Анализ данных о механизме действия и эффективности препаратов, применяемых для лечения COVID-19

Радаева О.А.,
Костина Ю.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», 430005, г. Саранск, Российская Федерация

Цель обзора – анализ опубликованных данных научных статей о лекарственных средствах, указанных как этиотропные и разрешенные для амбулаторного применения Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции в Российской Федерации.

Материал и методы. Проведен систематический поиск литературы по базам данных MEDLINE, PubMed, Cochrane Library, GHJ, OpenGrey, ICTRP и ClinicalTrials.gov до апреля 2021 г.

Проиндексировано 37 779 статей в базе ScienceDirect (ключевые слова: SARS-CoV-2), из них (prepress) – 2023 г. – 2 статьи, 2022 г. – 69; опубликованных в 2021 г. – 19 642 статей, в 2020 г. – 12 966. Поиск проведен по ключевым словам: Favipiravir – 1622 публикации, Umifenovir – 387 публикаций, что свидетельствует о высоком интересе к проблеме новой коронавирусной инфекции в целом и ее медикаментозной (этиотропной) терапии в частности.

Результаты. В ходе проведенного анализа установлено, что препараты на основе фавипиравира прошли больше клинических испытаний, доказывающих его эффективность в разных группах пациентов с COVID-19. Следует отметить широту географии опубликованных научных исследований, на основании которых можно судить о воспроизводимости результатов. Показано, что препараты данной группы обладают прямым противовирусным эффектом с изученной мишенью действия, т.е., по всей видимости, реализуется принцип этиотропной терапии.

Заключение. Поиск новых лекарственных средств, а также расширение информации о механизмах действия ранее известных молекул – основа разработки схем терапии COVID-19 с максимальной эффективностью и безопасностью.

Вклад авторов. Анализ источников научной литературы и написание статьи – Радаева О.А.; поиск и систематизация источников научной литературы, написание текста – Костина Ю.А.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта.

Для цитирования: Радаева О.А., Костина Ю.А. Анализ данных о механизме действия и эффективности препаратов, применяемых для лечения COVID-19 // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 3. С. 106–117. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-3-106-117>

Статья поступила в редакцию 23.06.2021. Принята в печать 11.06.2021.

Analysis data of mechanism of drugs recommended for the treatment of COVID-19

Radaeva O.A., Kostina Yu.A.

National Research Mordovia State University, 430005, Saransk, Russian Federation

The purpose of this review is to analyze the data of scientific articles on medicines indicated as etiotropic and approved for outpatient use within the framework of temporary methodological recommendations for the prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection in the Russian Federation.

Material and methods. A systematic search of literature was carried out on the databases MEDLINE, PubMed, Cochrane Library, GHJ, OpenGrey, ICTRP and ClinicalTrials.gov until April 2021.

37 779 articles were indexed in the ScienceDirect database (keywords: SARS-CoV-2), of which (pre-press) – 2023 (2), 2022 (69), published in 2021 (19 642 articles), in 2020 (12,966 articles). The search was carried out

Ключевые слова:

SARS-CoV-2, противовирусная терапия, фавипиравир, умифеновир, интерферон альфа-2b

Keywords:

SARS-CoV-2, antiviral therapy, favipiravir, umifenovir, interferon alfa-2b

using the following keywords: Favipiravir – 1622 publications, Umifenovir – 387 publications, which indicates a high interest in the problem of new coronavirus infection in general and its drug (etiotropic) therapy, in particular.

Results. The conducted analysis demonstrates that drugs based on favipiravir have a larger number of studies proving its effectiveness in different clinical groups of patients with COVID-19, while it is important to note the breadth of the geography of published works, which allows us to speak about the reproducibility of the results. Drugs from this group have a direct antiviral effect with the studied target of action (i.e., most likely, the principle of etiotropic therapy is implemented).

Conclusion. The search for new drugs, as well as the expansion of information about the mechanisms of action of previously known molecules, is the basis for the development of COVID-19 therapy regimens with maximum efficiency and safety.

Contribution. Analysis of literary sources and writing of the article – Radaeva O.A.; search for literary sources with systematization, writing the text – Kostina Yu.A.

Funding. The study was not sponsored.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Radaeva O.A., Kostina Yu.A. Analysis data of mechanism of drugs recommended for the treatment of COVID-19. *Infectionnyye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2021; 10 (3): 106–117. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-3-106-117> (in Russian)

Received 23.06.2021. **Accepted** 11.06.2021.

