-химотрипсин-подобного фермента цистеиновой протеазы SARS-CoV-2 ( $M^{pro}$ ), участвующей в репликации вируса. Он обладает высокой противовирусной активностью в отношении разных типов SARS-CoV-2, включая варианты альфа (B.1.1.7), бета (B.1.351), гамма (P.1), дельта (B.1.617.2) и омикрон (B.1.1.529) [64]. Ритонавир – ингибитор цитохрома P450 3A4 играет роль фармакокинетического бустера, замедляя метаболизм нирматрелвира [62, 63]. Комбинированный препарат нирматрелвир/ритонавир впервые был зарегистрирован в декабре 2021 года в Великобритании для лечения COVID-19 у взрослых, которым не требовалась дополнительная кислородотерапия и которые подвержены повышенному риску прогрессирования до тяжелой формы COVID-19. В январе 2022 г. данный препарат был одобрен по тем же показаниям в Европейском Союзе, затем в США, а также ряде других стран.

На данный момент в двух рандомизированных исследованиях показано, что применение нирматрелвира/ритонавира у амбулаторных пациентов с легкой и средней степенью тяжести COVID-19 в течение 5 дней приводит к снижению частоты госпитализаций и смертности [62, 64]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-

<sup>6</sup> US Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency authorization for Paxlovid. 2022. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/media/155050/download>. Accessed 30 April 2022.

<sup>7</sup> Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция к препарату молнупиравир (Эсперавир®). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=62a879e9-2c06-4028-8a58-5bac4e01d9ef](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=62a879e9-2c06-4028-8a58-5bac4e01d9ef)



контролируемом исследовании фазы 2/3 EPIC-HR оценивалась эффективность нирматрелвира/ритонавира в лечении 1120 амбулаторных невакцинированных пациентов с высоким риском тяжелого течения новой коронавирусной инфекции в сравнении с 1126 пациентами, получавшими плацебо. Использование нирматрелвира/ритонавира привело к снижению риска развития тяжелой формы COVID-19 (госпитализаций и смертности от всех причин) на 88,9% (95% ДИ=75%, 8 из 1039 [0,8%]) против 66 из 1046 [6,3%] в группе плацебо. В группе нирматрелвира/ритонавира не было зафиксировано летальных исходов (0/1039), тогда как в группе плацебо было описано 12 смертей (12/1046) к 28 дню наблюдения, при этом частота развития НЯ была сопоставима в обеих группах (22,6% и 23,9% в исследуемой и контрольной группах, соответственно) [64].

Второе исследование (n=180351 пациентов) было проведено в январе-феврале 2022 года в Израиле, когда преобладал штамм омикрон, 2,6% участников получали нирматрелвир/ритонавир, что привело к снижению риска развития тяжелой формы COVID-19/смертности (ОШ=0,54; 95% ДИ=0,39–0,75). Это оказалось сопоставимо с адекватным вакцинальным статусом (ОШ=0,20; 95% ДИ=0,17–0,22). Комбинированный противовирусный препарат оказался более эффективным у пожилых и иммунокомпрометированных пациентов, а также больных с сопутствующими неврологическими и кардиоваскулярными заболеваниями (p < 0,05 для всех), независимо от статуса вакцинации [62].

В настоящее время недостаточно клинических данных о применении комбинации нирматрелвир/ритонавир у детей младше 12 лет (<40 кг). Gangfeng Y. и соавт. провели когортное исследование на небольшой выборке пациентов (n=5 – основная группа, n=30 – группа сравнения) 6–14 лет с сопутствующей патологией и установили, что данная комбинация может быть одним из вариантов лечения COVID-19 у детей с сопутствующей патологией. Несмотря на то, что изучаемый препарат рекомендован ЕС для применения детьми с 12 лет, эффективность и безопасность комбинации нирматрелвира и ритонавира в педиатрической практике требует дальнейшего изучения [63].

В недавнем обзоре Saravolatz L.D. и соавт., проанализировав доступные данные клинических исследований пероральных противовирусных препаратов, одобренных FDA, сделали вывод, что комбинация нирматрелвир/ритонавир продемонстрировала большее снижение риска госпитализации и смерти, чем молнупиравир в сравнении с плацебо [65], а также он имеет лучший профиль безопасности (не имеет доказанного тератогенного действия). ВОЗ считает данный препарат «лучшим терапевтическим средством для лечения COVID-19 на сегодняшний день»<sup>8</sup>.

<sup>8</sup> WHO recommends highly successful COVID-19 therapy and calls for wide geographical distribution and transparency from originator, 22 April 2022 Statement, Geneva. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/news/item/22-04-2022-who-recommends-highly-successful-covid-19-therapy-and-calls-for-wide-geographical-distribution-and-transparency-from-originator>.

В Российской Федерации была разработана уникальная технология, позволившая объединить оба действующих вещества (нирматрелвир и ритонавир) в одну фиксированную лекарственную форму (лекарственный препарат Скайвира® ЛП-008056 от 20.04.2022)<sup>9</sup>, что позволяет снизить количество применяемых таблеток в 6 раз по сравнению с американским аналогом. Это обеспечивает снижение полипрагмазии и повышает приверженность и безопасность терапии в целом.

