

© Коллектив авторов, 2024

УДК 615.03

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19021>

ISSN – 2073-8137

Особенности этиопатогенетической фармакотерапии COVID-19

А. Н. Романова¹, М. А. Абдуллаев¹, Б. И. Кантемирова¹,
И. З. Китиашвили², Е. Р. Коновалова³

¹ Астраханский государственный медицинский университет,
Российская Федерация

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования, Москва, Российская Федерация

³ Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А. И. Евдокимова, Российская Федерация

Features of COVID-19 etiopathogenetic pharmacotherapy

Romanova A. N.¹, Abdullaev M. A.¹, Kantemirova B. I.¹,
Kitiashvili I. Z.², Konovalova E. R.³

¹ Astrakhan State Medical University, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
Moscow, Russian Federation

³ A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,
Russian Federation

В период с января 2020 по май 2023 г. мировое сообщество столкнулось с пандемией новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. В связи с постоянной изменчивостью вируса и мутациями его основных патогенетических белков до сих пор не разработана специфическая терапия заболевания. Большинство исследований направлено на изучение эффективности и безопасности перепрофилированных препаратов и разработанных вакцин. Отсутствие специфического препарата, влияющего на репликацию вируса, привело к использованию уже известных противовирусных препаратов в терапии COVID-19. Наиболее значимой в лечении, профилактике и предотвращении тяжёлых случаев заболевания является специфическая медикаментозная этиотропная и симптоматическая терапия. Таким образом, необходимость продолжать исследования и разработки в области подходов к лечению и профилактике новой коронавирусной инфекции остается актуальной.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, пандемия, противовирусные препараты

In the period from January 2020 to May 2023, the world community faced a pandemic of the new coronavirus infection SARS-CoV-2. Due to the constant variability of the virus and mutations in its key pathogenetic proteins, no specific therapy for the disease has yet been developed. Most studies have focused on the efficacy and safety of repurposed drugs and developed vaccines. The lack of a specific drug affecting the replication of the virus has led to the use of already known antiviral drugs in the therapy of COVID-19. Specific drug etiotropic and symptomatic therapy is the most important in the treatment and prevention of severe cases. Thus, the need for further research and development of treatment and prevention approaches for novel coronavirus infection remains urgent.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, pandemic, antiviral drugs

Для цитирования: Романова А. Н., Абдуллаев М. А., Кантемирова Б. И., Китиашвили И. З., Коновалова Е. Р. Особенности этиопатогенетической фармакотерапии COVID-19. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2024;19(1):88-93. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19021>

For citation: Romanova A. N., Abdullaev M. A., Kantemirova B. I., Kitiashvili I. Z., Konovalova E. R. Features of COVID-19 etiopathogenetic pharmacotherapy. *Medical News of North Caucasus*. 2024;19(1):88-93. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19021> (In Russ.)

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ДИ – доверительный интервал
НКВИ – новая коронавирусная инфекция

НПР – нежелательные побочные реакции
ОР – относительный риск
Р – достоверность

С января 2020 по май 2023 года ситуация с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, по решению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), имела характер пандемии. Постоянная изменчивость вируса, мутации в последовательностях его основных патогенетических белков, участвующих в проникновении, распространении и вариативности клинического течения, продолжающаяся частая обращаемость по поводу данного заболевания диктуют необходимость продолжать исследования в этой области.

Несмотря на накопленный опыт и снятие ВОЗ «чрезвычайной ситуации по COVID-19», специфической терапии новой коронавирусной инфекции (НКВИ) до сих пор не разработано. Анализ литературы свидетельствует о том, что большинство исследований направлено на изучение эффективности и безопасности перепрофилированных препаратов и разработанных вакцин. Ввиду того, что коронавирус претерпел множество геномных изменений, активно обсуждается вопрос сниженной эффективности вакцин, направленных на защиту человека от первоначальных штаммов, и это требует дальнейших исследований.