Актуальность информации о степени эффективности и безопасности терапевтических подходов, которые применяют в период пандемии COVID-19, бесспорна. Медицинское сообщество столкнулось с быстрым увеличением числа исследований, в которых проверяют потенциальные терапевтические возможности лекарственных препаратов в отношении SARS-CoV-2. Огромное количество данных, полученных в результате этих работ, должно быть быстро интерпретировано, чтобы врачи получили информацию для принятия оптимальных решений о лечении, а производители могли расширять производство и укреплять цепочки поставок. На фоне новых исследований ряд подходов меняет свою ценность. Публикации, датированные июлем 2021 г., ставят под сомнение эффективность применения плазмы реконвалесцентов с высокой нейтрализующей способностью [1]. Многие производители расширяют спектр применения препаратов, заявляя о наличии прямого противовирусного эффекта, но не описывают их механизм действия в отношении SARS-CoV-2.

В мае 2021 г. Панамериканская организация здравоохранения (Pan American Health Organization) опубликовала обзор «Постоянное обновление терапевтических возможностей COVID-19: краткое изложение фактических данных», включавший сведения о 115 потенциальных лекарственных препаратах, которые применяют или изучают в разных странах мира [2]. Необходимо отметить, что в документе представлен анализ широкого спектра опубликованных научных статей о результатах научных исследований определенных лекарственных препаратов или потенциально эффективных в отношении SARS-CoV-2 молекул. В большинстве случаев отмечена необходимость дальнейших исследований, так как присутствует «неопределенность в потенциальных выгодах и вреде» (например, при использовании умифеновира, Триазавирина). Опубликованы материалы о влиянии применения стероидов при тяжелом течении COVID-19 на снижение смертности: глюкокортикоиды, вероятно, снижают смертность и потребность в инвазивной вентиляции легких [относительный риск (RR) 0,90 (95%

доверительный интервал (ДИ) 0,80–1,02); различие рисков (RD) -1,6% (95% ДИ 3,2–0,3%); RR 0,87 (95% ДИ 0,72–1,05); RD -2,2% (95% ДИ -4,8–0,8%) соответственно] [2]. Также указывается снижение смертности при применении препаратов, блокирующих провоспалительные цитокины или их рецепторы. В частности результаты 13 рандомизированных клинических исследований, оценивающих тоцилизумаб, показывают, что у пациентов с тяжелым или критическим заболеванием препарат, вероятно, снижает смертность и потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [3] без значительного увеличения тяжелых побочных эффектов. Следует отметить, что патогенез COVID-19 условно включает 2 фазы: вирус-опосредованный запуск и иммуноиндуцируемую протекцию и/или повреждение. Идеальной стратегией терапии является воздействие на первую фазу патогенеза COVID-19 – применение противовирусных препаратов с изученным механизмом действия [4]. В период пандемии предложены 69 соединений, которые одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) или находящихся на разных стадиях клинической разработки, нацеленных на предполагаемые белковые интеракторы SARS-CoV-2, часть из них эффективно предотвращала репликацию SARS-CoV-2 *in vitro* [5, 6].

Цель исследования – анализ опубликованных данных научных статей о лекарственных средствах, указанных как этиотропные и разрешенные для амбулаторного применения в рамках Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции в Российской Федерации.

Материал и методы

Проведен систематический поиск опубликованных научных материалов по следующим базам данных: MEDLINE, PubMed, Cochrane Library, WHO – Global Health Library (GHL), OpenGrey, WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) и ClinicalTrials.gov по состоянию на апрель 2021 г.

Использованы следующие стратегии поиска: 2019-nCoV, или 2019nCoV, или COVID-19, или COVID-19 OR (coronavirus или Coronavirus Disease 2019) и (Therapy OR Treatments).

В результате первоначального поиска получено 3454 публикации:

- доклинические и клинические экспериментальные исследования, посвященные оценке клинической эффективности препаратов на основе фавипиравира, умифеновира, интерферона (ИФН) альфа-2b человеческого рекомбинантного, имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты, триазавирина;
- серии описания случаев заболевания и любые наблюдательные исследования, которые сообщают об эффективности данных препаратов при лечении COVID-19;
- исследования, в которых отмечены значительные результаты, такие как клиническое улучшение, скорость выздоровления, продолжительность пребывания, частота выписки и смертность.

Результаты исследований могли быть описаны на любом языке. Из анализа исключены исследования без достижения конечных точек эффективности.