По результатам российского открытого двухэтапного многоцентрового исследования рассматриваемая фиксированная комбинация обладает высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности при применении у пациентов с COVID-19 (включая пациентов с коморбидной патологией). Доля пациентов, получающих препарат Скайвира®, достигших полного выздоровления к 6 дню наблюдения была в 2 раза больше, чем в группе сравнения. В основной группе не было зарегистрировано ни одного случая перехода COVID-19 в более тяжелую степень течения, в отличие от пациентов, получавших стандартную терапию (8 пациентов были госпитализированы) (p=0,0035, т.е. p<0,0275) [66].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время имеются в разной степени эффективные этиотропные препараты для лечения пациентов с COVID-19. Наиболее объемную доказательную базу данных по эффективности и безопасности имеют синтетические противовирусные средства, в частности фавипиравир, молнупиравир, ремдесивир и нирматрелвир/ритонавир. В последней 16 версии российских временных рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (от 18.08.2022) помимо вышеуказанных в качестве этиотропных препаратов также обозначены иммунотропные средства (антиковидная плазма, моноклональные антитела и интерферон альфа интраназально), умифеновир и оригинальная отечественная разработка – препарат МИР-19 (синтетическая малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота, мРНК)<sup>10</sup>. Следует отметить, что поиск новых эффективных и безопасных этиотропных препаратов для лечения COVID-19 продолжается также как сбор и анализ пострегистрационных данных об уже применяющихся в клинической практике средствах.

<sup>9</sup> Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. Инструкция для препарата Скайвира®. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=e51916eb-403a-40a7-ade0-0e0421269063](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e51916eb-403a-40a7-ade0-0e0421269063)

<sup>10</sup> Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 16 (18.08.2022). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V16.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V16.pdf)



Таблица 1 – Препараты для этиотропной терапии COVID-19

Группы препаратов	МНН	Механизм действия	Краткая информация об эффективности и безопасности	Ссылка
Иммунологические препараты	Антиковидная плазма	Противовирусное (вируспециализирующее действие), антителозависимая клеточная цитотоксичность, активация комплемента и фагоцитоза	Эффективность у пациентов с тяжелой формой COVID-19 – 76-90%. Безопасность – серьезные нежелательные явления отмечались у <1% пациентов в первые 4 часа после инфузии.	11–21
	Внутривенный иммуноглобулин	Ингибитор активации каскада комплемента провоспалительных цитокинов, дифференцировки и активации дендритных клеток, а также активации нейтрофилов	Эффективность у пациентов ОРДС вследствие COVID-19 – не выявлено улучшения клинических исходов (на 28-й день) и обнаружена ассоциация с незначительным увеличением частоты тромбозомболических осложнений.	22–24
	Интерфероны	Блокируют репликацию вируса через стимуляцию противовирусного иммунитета	У госпитализированных пациентов с COVID-19 и дыхательной недостаточностью были выявлены в 3,8 раза более низкие уровни интерферона-α по сравнению с контрольной группой, при этом улучшение состояния больных сопровождалось повышением уровня интерферона-α в крови.	25, 26
	РНК двуспиральной натриевой соль	Индуктор ИФН-α (лимфоцитарный) и ИФН-β (фибробластный)	Стимулирует образование эндогенных ИФН I (ИФН-α, ИФН-β) и ИФН II (ИФН-γ) типов, которые являются важнейшими цитокинами иммунного ответа, индуцируют дифференцировку миелоидных клеток, стимулируют фагоцитоз нейтрофилов и макрофагов, активируют натуральные киллеры, усиливают Т-хелперный ответ Th1-типа, таким образом, запускают врожденный и адаптивный иммунный ответ.	29
Препараты, блокирующие проникновение вируса в клетку	Умифеновир	Блокирует проникновение вирусов в «клетки-хозяева», ингибируя слияние липидной оболочки вируса с клеточной мембраной	Эффективность у пациентов с COVID-19 – более высокая частота регистрации отрицательных результатов ПЦР на 14-й день заболевания (ОШ=1,27; 95% ДИ=1,04–1,55) по сравнению с контрольной группой; не выявлена ассоциация со снижением риска прогрессирования COVID-19, клиническим улучшением и сокращением продолжительности пребывания в стационаре.	30–32
	Фавипиравир	Ингибитор комплекса РНК-зависимой РНК-полимеразы SARS-CoV-2 посредством связывания с его каталитическим доменом и предотвращения включения нуклеотидов для репликации вирусной РНК, что приводит к увеличению частоты мутаций и, возможно, «летальному мутагенезу»	Эффективность фавипиравира у госпитализированных пациентов с COVID-19 по данным мета-анализа – более быстрая элиминация вируса в группе фавипиравира – в среднем, на 5-й день (ОШ=1,60; p=0,02), более раннее снижение температуры – в среднем на 3–4-й день (ОШ=1,99; p <0,01), улучшение рентгенологической картины в легких (ОШ=1,33; p <0,01) и более ранняя выписка из стационара (ОШ=1,19; p <0,01). Эффективность препарата Арепеливир® для парентерального введения у госпитализированных пациентов со средне-тяжелой и тяжелой формой COVID-19 – улучшение клинического статуса на 2 и более балла по шкале ВОЗ к визиту 3, отмечалось у 56,86% пациентов, а в группе контроля (пациенты, получающие стандартную терапию) – у 28,04% (p<0,0001).	34–45
Препараты, нарушающие процесс репликации вируса	Ремдесивир	Ингибитор фермента РНК-зависимой РНК-полимеразы SARS-CoV-2	Мета-анализ 4 исследований с участием 7324 пациентов госпитализированных пациентов с COVID-19 – применении ремдесивира по сравнению с контрольной группой не приводило к снижению смертности (ОШ=0,92; 95% ДИ=0,79–1,07; p=0,30).	46–56
	Молнупиравир	Пролекарство, аналогом N-гидроксицитидина, который фосфорилируется с образованием трифосфата N-гидроксицитидина и с помощью РНК-полимеразы встраивается в вирусную РНК, приводя к накоплению мутаций в геноме вируса и «летальному мутагенезу»	Исследование MOVe-OUT (n=1433) – риск госпитализации или смерти ниже в группе пациентов, принимавших молнупиравир (6,8%), по сравнению с приемом плацебо (9,7%) (95% ДИ=5,9–9,1%). Эффективность препарата молнупиравир у амбулаторных пациентов с COVID-19 (n=240) – снижение в 4 раза риска ухудшения течения заболевания ко 2-ой неделе исследования по сравнению со стандартной терапией (p=0,0149); у 71,67% пациентов, получавших молнупиравир, РНК SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки и/или ротоглотки не определялась уже на 6–7 день от начала терапии; случаев отмены терапии или изменения дозы исследуемого препарата в связи с развитием НЯ зарегистрировано не было.	57–61
	Нирматрелвир/ритонавир	Ингибитор 3-химотрипсин-подобного фермента цистеиновой протеазы SARS-CoV-2	Исследование EPIC-HR у амбулаторных пациентов с COVID-19 (n=1120) – снижение риска развития тяжелой формы COVID-19 (госпитализаций и смертности от всех причин) на 88,9% (95% ДИ=75%, 8 из 1039 [0,8%]) против 66 из 1046 [6,3%] в группе плацебо) Эффективность препарата нирматрелвир/ритонавир у амбулаторных пациентов с COVID-19: доля пациентов, достигших полного выздоровления к 6 дню наблюдения была в 2 раза больше в группе пациентов, получающих исследуемый препарат, чем в группе сравнения; в основной группе не было зарегистрировано ни одного случая перехода COVID-19 в более тяжелую степень течения, в отличие от пациентов, получающих стандартную терапию (8 пациентов были госпитализированы) (p=0,0035, т.е. p <0,0275).	62–66

**ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА**

Данный обзор выполнен при поддержке компании ООО «ПРОМОМЕД РУС». Спонсор не оказывал влияния на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**ВКЛАД АВТОРОВ**

Д.Н. Земсков – сбор источников, обработка данных, написание статьи; Л.А. Балыкова – идея и концепция обзора, написание текста, редактирование; О.А. Радаева – сбор источников, обработка данных, написание статьи; К.Я. Заславская – сбор источников, обработка данных, написание статьи; П.А. Белый – сбор источников, обработка данных, написание статьи; Е.В. Семенова – сбор источников, обработка данных, написание статьи; М.В. Ширманкина – сбор источников, обработка данных, написание статьи; К.Н. Корянова – сбор источников, обработка данных, написание статьи.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

- Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K., Nair N., Mahajan S., Sehrawat T.S., Bikdeli B., Ahluwalia N., Ausiello J.C., Wan E.Y., Freedberg D.E., Kirtane A.J., Parikh S.A., Maurer M.S., Nordvig A.S., Accili D., Bathon J.M., Mohan S., Bauer K.A., Leon M.B., Krumholz H.M., Uriel N., Mehra M.R., Elkind M.S.V., Stone G.W., Schwartz A., Ho D.D., Bilezikian J.P., Landry D.W. Extrapulmonary manifestations of COVID-19 // *Nat. Med.* – 2020. – Vol. 26, No. 7. – P. 1017–1032. DOI: 10.1038/s41591-020-0968-3
- Saeed S., Tadic M., Larsen T.H., Grassi G., Mancina G. Coronavirus disease 2019 and cardiovascular complications: focused clinical review // *J. Hypertens.* – 2021. – Vol. 39, No. 7. – P. 1282–1292. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002819
- Magleby R., Westblade L.F., Trzebecki A., Simon M.S., Rajan M., Park J., Goyal P., Safford M.M., Satlin M.J. Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load on Risk of Intubation and Mortality Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 // *Clin. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 73, No. 11. – P. 4197–4205. DOI: 10.1093/cid/ciaa851
- Грановская М.В., Заславская К.Я., Балыкова Л.А., Пушкарь Д.Ю. COVID-19: набор симптомов или системная патология? Клиническая лекция. Часть 2. Арепливи́р (фавипиравир) в терапии пациентов с коронавирусной инфекцией: предпосылки для назначения и первые результаты использования // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение (Приложение)*. – 2020. – Т. 9, № 3. – С. 10–17. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-35-10-17
- Gandhi R.T., Lynch J.B., Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383, No. 18. – P. 1757–1766. DOI: 10.1056/NEJMc2009249
- Okita Y., Morita T., Kumanogoh A. Duration of SARS-CoV-2 RNA positivity from various specimens and clinical characteristics in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Inflamm. Regen.* – 2022. – Vol. 42, No. 1. – Art. ID: 6. DOI: 10.1186/s41232-022-00205-x
- Zhirnov O.P. Molecular targets in the chemotherapy of coronavirus infection // *Biochemistry (Mosc.)*. – 2020. – Vol. 85, No. 5. – P. 523–530. DOI: 10.1134/S0006297920050016
- WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H., Peto R., Hénao-Restrepo A.M., Preziosi M.P., Sathiyamoorthy V., Abdoal Karim Q., Alejandria M.M., Hernández García C., Kieny M.P., Malekzadeh R., Murthy S., Reddy K.S., Roses Periago M., AbiHanna P., Ader F., Al-Bader A.M., Alhasawi A., Allum E., Alotaibi A., Alvarez-Moreno C.A., Appadoo S., Asiri A., Aukrust P., Barratt-Due A., Bellani S., Branca M., Cappel-Porter H.B.C., Cerrato N., Chow T.S., Como N., Eustace J., García P.J., Godbole S., Gotuzzo E., Griskevicius L., Hamra R., Hassan M., Hassany M., Hutton D., Irmansyah I., Jancoriene L., Kirwan J., Kumar S., Lennon P., Lopardo G., Lydon P., Magrini N., Maguire T., Manevska S., Manuel O., McGinty S., Medina M.T., Mesa Rubio M.L., Miranda-Montoya M.C., Nel J., Nunes E.P., Perola M., Portolés A., Rasmin M.R., Raza A., Rees H., Reges P.P.S., Rogers C.A., Salami K., Salvadori M.I., Sinani N., Sterne J.A.C., Stevanovikj M., Tacconelli E., Tikkinen K.A.O., Trelle S., Zaid H., Røttingen J.A., Swaminathan S. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results // *N. Engl. J. Med.* – 2021. – Vol. 384, No. 6. – P. 497–511. DOI: 10.1056/NEJMoa2023184
- Pathak D.S.K., Salunke D.A.A., Thivari D.P., Pandey A., Nandy D.K., Harish V.K., Ratna D., Pandey D.S., Chawla D.J., Mujawar D.J., Dhanwate D.A., Menon D.V. No benefit of hydroxychloroquine in COVID-19: Results of Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *Diabetes Metab. Syndr.* – 2020. – Vol. 14, No. 6. – P. 1673–1680. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.08.033
- Patel T.K., Patel P.B., Barvaliya M., Saurabh M.K., Bhalla H.L., Khosla P.P. Efficacy and safety of lopinavir-ritonavir in COVID-19: A systematic review of randomized controlled trials // *J. Infect. Public. Health.* – 2021. – Vol. 14, No. 6. – P. 740–748. DOI: 10.1016/j.jiph.2021.03.015
- Casadevall A., Pirofski L.A. The convalescent sera option for containing COVID-19 // *J. Clin. Invest.* – 2020. – Vol. 130, No. 4. – P. 1545–1548. DOI: 10.1172/JCI138003
- Cheng Y., Wong R., Soo Y.O., Wong W.S., Lee C.K., Ng M.H., Chan P., Wong K.C., Leung C.B., Cheng G. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 24, No. 1. – P. 44–46. DOI: 10.1007/s10096-004-1271-1279
- Cao B., Wang Y., Wen D., Liu W., Wang J., Fan G., Ruan L., Song B., Cai Y., Wei M., Li X., Xia J., Chen N., Xiang J., Yu T., Bai T., Xie X., Zhang L., Li C., Yuan Y., Chen H., Li H., Huang H., Tu S., Gong F., Liu Y., Wei Y., Dong C., Zhou F., Gu X., Xu J., Liu Z., Zhang Y., Li H., Shang L., Wang K., Li K., Zhou X., Dong X., Qu Z., Lu S., Hu X., Ruan S., Luo S., Wu J., Peng L., Cheng F., Pan L., Zou J., Jia C., Wang J., Liu X., Wang S., Wu X., Ge Q., He J., Zhan H., Qiu F., Guo L., Huang C., Jaki T., Hayden F.G., Horby P.W., Zhang D., Wang C. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe

- Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, No. 19. – P. 1787–1799. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
14. Roback J.D., Guarner J. Convalescent plasma to treat COVID-19: possibilities and challenges // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323, No. 16. – P. 1561–1562. DOI: 10.1001/jama.2020.4940
  15. Shen C., Wang Z., Zhao F., Yang Y., Li J., Yuan J., Wang F., Li D., Yang M., Xing L., Wei J., Xiao H., Yang Y., Qu J., Qing L., Chen L., Xu Z., Peng L., Li Y., Zheng H., Chen F., Huang K., Jiang Y., Liu D., Zhang Z., Liu Y., Liu L. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323, No. 16. – P. 1582–1589. DOI: 10.1001/jama.2020.4783
  16. Zhang B., Liu S., Tan T., Huang W., Dong Y., Chen L., Chen Q., Zhang L., Zhong Q., Zhang X., Zou Y., Zhang S. Treatment With Convalescent Plasma for Critically Ill Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection // *Chest.* – 2020. – Vol. 158, No. 1. – P. 9–13. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.039
  17. Salazar E., Perez K.K., Ashraf M., Chen J., Castillo B., Christensen P.A., Eubank T., Bernard D.W., Eagar T.N., Long S.W., Subedi S., Olsen R.J., Leveque C., Schwartz M.R., Dey M., Chavez-East C., Rogers J., Shehabeldin A., Joseph D., Williams G., Thomas K., Masud F., Talley C., Dlouhy K.G., Lopez B.V., Hampton C., Lavinder J., Gollihar J.D., Maranhao A.C., Ippolito G.C., Saavedra M.O., Cantu C.C., Yerramilli P., Pruitt L., Musser J.M. Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients with Convalescent Plasma // *Am. J. Pathol.* – 2020. – Vol. 190, No. 8. – P. 1680–1690. DOI: 10.1016/j.ajpath.2020.05.014
  18. Tedder R.S., Semple M.G. Appropriate selection of convalescent plasma donors for COVID-19 // *Lancet Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 21, No. 2. – P. 168–169. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30470-9
  19. Liu S.T.H., Lin H.M., Baine I., Wajnberg A., Gumprecht J.P., Rahman F., Rodriguez D., Tandon P., Bassily-Marcus A., Bander J., Sanky C., Dupper A., Zheng A., Nguyen F.T., Amanat F., Stadlbauer D., Altman D.R., Chen B.K., Krammer F., Mendu D.R., Firpo-Betancourt A., Levin M.A., Bagiella E., Casadevall A., Cordon-Cardo C., Jhang J.S., Arinsburg S.A., Reich D.L., Aberg J.A., Bouvier N.M. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control study // *Nat. Med.* – 2020. – Vol. 26, No. 11. – P. 1708–1713. DOI: 10.1038/s41591-020-1088-9
  20. Wan Y., Shang J., Sun S., Tai W., Chen J., Geng Q., He L., Chen Y., Wu J., Shi Z., Zhou Y., Du L., Li F. Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. Molecular mechanism for antibody dependent enhancement of coronavirus entry // *J. Virol.* – 2020. – Vol. 94, No. 5. – P. 2015–2019. DOI: 10.1128/JVI.02015-19
  21. Joyner M.J., Wright R.S., Fairweather D., Senefeld J.W., Bruno K.A., Klassen S.A., Carter R.E., Klompas A.M., Wiggins C.C., Shepherd J.R., Rea R.F., Whelan E.R., Clayburn A.J., Spiegel M.R., Johnson P.W., Lesser E.R., Baker S.E., Larson K.F., Ripoll J.G., Andersen K.J., Hodge D.O., Kunze K.L., Buras M.R., Vogt M.N., Herasevich V., Dennis J.J., Regimbal R.J., Bauer P.R., Blair J.E., Van Buskirk C.M., Winters J.L., Stubbs J.R., Paneth N.S., Verdun N.C., Marks P., Casadevall A. Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5000 patients // *J. Clin. Invest.* – 2020. – Vol. 130, No. 9. – P. 4791–4797. DOI: 10.1172/JCI140200.
  22. Galeotti C., Kaveri S.V., Bayry J. IVIG-mediated effector functions in autoimmune and inflammatory diseases // *Int. Immunol.* – 2017. – Vol. 29, No. 11. – P. 491–498. DOI: 10.1093/intimm/dxx039
  23. Masso Silva J.A., Sakoulas G., Nizet V., Crotty Alexander L.E., Meier A. Effect of intravenous immunoglobulin on neutrophil antimicrobial and inflammatory functions-implications in neutrophil-mediated immunopathology // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* – 2021. – Vol. 203, No. 9. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2021.203.1\_MeetingAbstracts.A1309
  24. Mazeraud A., Jamme M., Mancusi R.L., Latroche C., Megarbane B., Siami S., Zarka J., Moneger G., Santoli F., Argaud L., Chillet P., Muller G., Bruel C., Asfar P., Beloncle F., Reignier J., Vinsonneau C., Schimpf C., Amour J., Goulenok C., Lemaître C., Rohaut B., Mateu P., De Rudnicki S., Mourvillier B., Declercq P.L., Schwebel C., Stoclin A., Garnier M., Madeux B., Gaudry S., Bailly K., Lamer C., Aegerter P., Rieu C., Sylia K., Lucas B., Sharshar T. Intravenous immunoglobulins in patients with COVID-19-associated moderate-to-severe acute respiratory distress syndrome (ICAR): multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet Respir. Med.* – 2022. – Vol. 10, No. 2. – P. 158–166. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00440-9
  25. Blanco-Melo D., Nilsson-Payant B.E., Liu W.C., Uhl S., Hoagland D., Møller R., Jordan T.X., Oishi K., Panis M., Sachs D., Wang T.T., Schwartz R.E., Lim J.K., Albrecht R.A., tenOever B.R. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19 // *Cell.* – 2020. – Vol. 181, No. 5. – P. 1036–1045.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.026
  26. Contoli M., Papi A., Tomassetti L., Rizzo P., Vieceli Dalla Sega F., Fortini F., Torsani F., Morandi L., Ronzoni L., Zucchetti O., Pavasini R., Fogagnolo A., Volta C.A., Bartlett N.W., Johnston S.L., Spadaro S., Campo G. Blood Interferon- $\alpha$  Levels and Severity, Outcomes, and Inflammatory Profiles in Hospitalized COVID-19 Patients // *Front Immunol.* – 2021. – No. 12. – Art. ID: 648004. DOI:10.3389/fimmu.2021.648004
  27. Bastard P., Orlova E., Sozaeva L., Lévy R., James A., Schmitt M.M., Ochoa S., Kareva M., Rodina Y., Gervais A., Le Voyer T., Rosain J., Philippot Q., Neehus A.L., Shaw E., Migaud M., Bizien L., Ekwall O., Berg S., Beccuti G., Ghizzoni L., Thiriez G., Pavot A., Goujard C., Frémond M.L., Carter E., Rothenbuhler A., Linglart A., Mignot B., Comte A., Cheikh N., Hermine O., Breivik L., Husebye E.S., Humbert S., Rohrlach P., Coaquette A., Vuoto F., Faure K., Mahlaoui N., Kotnik P., Battelino T., Trebušak Podkrajšek K., Kisand K., Ferré E.M.N., DiMaggio T., Rosen L.B., Burbelo P.D., McIntyre M., Kann N.Y., Shcherbina A., Pavlova M., Kolodkina A., Holland S.M., Zhang S.Y., Crow Y.J., Notarangelo L.D., Su H.C., Abel L., Anderson M.S., Jouanguy E., Neven B., Puel A., Casanova J.L., Lionakis M.S. Preexisting autoantibodies to type I IFNs underlie critical COVID-19 pneumonia in patients with APS-1 // *J. Exp. Med.* – 2021. – Vol. 218, No. 7. – Art. ID: 20210554. DOI: 10.1084/jem.20210554
  28. Pereda R., González D., Rivero H.B., Rivero J.C., Pérez A., López L.D.R., Mezquia N., Venegas R., Betancourt J.R., Domínguez R.E. Therapeutic Effectiveness of Interferon- $\alpha$ 2b Against COVID-19: The Cuban Experience // *J. Interferon Cytokine Res.* – 2020. – Vol. 40, No. 9. – P. 438–442. DOI: 10.1089/jir.2020.0124