Специфическая медикаментозная этиотропная и симптоматическая терапия наиболее значимы для лечения, профилактики и предотвращения тяжёлых случаев заболевания.

Ввиду отсутствия на фармацевтическом рынке специфического препарата, влияющего на репликацию вируса, в терапии COVID-19 использовали уже известные противовирусные препараты, применяющиеся для лечения заболеваний другой вирусной этиологии.

Цель обзора – систематизировать результаты исследований, посвящённых изучению эффективности и безопасности применения перепрофилированных препаратов для профилактики и лечения COVID-19.

Одним из предложенных противовирусных препаратов стал ремдесивир, использование которого у взрослых и детей старше 12 лет было одобрено FDA [1]. Это противовирусный лекарственный препарат, являющийся аналогом аденозиннуклеотида, ингибитора РНК-полимеразы. Препарат изначально показал свою ингибирующую активность *in vitro* в отношении острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) [2–4]. Затем был предложен в качестве кандидата для лечения COVID-19 [5].

ВОЗ было проведено рандомизированное контролируемое исследование «Солидарность», оценивающее эффективность применения ремдесивира у пациентов с COVID-19. В группу исследования вошли 1282 пациента, 634 из которых получали ремдесивир и 648 – стандартную терапию. Исследование показало, что у пациентов, которые находились в стационаре с COVID-19, ремдесивир в сочетании со стандартной терапией уменьшал частоту потребности в искусственной вентиляции легких. Относительный риск (ОР) составил 0,53; 95 % доверительный интервал (ДИ) [0,38–0,75] [6].

Результаты метаанализа, проведенного в 2021 году, с общим числом участников 10 751 показали статистически значимое уменьшение смертности у пациентов, нуждающихся в ИВЛ, но не находящихся в тяжёлом состоянии. Отношение риска смертности при сравнении группы ремдесивира с контрольной

группой составило $OR=0,77$; [ДИ 0,5–1,19] для пациентов, которым не требовалась дотация кислорода; 0,89 [ДИ 0,79–0,99] для пациентов, не находящихся на ИВЛ, но нуждающихся в дотации кислорода, и 1,08 [ДИ 0,88–1,31] для пациентов, нуждающихся в ИВЛ [7].

Важно отметить, что ремдесивир не является препаратом выбора и не заменяет другие подходы к лечению COVID-19, такие как поддерживающая терапия, кислородотерапия и вакцинация. Решение о применении ремдесивира должно быть индивидуальным и основываться на оценке врачом соотношения «риск/польза».

Кроме того, необходимо учитывать фармакогенетические особенности пациентов, влияющие на индивидуальный ответ на ремдесивир. Некоторые из ключевых генетических маркеров, изучаемых в фармакогенетике ремдесивира, включают полиморфизмы в генах, отвечающих за метаболизм и транспорт лекарства.

Например, ряд зарубежных исследований показал, что полиморфизмы в гене CYP3A4, ответственном за метаболизм ремдесивира, могут влиять на его фармакокинетику в организме. Это может привести к изменению концентрации препарата в крови и, следовательно, к изменению его эффективности и безопасности [8–10].

Важно отметить, что изучение фармакогенетики ремдесивира все еще продолжается и необходимы дополнительные исследования, чтобы полностью оценить влияние генетических факторов на эффективность и безопасность препарата.

Ещё одним потенциальным кандидатом лечения НКВИ является фавипиравир. Этот противовирусный препарат был одобрен в Японии в качестве противогриппозного средства [11]. Он показал свою эффективность в комбинированной терапии геморрагической лихорадки Эбола и тяжелой лихорадки с синдромом тромбоцитопении [12, 13].