В базе ScienceDirect (SD) проиндексировано 37 779 статей (ключевые слова: SARS-CoV-2), из них (prepress) 2023 г. – 2, 2022 г. – 69, опубликовано в 2021 г. 19 642, в 2020 г. – 12 966. Поиск по ключевым словам: Favipiravir – 1622 публикации, Umifenovir – 387 публикаций. Массив опубликованных статей свидетельствует о высоком интересе к проблеме новой коронавирусной инфекции в целом и к ее медикаментозной (этиотропной) терапии в частности [<https://www.sciencedirect.com/search?q=SARS-CoV-2>, <https://www.sciencedirect.com/search?q=umifenovir>, <https://www.sciencedirect.com/search?q=favipiravir>].

В ходе анализа обобщена информация о механизмах действия следующих препаратов: фавипиравира, умифеновира, ИФН альфа-2 рекомбинантного; или препаратов, о которых представлены исследования с указанием их эффективности в отношении SARS-CoV-2. Проанализированы сведения о влиянии препаратов на ряд контрольных точек: смертность при COVID-19, уровень насыщения крови кислородом ($SpO_2 > 96\%$), лихорадка, маркеры воспаления.

Результаты и обсуждение

В настоящее время наиболее актуальны поиск и разработка препаратов с прямым противовирусным действием, которые бы снижали летальность от COVID-19. Важным аспектом, определяющим эффективность противовирусного препарата, является возможность начала его применения на амбулаторном этапе, так как, учитывая двухфазность иммунопатогенеза COVID-19, блокирование репродукции вируса актуально в первые дни заболевания, до запуска на фоне повышения вирусной нагрузки провоспалительного избыточного цитокинового каскада. Во Временных методических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции в Российской Федерации в качестве этиотропных препаратов, разрешенных к использованию амбулаторно, указаны фавипиравир

(выделен в качестве приоритетного препарата в схеме терапии), умифеновир, ИФН альфа-2 рекомбинантный. Стоит отметить, что фавипиравир рекомендован в качестве этиотропной терапии и для применения в стационаре.

Наибольшее количество данных о результатах исследований противовирусной активности имеется в отношении препаратов группы фавипиравира.

Фавипиравир (T-705; 6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazinecarboxamide) был обнаружен путем фенотипического скрининга против вируса гриппа в исследовательских лабораториях компании Toyama Chemical Co., Ltd [7]. Опубликованы данные об активности различных вариантов трехмерных структур молекулы [8], механизме действия и возможности приема фавипиравира как на амбулаторном, так и на стационарном этапах лечения больных COVID-19. Важно отметить, что в инструкции для препаратов на основе фавипиравира есть четкие краткие данные: «Фавипиравир метаболизируется в клетках до рибозилтрифосфата фавипиравира (РТФ фавипиравира) и избирательно ингибирует РНК-зависимую РНК-полимеразу, участвующую в репликации вируса гриппа. РТФ фавипиравира (1000 мкмоль/л) не показал ингибирующего действия на α ДНК человека, но показал ингибирующее действие в диапазоне от 9,1 до 13,5% на β и в диапазоне от 11,7 до 41,2% на γ ДНК человека».

Установлено, что избирательное ингибирование РНК-зависимой РНК-полимеразы, с одной стороны, обеспечивает безопасность применения препарата даже в высоких дозах (у человека отсутствует данный фермент), а с другой – позволяет предположить высокую эффективность препарата в отношении блокирования репликации SARS-CoV-2, так как синтез РНК SARS-CoV-2 осуществляется именно с участием РНК-зависимой РНК-полимеразы nsp12 (RdRp) и двух ее кофакторов: nsp7 и nsp8 [9].

Комплекс RdRp SARS-CoV-2 по меньшей мере в 10 раз активнее любого другого известного вирусного RdRp. Он обладает как необычно высокой скоростью встраивания нуклеотидов, так и высокой частотой ошибок, позволяющей легко вводить фавипиравир в вирусную РНК, что провоцирует замену азотистых оснований: цитозин на урацил и гуанин на аденин на фоне и без того низкого содержания цитозина в геноме SARS-CoV-2. Комплекс RdRp коронавируса – это ахиллесова пята SARS-CoV-2, который позволяет использовать нуклеозидные аналоги в качестве препаратов для лечения COVID-19. Таким образом, механизм действия фавипиравира реализуется по двум направлениям: через прерывание цепи репликации вируса (что прекращает размножение вируса в организме) и через стимуляцию избирательного летального мутагенеза SARS-CoV-2 (что ускоряет выведение вируса из организма) [10]. Важно подчеркнуть, что данные о механизме действия препарата при COVID-19 расширяются за счет результатов научных работ в разных странах мира, в том числе в России [11].