29. Радаева О.А., Таганов А.В., Порожина Е.А. Перспективы использования индукторов интерферона на основе двуспиральной РНК для лечения вирусных и бактериальных инфекций // *PMЖ. Медицинское обозрение*. – 2022. – Т. 6, № 11. – С. 643–649. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-643-649
30. Blaising J., Polyak S.J., Pécheur E.I. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update // *Antiviral Res.* – 2014. – Vol. 107. – P. 84–94. DOI: 10.1016/j.antiviral.2014.04.006
31. Wang X., Cao R., Zhang H., Liu J., Xu M., Hu H., Li Y., Zhao L., Li W., Sun X., Yang X., Shi Z., Deng F., Hu Z., Zhong W., Wang M. The anti-influenza virus drug, arbidol is an efficient inhibitor of SARS-CoV-2 in vitro // *Cell Discov.* – 2020. – Vol. 2, No. 6. – P. 28. DOI: 10.1038/s41421-020-0169-8
32. Huang D., Yu H., Wang T., Yang H., Yao R., Liang Z. Efficacy and safety of umifenovir for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis // *J. Med. Virol.* – 2021. – Vol. 93, No. 1. – P. 481–490. DOI: 10.1002/jmv.26256
33. Jockusch S., Tao C., Li X., Anderson T.K., Chien M., Kumar S., Russo J.J., Kirchoerfer R.N., Ju J. A library of nucleotide analogues terminate RNA synthesis catalyzed by polymerases of coronaviruses that cause SARS and COVID-19 // *Antiviral Res.* – 2020. – Vol. 180. – Art. ID: 104857. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104857
34. Furuta Y., Takahashi K., Fukuda Y., Kuno M., Kamiyama T., Kozaki K., Nomura N., Egawa H., Minami S., Watanabe Y., Narita H., Shiraki K. In vitro and in vivo activities of anti-influenza virus compound T-705 // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2002. – Vol. 46, No. 4. – P. 977–981. DOI: 10.1128/AAC.46.4.977-981.2002
35. Jochmans D., van Nieuwkoop S., Smits S.L., Neyts J., Fouchier R.A., van den Hoogen B.G. Antiviral Activity of Favipiravir (T-705) against a Broad Range of Paramyxoviruses In Vitro and against Human Metapneumovirus in Hamsters // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2016. – Vol. 60. – P. 4620–4629. DOI: 10.1128/AAC.00709-16
36. Yamada K., Noguchi K., Komeno T., Furuta Y., Nishizono A. Efficacy of Favipiravir (T-705) in Rabies Postexposure Prophylaxis // *J. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 213, No. 8. – P. 1253–1261. DOI: 10.1093/infdis/jiv586
37. Ivashchenko A.A., Dmitriev K.A., Vostokova N.V., Azarova V.N., Blinow A.A., Egorova A.N., Gordeev I.G., Ilin A.P., Karapetian R.N., Kravchenko D.V., Lomakin N.V., Merkulova E.A., Papazova N.A., Pavlikova E.P., Savchuk N.P., Simakina E.N., Sitdekov T.A., Smolyarchuk E.A., Tikhomolova E.G., Yakubova E.V., Ivachtchenko A.V. AVIFAVIR for Treatment of Patients With Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial // *Clin. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 73, No. 3. – P. 531–534. DOI: 10.1093/cid/ciaa1176
38. Hashemian S.M., Farhadi T., Velayati A.A. A review on favipiravir: the properties, function, and usefulness to treat COVID-19 // *Expert. Rev. Anti Infect. Ther.* – 2021. – Vol. 19, No. 8. – P. 1029–1037. DOI: 10.1080/14787210.2021.1866545
39. Alamer A., Alrashed A.A., Alfaifi M., Alosaimi B., AlHassar F., Almutairi M., Howaidi J., Almutairi W., Mohzari Y., Sulaiman T., Al-Jedai A., Alajami H.N., Alkharji F., Alsaed A., Alali A.H., Baredhwan A.A., Abraham I., Almulhim A.S. Effectiveness and safety of favipiravir compared to supportive care in moderately to critically ill COVID-19 patients: a retrospective study with propensity score matching sensitivity analysis // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2021. – Vol. 37, No. 7. – P.1085–1097. DOI: 10.1080/03007995.2021.1920900
40. Chen C., Zhang Y., Huang J., Yin P., Cheng Z., Wu J., Chen S., Zhang Y., Chen B., Lu M., Luo Y., Ju L., Zhang J., Wang X. Favipiravir Versus Arbidol for Clinical Recovery Rate in Moderate and Severe Adult COVID-19 Patients: A Prospective, Multicenter, Open-Label, Randomized Controlled Clinical Trial // *Front. Pharmacol.* – 2021. – No. 12. – Art. ID: 683296. DOI: 10.3389/fphar.2021.683296
41. Балыкова Л.А., Грановская М.В., Заславская К.Я., Симакина Е.Н., Агафьина А.С., Иванова А.Ю., Колонтарев К.Б., Пушкарь Д.Ю. Новые возможности направленной противовирусной терапии COVID-19: результаты многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата Арепливир // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. – 2020. – Т. 9, № 3. – С. 16–29. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-3-16-29
42. Балыкова Л.А., Заславская К.Я., Павелкина В.Ф., Пятаев Н.А., Селезнева Н.М., Кириченко Н.В., Иванова А.Ю., Родоман Г.В., Колонтарев К.Б., Скрупский К.С., Симакина Е.Н., Мубаракшина О.А., Таганов А.В., Пушкарь Д.Ю. Эффективность и безопасность инфузионного введения фавипиравира у пациентов, госпитализированных с COVID-19 // *Фармация и фармакология*. – 2022. – Т. 10, № 1. – С. 113–126. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-113-126
43. Hassanipour S., Arab-Zozani M., Amani B., Heidarzad F., Fathalipour M., Martinez-de-Hoyo R. The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical trials // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11, No. 1. – Art. ID: 11022. DOI: 10.1038/s41598-021-90551-6. Erratum in: *Sci. Rep.* – 2022. – Vol. 12, No. 1. – Art. ID: 1996.
44. Hung D.T., Ghula S., Aziz J.M.A., Makram A.M., Tawfik G.M., Abozaid A.A., Pancharatnam R.A., Ibrahim A.M., Shabouk M.B., Turnage M., Nakhare S., Karmally Z., Kouz B., Le T.N., Alhijazeen S., Phuong N.Q., Ads A.M., Abdelaal A.H., Nam N.H., Iiyama T., Kita K., Hirayama K., Huy N.T. 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. – Vol. 120. – P. 217–227. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.04.035
45. Резолюция совета экспертов: возможности этиотропной терапии респираторных инфекций, вызванных РНК-вирусами // *Терапия*. – 2021. – Т. 7, № 5. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/40450>.
46. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E., Mehta A.K., Zingman B.S., Kalil A.C., Hohmann E., Chu H.Y., Luetkemeyer A., Kline S., Lopez de Castilla D., Finberg R.W., Dierberg K., Tapson V., Hsieh L., Patterson T.F., Paredes R., Sweeney D.A., Short W.R., Touloumi G., Lye D.C., Ohmagari N., Oh M.D., Ruiz-Palacios G.M., Benfield T., Fätkenheuer G., Kortepeter M.G., Atmar R.L., Creech C.B., Lundgren J., Babiker A.G., Pett S., Neaton J.D., Burgess T.H., Bonnett T., Green M., Makowski M., Osinusi A., Nayak S., Lane H.C.; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 –