Было проведено адаптивное многоцентровое открытое рандомизированное клиническое исследование фазы II/III Авифавира (фавипиравира) в сравнении со стандартным лечением госпитализированных пациентов с разной степенью поражения лёгких, больных COVID-19 (KT-2). 60 пациентов, госпитализированных с пневмонией вирусного генеза, были рандомизированы в соотношении 1:1:1, получавших Авифавир 1600 мг 2 раза в день в 1-й день, затем 600 мг 2 раза в день в 2–14 дни либо 1800 мг 2 раза в день в 1-й день, а затем 800 мг 2 раза в день в 2–14 дни, либо терапию в соответствии с Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Терапия продемонстрировала быстрый противовирусный ответ против возбудителя НКВИ у пациентов со средней тяжестью заболевания. На 5-й день элиминация вируса была достигнута у 62,5 % пациентов первых двух групп и у 30 % пациентов третьей группы. Достоверность (Р) составила 0,018. На 10-й день элиминацию вируса отметили у 92,5 % и 80 % пациентов первой и второй групп соответственно ($p=0,155$). В связи с этим в России авифавир был зарегистрирован как единственный одобренный пероральный препарат против вируса SARS-CoV-2 у пациентов со среднетяжелым течением инфекции [14].

Еще одним исследованием фавипиравира было открытое нерандомизированное контролируемое

исследование больных НКВИ. В исследование вошел 91 пациент, 45 из которых попали в контрольную группу. По результатам наблюдалось уменьшение периода элиминации вируса в группе лечения фавипиравиром ($p < 0,001$). К 14-му дню лечения частота улучшения изменений КТ грудной клетки в группе фавипиравира была значительно выше, чем в контрольной группе (91,4 % и 62,2 %, 32/35 и 28/45 соответственно, $p = 0,004$). Общее количество нежелательных реакций в группе фавипиравира составило четыре (11,43 %), что значительно меньше, чем 25 (55,56 %) в контрольной группе ($p < 0,001$) [15].

В другом проспективном многоцентровом открытом рандомизированном исследовании была показана более высокая эффективность фавипиравира по сравнению с умифеновиром. Применение фавипиравира позволило в более короткие сроки обеспечить клиническое выздоровление, с купированием симптомов лихорадки и кашля уже в первые дни приема препарата. Положительная динамика клинико-лабораторных показателей статистически значимо отличалась в пользу группы пациентов, получавших фавипиравир ($p < 0,0001$) [16].

Важно отметить, что фавипиравир не является одобренным лекарственным средством для лечения COVID-19 во многих странах. Он может использоваться только в рамках клинических исследований или в экстренных случаях (*off-label*), когда другие доступные лекарства противопоказаны или ограничены. Поскольку фавипиравир является относительно новым противовирусным препаратом, в настоящее время проводятся исследования, чтобы понять потенциальные генетические факторы, которые могут влиять на его эффективность и безопасность [17].

Другим ингибитором РНК-полимеразы является рибавирин. С использованием молекулярных методов *in vitro* и *in silico* была показана противовирусная активность в клетках Vero E6 после заражения SARS-CoV-2, в то время как проявления токсичности в тестируемом диапазоне концентраций не наблюдалось. Также отмечалось, что препарат подавляет экспрессию белка АПФ2 (ACE2) и снижает экспрессию мембранно-связанной сериновой протеазы (TMPRSS2), что может обеспечивать противовирусную активность [18].

Были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного открытого исследования фазы II у больных COVID-19 с применением тройной комбинации инъекционного интерферона (интерферон бета-1b), лопинавира – ритонавира и рибавирина. Среди 127 пациентов 86 вошли в группу комбинированной терапии, а 41 – в контрольную. Данная комбинация сократила время от начала лечения в срок 7 дней до отрицательного ПЦР-теста, по сравнению с группами, в которых препараты назначались отдельно [ДИ 1,86–10,24], $p = 0,0010$ [19].