Необходимо отметить: несмотря на использование современных клеточных линий при изучении молекулярных основ действия противовирусных препаратов, есть ряд аспектов, которые могут определять расхождение показателей эффективности *in vivo* и *in vitro*. Понимание того, какой путь проникновения вируса преобладает в конкретных типах

клеток, имеет первостепенное значение не только для изучения биологии коронавируса, но и для правильной интерпретации результатов эффективности противовирусных препаратов на основе данных клеточных культур.

В настоящее время скрининговые исследования, направленные на отбор кандидатных препаратов для потенциального использования при лечении COVID-19, в качестве клеточных мишеней основаны на использовании линий эпителиальных клеток почек, таких как Vero E6 (африканская зеленая обезьяна) и 293T (клеточная линия из эмбриональных почек человека) [12, 13]. Эти клетки не экспрессируют поверхностную клеточную протеазу TMPRSS2 – значимый компонент проникновения SARS-CoV-2, что может исказить данные об эффективности препаратов, например направленных на ингибирование катепсина [14]. Это частный пример, но он принципиален для понимания значимости анализа результатов исследований препарата в реальной клинической ситуации.

Учитывая первичную регистрацию фавипиравира на территории Японии, особое значение имеют материалы исследований японских ученых. Опубликованные результаты III фазы рандомизированного плацебо-контролируемого исследования позволили заключить, что терапия фавипиравиром обеспечила значимо более быстрое достижение первичных конечных точек лечения: элиминацию вируса, нормализацию температуры тела и уровня насыщения крови кислородом, улучшение состояния легких по данным компьютерной томографии (КТ): отношение рисков 1,593 (95% ДИ 1,024–2,479) [15]. Аналогичные данные представили Y. Doi и соавт. [16].

Необходимо отметить важность выбора контрольных точек исследователями. Наибольшее количество публикаций, посвященных эффективности препаратов на основе фавипиравира, подтверждает связь раннего начала приема лекарственного средства с уменьшением времени элиминации вируса, достижением положительной динамики по данным КТ органов грудной клетки, временем госпитализации [17, 18].

По меньшей мере 18 различных клинических исследований, зарегистрированных в Китайском реестре клинических испытаний (ChiCTR) и на Международной платформе Реестра клинических испытаний (ICTRP B03), подтвердили эффективность использования фавипиравира для лечения COVID-19 [19]. Согласно данным авторов исследований, в настоящее время нет специальных противовирусных препаратов для лечения COVID-19, поэтому использование молекул, разработанных для других вирусных инфекций, является одним из быстрых способов поиска вариантов лекарственных средств этиотропной терапии новой коронавирусной инфекции (перепрофилирование препарата). Установленная эффективность фавипиравира в отношении других РНК-содержащих вирусов, являющихся возбудителями основного числа респираторных вирусных инфекций, и его профиль безопасности, сопоставимый с широко применяемыми противовирусными средствами, позволили выбрать именно фавипиравир для перепрофилирования [19].

В исследовании С. Chen и соавт. сравнивали эффективность и безопасность фавипиравира и Арбидола при лечении пациентов с COVID-19. Контрольная точка – 7-й день терапии (подтверждено, что назначение про-

тивовирусной терапии на ранней стадии – единственный способ предотвратить пиковую вирусную нагрузку, принцип hit hard hit early) [4, 20]. Было сформированы 2 группы численностью по 120 человек: пациенты одной группы получали фавипиравир, другой – Арбидол®. У пациентов с COVID-19 средней степени тяжести частота нормализации клинических параметров (температура тела, С-реактивный белок) к 7-му дню составила 71,43% в группе фавипиравира и 55,86% в группе Арбидола ($p=0,0199$). В группе пациентов с COVID-19 средней степени тяжести с сопутствующими гипертензией и/или сахарным диабетом временной интервал до нормализации температуры тела и облегчения кашля при приеме фавипиравира был значительно короче, чем у пациентов, получавших Арбидол® ($p<0,001$). Не отмечено статистически значимых различий в отношении назначения дополнительной кислородной терапии и инвазивной ИВЛ ($p>0,05$) [21].