- Final Report // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383, No. 19. – P. 1813–1826. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764
47. Williamson B.N., Feldmann F., Schwarz B., Meade-White K., Porter D.P., Schulz J., van Doremalen N., Leighton I., Yinda C.K., Pérez-Pérez L., Okumura A., Lovaglio J., Hanley P.W., Saturday G., Bosio C.M., Anzick S., Barbican K., Cihlar T., Martens C., Scott D.P., Munster V.J., de Wit E. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2 // *Nature*. – 2020. – Vol. 585, No. 7824. – P. 273–276. DOI: 10.1038/s41586-020-2423-5
48. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M., Shi Z., Hu Z., Zhong W., Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro // *Cell. Res.* – 2020. – Vol. 30, No. 3. – P. 269–271. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0
49. Sheahan T.P., Sims A.C., Graham R.L., Menachery V.D., Gralinski L.E., Case J.B., Leist S.R., Pyrc K., Feng J.Y., Trantcheva I., Bannister R., Park Y., Babusis D., Clarke M.O., Mackman R.L., Spahn J.E., Palmiotti C.A., Siegel D., Ray A.S., Cihlar T., Jordan R., Denison M.R., Baric R.S. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses // *Sci. Transl. Med.* – 2017. – Vol. 9, No. 396. – Art. ID: eaal3653. DOI: 10.1126/scitranslmed.aal3653
50. Spinner C.D., Gottlieb R.L., Criner G.J., Arribas López J.R., Cattelan A.M., Soriano Viladomiu A., Ogbuagu O., Malhotra P., Mullane K.M., Castagna A., Chai L.Y.A., Roestenberg M., Tsang O.T.Y., Bernasconi E., Le Turnier P., Chang S.C., Sen Gupta D., Hyland R.H., Osinusi A.O., Cao H., Blair C., Wang H., Gaggar A., Brainard D.M., McPhail M.J., Bhagani S., Ahn M.Y., Sanyal A.J., Huhn G., Marty F.M.; GS-US-540-5774 Investigators. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial // *JAMA*. – 2020. – Vol. 324, No. 11. – P. 1048–1057. DOI: 10.1001/jama.2020.16349
51. 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 F.G., Horby P.W., Cao B., Wang C. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – P. 1569–1578. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9. Erratum in: *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, No. 10238. – Art. ID: 1694.
52. Goldman D.L., Aldrich M.L., Hagmann S.H.F., Bamford A., Camacho-Gonzalez A., Lapadula G., Lee P., Bonfanti P., Carter C.C., Zhao Y., Telep L., Pikora C., Naik S., Marshall N., Katsarolis I., Das M., DeZure A., Desai P., Cao H., Chokkalingam A.P., Osinusi A., Brainard D.M., Méndez-Echevarría A. Compassionate Use of Remdesivir in Children With Severe COVID-19 // *Pediatrics*. – 2021. – Vol. 147, No. 5. – Art. ID: e2020047803. DOI: 10.1542/peds.2020-047803
53. Gottlieb R.L., Vaca C.E., Paredes R., Mera J., Webb B.J., Perez G., Oguchi G., Ryan P., Nielsen B.U., Brown M., Hidalgo A., Sachdeva Y., Mittal S., Osiyemi O., Skarbinski J., Juneja K., Hyland R.H., Osinusi A., Chen S., Camus G., Abdelghany M., Davies S., Behenna-Renton N., Duff F., Marty F.M., Katz M.J., Ginde A.A., Brown S.M., Schiffer J.T., Hill J.A.; GS-US-540-9012 (PINETREE) Investigators. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients // *N. Engl. J. Med.* – 2022. – Vol. 386, No. 4. – P. 305–315. DOI: 10.1056/NEJMoa2116846
54. WHO Solidarity Trial Consortium. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses // *Lancet*. – 2022. – Vol. 399, No. 10339. – P. 1941–1953. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00519-0
55. Singh S., Khera D., Chugh A., Khera P.S., Chugh V.K. Efficacy and safety of remdesivir in COVID-19 caused by SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis // *BMJ Open*. – 2021. – Vol. 11, No. 6. – Art. ID: e048416. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-048416
56. Wahl A., Gralinski L.E., Johnson C.E., Yao W., Kovarova M., Dinnon K.H. 3rd., Liu H., Madden V.J., Krzystek H.M., De C., White K.K., Gully K., Schäfer A., Zaman T., Leist S.R., Grant P.O., Bluemling G.R., Kolykhalov A.A., Natchus M.G., Askin F.B., Painter G., Browne E.P., Jones C.D., Pickles R.J., Baric R.S., Garcia J.V. SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801 // *Nature*. – 2021. – Vol. 591, No. 7850. – P. 451–457. DOI: 10.1038/s41586-021-03312-w
57. Painter W.P., Holman W., Bush J.A., Almazedi F., Malik H., Eraut N.C.J.E., Morin M.J., Szewczyk L.J., Painter G.R. Human Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Molnupiravir, a Novel Broad-Spectrum Oral Antiviral Agent with Activity Against SARS-CoV-2 // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2021. – Vol. 65, No. 5. – Art. ID: e02428-20. DOI: 10.1128/AAC.02428-20
58. Vangeel L., Chiu W., De Jonghe S., Maes P., Slechten B., Raymenants J., André E., Leyssen P., Neyts J., Jochmans D. Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern // *Antiviral Res.* – 2022. – Vol. 198. – Art. ID: 105252. DOI: 10.1016/j.antiviral.2022.105252
59. Fischer W.A. 2nd, Eron J.J. Jr., Holman W., Cohen M.S., Fang L., Szewczyk L.J., Sheahan T.P., Baric R., Mollan K.R., Wolfe C.R., Duke E.R., Azizad M.M., Borroto-Esoda K., Wohl D.A., Coombs R.W., James Loftis A., Alabanza P., Lipansky F., Painter W.P. A phase 2a clinical trial of molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus // *Sci. Transl. Med.* – 2022. – Vol. 14, No. 628. – Art. ID: eabl7430. DOI: 10.1126/scitranslmed.abl7430
60. Jayk Bernal A., Gomes da Silva M.M., Musungaie D.B., Kovalchuk E., Gonzalez A., Delos Reyes V., Martín-Quiros A., Caraco Y., Williams-Diaz A., Brown M.L., Du J., Pedley A., Assaid C., Strizki J., Grobler J.A., Shamsuddin H.H., Tipping R., Wan H., Paschke A., Butters J.R., Johnson M.G., De Anda C.; MOVE-OUT Study Group. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients // *N. Engl. J. Med.* – 2022. – Vol. 386, No. 6. – P. 509–520. DOI: 10.1056/NEJMoa2116044
61. Пшеничная Н.Ю., Омарова Х.Г., Балыкова Л.А., Пушкарь Д.Ю., Заславская К.Я., Земсков Д.Н., Таганов А.В., Белый П.А. Эффективность и безопасность препарата молнупиравир у взрослых амбулаторных пациентов с COVID-19 // *Инфекционные болезни*. – 2022. – №4.
62. Najjar-Debbiny R., Gronich N., Weber G., Khoury J., Amar M., Stein N., Goldstein L.H., Saliba W. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe COVID-19 and Mortality in High Risk Patients // *Clin. Infect. Dis.* – 2022. – ciac443. DOI: 10.1093/cid/ciac443