Результаты другого ретроспективного открытого исследования показывают, что рибавирин в виде аэрозоля может быть безопасным и эффективным средством для лечения взрослых с респираторным дистресс-синдромом, вызванным инфекцией SARS-CoV-2. Было установлено, что из 51 пациента у 16 (31,4 %) наблюдалось уменьшение степени тяжести клинического состояния в конце терапии и у 40 (78,4 %) – на 30-й день [20].

Несмотря на то что в некоторых исследованиях было показано проявление активности рибавирина против коронавирусов, включая вирус SARS-CoV-2,

его эффективность и безопасность при лечении COVID-19 остаются предметом дискуссий. Рибавирин обычно используется в комбинации с другими противовирусными препаратами, такими как лопинавир/ритонавир и интерфероны, для создания комбинированных протоколов лечения COVID-19.

Важно отметить, что рибавирин может иметь серьезные нежелательные побочные эффекты, включая гематологические нарушения, печеночную дисфункцию и тератогенность [21]. Поэтому решение о назначении рибавирина при лечении COVID-19 должно быть основано на оценке пользы и риска, с учетом клинических рекомендаций и состояния пациентов.

Одним из возможных вариантов этиотропных средств терапии COVID-19 стал осельтамивир, противовирусный препарат, ингибирующий нейраминидазу. Было выдвинуто предположение, что в случае с SARS-CoV-2 ингибирование нейраминидазы позволит снизить вероятность проникновения вируса в клетки человека [22, 23]. Однако в качестве монотерапии препарат не проявил терапевтический эффект. Некоторые специалисты предложили комбинированную терапию препарата с лопинавиром или ритонавиром. Удалось достигнуть более заметного облегчения симптомов [24].

Позднее было дано объяснение неэффективности осельтамивира при SARS-CoV-2. Оказалось, что вирус SARS-CoV-2 лишен нейраминидазы и проникает в клетку используя другие, более сложные механизмы [25–27].

Тем не менее в настоящее время продолжают исследования по использованию осельтамивира в качестве препарата для терапии COVID-19. Предварительные результаты исследований показали, что выживаемость не различалась между группами, но продолжительность госпитализации была короче в группе, получавшей осельтамивир ($p = 0,003$). Безопасность осельтамивира была лучше с точки зрения электрокардиографических параметров. Авторы сделали вывод, что необходимы дополнительные исследования для получения надежных доказательств эффективности осельтамивира в лечении COVID-19 [28].

Препарат ивермектин, являющийся производным авермектина, противопаразитарное средство, широко используемое для лечения паразитозов в здравоохранении и ветеринарии [29–31].

Для оценки эффективности противовирусной активности ивермектина в отношении коронавирусной инфекции была заражена культура клеток изолятом SARS-CoV-2 с последующим добавлением лекарственного препарата. Через сутки наблюдалось снижение вирусной РНК на 93 %. Также выявлялось уменьшение вирусной РНК, ассоциированной с клеткой, на 99,8 %. Спустя двое суток отмечалось практически 5000-кратное снижение вирусной РНК в обработанных препаратом образцах по сравнению с контрольными образцами. Был сделан вывод о том, что ивермектин эффективно освобождает клетку от вирусного материала уже в первые двое суток его применения. Токсичности при применении ивермектина зарегистрировано не было [32].

В других исследованиях было показано, что однократный прием ивермектина способен контролировать репликацию вируса в организме спустя 24–48 часов после приема препарата [33].

Gong-Yi Hu с соавт. в систематическом обзоре, включившем рандомизированные и когортные иссле-

дования, показали возможность применения ивермектина при COVID-19 с профилактической целью [ДИ 0,16–0,44]. Ивермектин показал более низкий риск инфицирования COVID-19 [0,12–0,40] до экспозиции, тогда как у пациентов после заражения противовирусного эффекта не наблюдалось [0,09–1,67]. Хотя эффективность ивермектина и была продемонстрирована, результаты оказались ненадежными из-за низкого качества доказательств [34].

В другом исследовании было показано, что введение ивермектина *in vitro* в концентрации 5 мкМ снижало уровень вирусной РНК в 5000 раз. Но для достижения такой ингибирующей концентрации (IC50) в лёгких потребовалось бы использование более чем 35-кратной установленной еженедельной дозы. Сравнение группы 704 пациентов, получивших одну дозу ивермектина, с контрольной группой показало снижение смертности и необходимости искусственной вентиляции лёгких у пациентов, получавших препарат ([ДИ 0,11–0,37], $p < 0,0001$) [35]. Противовоспалительный эффект ивермектина был продемонстрирован *in vivo* и *in vitro*, за счет снижения синтеза воспалительных цитокинов и иммуноглобулинов в бронхоальвеолярном лаваже [36].

Было показано, что ивермектин демонстрирует эффективность при разной степени тяжести проявления инфекции: бессимптомном, лёгком, среднетяжёлом, тяжёлом и крайне тяжёлом. Однако данный вывод, по мнению авторов, нуждается в продолжении исследования с формированием группы контроля [37].

Одним из таких контролируемых исследований явилось рандомизированное, плацебо-контролируемое изучение эффективности и безопасности ивермектина у пациентов с положительным результатом на COVID-19. Больные были случайным образом распределены для получения однократной дозы ивермектина или плацебо. В исследование были отобраны 3515 пациентов, из них 679 получали ивермектин, 679 – плацебо и 2157 были распределены случайным образом в другие группы. Конечной точкой была госпитализация или направление в отделения неотложной помощи из-за прогрессирования заболевания в течение 28 дней. Оказалось, что использование ивермектина не приводило к снижению частоты госпитализаций или перевода в отделения неотложной помощи ([ДИ 0,70–1,16], $p > 0,05$), что делает вопрос о применении ивермектина спорным и нуждающимся в продолжении изучения [38].

Умифеновир (Арбидол) – это противовирусный препарат, который используется для профилактики и лечения ряда вирусных инфекций, включая грипп и другие респираторные вирусные инфекции. Разработан для предупреждения проникновения вирусов в клетки организма и снижения их репликации. Умифеновир был изначально разработан в России и широко используется в странах СНГ и Восточной Европы. В пандемию COVID-19 препарат применялся достаточно широко во многих странах. Однако его эффективность и безопасность в лечении COVID-19 до сих пор остаются предметом исследований и обсуждений [39].

Так, была проведена сравнительная оценка эффективности умифеновира у пациентов с легким и умеренным течением COVID-19. Для пациентов с легким течением основным показателем эффективности было время от момента случайной выборки до отрицательного результата мазка из носоглотки по результатам двух тестов ОТ-ПЦР на антигены SARS-CoV-2, с интервалом 24 часа. Для пациентов со среднетяжёлым течением болезни основным показателем было время до улучшения на одну категорию по порядковой шкале клинического улучшения (Ordinal Scale for Clinical Improvement), определенной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ).

Умифеновир хорошо переносился в двух группах наблюдения, серьезных нежелательных явлений не наблюдалось. Из группы 123 человек 63 получали плацебо, а 60 – умифеновир. Анализ результатов показал, что у 73 % пациентов в группе умифеновира результаты ПЦР были отрицательными уже на 5-й день ($p = 0,004$) по сравнению только с 40 % пациентов группы плацебо. Оценка по порядковой шкале ВОЗ на 5-й день была ниже на 48,9 % в группе умифеновира ($p = 0,019$). У 14 пациентов отмечались незначительные побочные эффекты, такие как головная боль, боль в животе, тошнота и рвота. При этом их частота оказалась сопоставимой в группе получающих умифеновир и в группе плацебо [40].

По мнению ряда исследователей, умифеновир может быть эффективен только в отношении легких форм COVID-19 [41]. Интересным обстоятельством является то, что в доступной литературе нами не было найдено указаний на необходимость соблюдения режима назначения препарата с обязательным 6-часовым интервалом между приемами, поскольку период $T_{1/2}$ для умифеновира составляет 6 часов. В противном случае могут наблюдаться значительные колебания концентрации препарата в плазме крови с недостижением терапевтической, что также может влиять на формирование различий в индивидуальном ответе к умифеновиру.