63. Yan G., Zhou J., Zhu H., Chen Y., Lu Y., Zhang T., Yu H., Wang L., Xu H., Wang Z., Zhou W. The feasibility, safety, and efficacy of Paxlovid treatment in SARS-CoV-2-infected children aged 6-14 years: a cohort study // *Ann. Transl. Med.* – 2022. – Vol. 10, No. 11. – Art. ID: 619. DOI: 10.21037/atm-22-2791
64. Hammond J., Leister-Tebbe H., Gardner A., Abreu P., Bao W., Wisemandle W., Baniecki M., Hendrick V.M., Damle B., Simón-Campos A., Pypstra R., Rusnak J.M.; EPIC-HR Investigators. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* – 2022. – Vol. 386, No. 15. – P. 1397–1408. DOI: 10.1056/NEJMoa2118542
65. Saravolatz L.D., Depcinski S., Sharma M. Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir: Oral COVID Antiviral Drugs. *Clin Infect Dis.* 2022 Mar 4:ciac180. DOI: 10.1093/cid/ciac180.
66. Балыкова Л.А., Селезнева Н.М., Горшенина Е.И., Шепелева О.И., Кириченко Н.В., Симакина Е.Н., Колонтарев К.Б., Пушкарь Д.Ю., Земсков Д.Н., Заславская К.Я., Носков С.М., Таганов А.В., Белый П.А. Современная направленная противовирусная терапия COVID-19: результаты многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности фиксированной комбинации, содержащей нирматрелвир и ритонавир // *Фармация и фармакология.* – 2022. – Т. 10, № 4. – С. 371–386. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-4-371-386