Дальнейшие исследования фармакогенетики умифеновира могут помочь в понимании взаимосвязи между генетическими факторами и ответом на лечение, что будет способствовать персонализированному подходу к его назначению.

Заключение. Несмотря на то что ВОЗ объявила о прекращении чрезвычайной ситуации по SARS-CoV-2, видимо, данное заболевание будет достаточно часто встречаться в нашей повседневной практике, что не снижает актуальности исследований по поиску и разработке эффективных средств этиопатогенетического лечения COVID-19. Считаем, что дальнейшие фармакогенетические исследования позволят осуществлять более эффективное и безопасное применение уже имеющихся переориентированных препаратов и откроют перспективы для создания новых этиопатогенетических средств.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Center for Drug Evaluation and Research. Combined cross-discipline team leader, division director, and ODE director summary review for NDA 214787. 2020. Available at: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/214787Orig1s000Sumr.pdf. Accessed May 21, 2023.

2. Brown A. J., Won J. J., Graham R. L., Dinnon III K. H., Sims A. C. [et al.]. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral Res.* 2019;169:104541. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.104541>

3. Agostini M. L., Andres E. L., Sims A. C., Graham R. L., Sheahan T. P. [et al.]. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *MBio*. 2018;9(2):e00221-18. <https://doi.org/10.1128/mBio.00221-18>
4. Sheahan T. P., Sims A. C., Graham R. L., Menachery V. D., Gralinski L. E. [et al.]. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci. Transl. Med.* 2017;9(396):eaal3653. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal3653>
5. Rubin D., Chan-Tack K., Farley J., Sherwat A. FDA Approval of Remdesivir – A Step in the Right Direction. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(27):2598-2600. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2032369>
6. Ali K., Azher T., Baqi M., Binnie A., Borgia S. [et al.]. Canadian Treatments for COVID-19 (CATCO); Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada (AMMI) Clinical Research Network and the Canadian Critical Care Trials Group. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2022;194(7):E242-E251. <https://doi.org/10.1503/cmaj.211698>
7. Lee T. C., Murthy S., Del Corpo O., Sénécal J., Butler-Laporte G. [et al.]. Remdesivir for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2022;28(9):1203-1210. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.04.018>
8. Темирбулатов И. И., Крюков А. В., Сычев Д. А. Фармакогенетика противовирусных средств для лечения COVID-19: перспективы для клинической практики. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2021;(1):38-41. [Temirbulatov I. I., Kryukov A. V., Sychev D. A. Pharmacogenetics of antiviral agents for the treatment of COVID-19. *Farmakogenetika i farmakogenomika. – Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2021;(1):38-41. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2021-1-38-41>
9. Franczyk B., Rysz J., Miłośki J., Konecki T., Rysz-Górzyska M., Gluba-Brzózka A. Will the Use of Pharmacogenetics Improve Treatment Efficiency in COVID-19? *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(6):739. <https://doi.org/10.3390/ph15060739>
10. Шишиморов И. Н., Магницкая О. В., Пономарева Ю. В. Генетические предикторы тяжести течения и эффективности фармакотерапии COVID-19. *Фармация и фармакология*. 2021;9(3):174-184. [Shishimorov I. N., Magnitskaya O. V., Ponomareva Yu. V. Genetic predictors of severity and efficacy of COVID-19 pharmacotherapy. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(3):174-184. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-3-174-184>
11. Shiraki K., Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol. Ther.* 2020;209:107512. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107512>
12. Sissoko D., Laouenan C., Folkesson E., M'Lebing A. B., Beavogui A. H. [et al.]. JIKI Study Group. Experimental Treatment with Favipiravir for Ebola Virus Disease (the JIKI Trial): A Historically Controlled, Single-Arm Proof-of-Concept Trial in Guinea. *PLoS Med.* 2016;13(3):e1001967. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001967>
13. Suemori K., Saijo M., Yamanaka A., Himeji D., Kawamura M. [et al.]. A multicenter non-randomized, uncontrolled single arm trial for evaluation of the efficacy and the safety of the treatment with favipiravir for patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2021;15(2):e0009103. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009103>
14. Ivashchenko A. A., Dmitriev K. A., Vostokova N. V., Azarova V. N., Blinow A. A. [et al.]. 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;73(3):531-534. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1176>
15. Cai Q., Yang M., Liu D., Chen J., Shu D. [et al.]. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing)*. 2020;6(10):1192-1198. <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>
16. Chen C., Zhang Y., Huang J., Yin P., Cheng Z. [et al.]. 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;12:683296. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.683296>
17. Madelain V., Nguyen T. H., Olivo A., de Lamballerie X., Guedj J. [et al.]. Ebola Virus Infection: Review of the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Drugs Considered for Testing in Human Efficacy Trials. *Clin. Pharmacokinet.* 2016;55(8):907-923. <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0364-1>
18. Unal M. A., Bitirim C. V., Summak G. Y., Bereketoglu S., Cevher Zeytin I. [et al.]. Ribavirin shows antiviral activity against SARS-CoV-2 and downregulates the activity of TMPRSS2 and the expression of ACE2 in vitro. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2021;99(5):449-460. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2020-0734>
19. Hung I. F., Lung K. C., Tso E. Y., Liu R., Chung T. W. [et al.]. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2020;395(10238):1695-1704. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4)
20. Poulakou G., Barakat M., Israel R. J., Bacci M. R. Virazole Collaborator Group for COVID-19 Respiratory Distress. Ribavirin aerosol in hospitalized adults with respiratory distress and COVID-19: An open-label trial. *Clin. Transl. Sci.* 2023;16(1):165-174. <https://doi.org/10.1111/cts.13436>
21. Rezaee H., Pourkarim F., Pourtaghi-Anvarian S., Entezari-Maleki T., Asvadi-Kermani T., Nouri-Vaskeh M. Drug-drug interactions with candidate medications used for COVID-19 treatment: An overview. *Pharmacol. Res. Perspect.* 2021;9(1):e00705. <https://doi.org/10.1002/prp2.705>
22. Gubareva L. V., Kaiser L., Hayden F. G. Influenza virus neuraminidase inhibitors. *Lancet*. 2000;355:827-835. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)11433-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)11433-8)
23. Ward P., Small I., Smith J., Suter P., Dutkowski R. Oseltamivir (Tamiflu®) and its potential for use in the event of an influenza pandemic. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005;55:i5-i21. <https://doi.org/10.1093/jac/dki018>
24. Offord C. Flu and HIV Drugs Show Efficacy against Coronavirus. The Scientist. 2020. Available at: www.the-scientist.com/news-opinion/flu-and-anti-hiv-drugs-show-efficacy-against-coronavirus-67052. Accessed May 21, 2023.
25. Li H., Wang Y., Xu J., Cao B. Potential antiviral therapeutics for 2019 novel coronavirus. *Zhonghua Jiehe He Huxi Zazhi*. 2020;43:E002-E002. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0002>
26. Rosa S. G. V., Santos W. C. Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. *Rev. Panam. Salud Pública*. 2020;44:e40. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.40>
27. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X. [et al.]. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
28. Aliyu B., Raji Y. E., Chee H. Y., Wong M. Y., Sekawi Z. B. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of oseltamivir (Tamiflu) in the treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *PLoS One*. 2022;17(12):e0277206. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277206>
29. Johnson-Arbor K. Ivermectin: a mini-review. *Clin. Toxicol. (Phila)*. 2022;60(5):571-575. <https://doi.org/10.1080/15563650.2022.2043338>
30. González Canga A., Sahagún Prieto A. M., Díez Liébana M. J., Fernández Martínez N., Sierra Vega M., García Vieitez J. J. The pharmacokinetics and interactions of ivermectin in humans-a mini-review. *AAPS J.* 2008;10(1):42-46. <https://doi.org/10.1208/s12248-007-9000-9>
31. Segura-Aguilar J., Tizabi Y. Ivermectin as a potential therapeutic in COVID-19. *Clin. Pharmacol. Transl. Med.* 2020;4(1):160-161. <https://doi.org/10.14218/CPTM.2020.00030>
32. Caly L., Druce J. D., Catton M. G., Jans D. A., Wagstaff K. M. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral. Res.* 2020;178:104787. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>