### АВТОРЫ

**Земсков Дмитрий Николаевич** – ассистент кафедры биологической и фармацевтической химии с курсом организации и управления фармацией Медицинский институт ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0002-0181-4327. E-mail: dizem1978@gmail.com

**Балыкова Лариса Александровна** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой педиатрии, директор Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0002-2290-0013. E-mail: larisabalykova@yandex.ru

**Радаева Ольга Александровна** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии Медицинский институт ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0003-1383-2474. E-mail: radaevamed@mail.ru

**Заславская Кира Яковлевна** – ассистент кафедры биологической и фармацевтической химии с курсом организации и управления фармацией Медицинский

институт ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0002-7348-9412. E-mail: kiryonok@yandex.ru

**Белый Петр Александрович** – кандидат медицинских наук, старший лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-5998-4874. E-mail: pbely@ncpharm.ru

**Семенова Елена Васильевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии, Медицинский институт ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0001-6905-0063. E-mail: yelenadan@mail.ru

**Ширманкина Марина Васильевна** – клинический ординатор кафедры педиатрии, Медицинский институт ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0002-9049-5662. E-mail: shirmankina99@mail.ru

**Корянова Ксения Николаевна** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ПМФИ – филиала ВолгГМУ. ORCID ID: 0000-0003-1571-9301. E-mail: kskor-16@mail.ru