33. Rizzo E. Ivermectin, antiviral properties and COVID-19: a possible new mechanism of action. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2020;393(7):1153-1156. <https://doi.org/10.1007/s00210-020-01902-5>
34. Hu G. Y., Liang C. A., Lin P. C., Lin C. Y. Ivermectin's Role in the Prevention of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Pharmacol.* 2023;63(3):288-297. <https://doi.org/10.1002/jcph.2178>
35. Patel A., Desai S., Grainger D., Mehra M. Usefulness of ivermectin in COVID-19 illness. *SSRN*. 2020. Available at: www.isglobal.org/documents/10179/6022921/Patel+et+al.+2020+version+2.pdf. Accessed May 21, 2023.
36. Yan S., Ci X., Chen N. A., Chen C., Li X. [et al.]. Anti-inflammatory effects of ivermectin in mouse model of allergic asthma. *Inflammation Res.* 2011;60:589-596. <https://doi.org/10.1007/s00011-011-0307-8>
37. Portmann-Baracco A., Bryce-Alberti M., Accinelli R. A. Antiviral and Anti-Inflammatory Properties of Ivermectin and Its Potential Use in COVID-19. *Archivos de Bronconeumologia (English Edition)*. 2020;56(12):831. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.06.011>
38. Reis G., Silva E. A. S. M., Silva D. C. M., Thabane L., Milagres A. C. [et al.]. TOGETHER Investigators. Effect of Early Treatment with Ivermectin among Patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2022;386(18):1721-1731. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115869>
39. Tanaka H., Miyagi S., Yoshida Y., Lamb J. S., Chick C. N. [et al.]. Synthesis and Biological Evaluation of Umifenovir Analogues as Anti-SARS-CoV-2 Agents. *Chemistry Select.* 2022;7(30):e202202097. <https://doi.org/10.1002/slct.202202097>
40. Ramachandran R., Bhosale V., Reddy H., Atam V., Fari-di M. [et al.]. Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo controlled trial of Efficacy, Safety and Tolerability of Antiviral drug Umifenovir vs Standard care of therapy in non-severe COVID-19 patients. *Int. J. Infect. Dis.* 2022;115:62-69. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.11.025>
41. Manabe T., Kambayashi D., Akatsu H., Kudo K. Favipiravir for the treatment of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* 2021;21(1):1-13. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06164-x>

Поступила 21.07.2023

Сведения об авторах:

Романова Александра Николаевна, аспирант кафедры фармакологии;
тел.: +79969137657; e-mail: sasha.styles005@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6564-3408>

Абдуллаев Мусалитдин Абсаламович, ассистент кафедры;
тел.: +79880676484; e-mail: abdullaev-musalitdin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7374-2660>

Кантемирова Бэла Исмаиловна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры;
тел.: +79171927591; e-mail: belakantemirova@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3278-2556>

Китиашвили Ираклий Зурабович, доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии;
тел.: +79885900799; e-mail: kitiashvili@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8743-3658>

Коновалова Екатерина Романовна, студентка;
тел.: +79171927591; e-mail: 31012001k@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-6265-2800>