Q. Cai и соавт. [17] провели экспериментальное открытое нерандомизированное клиническое исследование для сопоставления эффективности схем терапии COVID-19, включавших фавипиравир или лопинавир/ритонавир (контрольная группа). Критерии включения: продолжительность от начала заболевания до поступления в стационар <7 дней; готовность принимать контрацепцию во время исследования и в течение 7 дней после лечения. Медиана времени вирусного клиренса для пациентов, получавших фавипиравир, составила 4 дня [интерквартильный размах (IQR): 2,5–9], что значительно меньше по сравнению с контрольной группой – 11 дней (IQR: 8–13). В проведенном исследовании время вирусного клиренса было введено в качестве первичной конечной точки для оценки противовирусного эффекта фавипиравира в отношении SARS-CoV-2. Применение фавипиравира позволило достичь значительного улучшения состояния легких по данным КТ грудной клетки. Показатель улучшения состояния легких составил 91,43% в группе фавипиравира, в контрольной группе – 62,22%. Взаимосвязь временного интервала вирусного клиренса со сроками улучшения результатов КТ грудной клетки указывает на то, что показатель времени до элиминации вируса является одним из значимых вариантов клинической конечной точки. Полученные результаты подтвердили, что фавипиравир улучшал прогноз пациентов с COVID-19. Ограничением настоящего исследования было отсутствие анализа связи между титром вируса и клиническим прогнозом. Следует отметить, что продолжительность лечения COVID-19 фавипиравиром была в 2 раза больше, чем при терапии гриппа этим препаратом. Нежелательные явления в экспериментальной группе были редкими, и ни один пациент не нуждался в прекращении лечения фавипиравиром. Эти результаты свидетельствуют о том, что при необходимости продолжительность лечения фавипиравиром может быть увеличена [17].

Одобрение использования фавипиравира для лечения COVID-19 в Российской Федерации было основано на результатах международных и локальных открытых рандомизированных многоцентровых исследований. Анализ результатов лечения COVID-19 у 206 пациентов (104 на фавипиравире и 102 на стандартной терапии) показал более быстрое раз-

решение лихорадки (3 дня против 6), быструю элиминацию вируса (4 дня против 9) и негативность полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией до 87,5% к 10-му дню при применении препарата на основе фавипиравира (Арепливир®). Подтверждены значимые преимущества лечения COVID-19 фавипиравиром по сравнению со стандартной терапией: скорость улучшения клинического статуса (в среднем на 4 дня), срок выздоровления и доля выздоровевших к 10-му дню терапии (отсутствие клинических признаков заболевания в основной и контрольной группах отмечено у 44 и 10% пациентов соответственно), частота достижения элиминации вируса на 10-й день терапии – 98 и 80% в основной и в контрольной группах соответственно ($p=0,00003$).

Использование фавипиравира сопровождалось значимым улучшением состояния легких по данным КТ, улучшением лабораторных показателей и нормализацией уровня сатурации с благоприятным профилем безопасности. В основной группе не зарегистрировано отягощения течения заболевания, серьезных нежелательных явлений, связанных с приемом фавипиравира [22].

Важно отметить, что Арепливир® – единственный российский препарат на основе фавипиравира, результаты исследований которого валидированы и опубликованы в международном реестре клинических исследований ClinicalTrials.gov [исследования № FAV052020 «Открытое рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Арепливир, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ООО «Промомед Рус», Россия) у пациентов, госпитализированных с COVID-19»].

Ретроспективное обсервационное исследование, проведенное в Таиланде [23], проспективное рандомизированное открытое исследование в Японии [16], открытое рандомизированное многоцентровое исследование в Индии по оценке эффективности фавипиравира у пациентов с COVID-19 [24] подтвердили обоснованность включения препаратов на основе фавипиравира в схемы лечения новой коронавирусной инфекции любой степени тяжести. Фавипиравир имеет установленный и хорошо охарактеризованный профиль безопасности, по данным исследований, проведенных с участием более 4000 пациентов [20].

В рекомендациях по лечению COVID-19 в Японии, России, Саудовской Аравии, Таиланде, Кении и ряде штатов Индии рекомендовано пероральное использование фавипиравира.

На основании многочисленных клинических исследований активности фавипиравира в отношении вируса гриппа, в которых не выделено ни одного резистентного к фавипиравиру измененного варианта вируса [7, 25], можно выдвинуть гипотезу о сохранении эффективности этого препарата в отношении новых вариантов SARS-CoV-2.

Необходимы новые данные об эффективности фавипиравира для профилактики COVID-19. Возможно, часть инфицированных пациентов при профилактическом (до клинических проявлений) применении препарата в силу блокировки размножения вируса не попадает в число анализируемых клинических случаев.

Во Временных методических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной

инфекции в Российской Федерации дан список этиотропных препаратов, применяемых на амбулаторном этапе лечения COVID-19, в который включен умифеновир (этил-6-бром-4-[(диметиламино)метил]-5-гидрокси-1-метил-2-[(фенилтио)метил]-индол-3-карбоксилат гидрохлорид моногидрат), представляющий собой небольшое производное индола (в анализируемых далее исследованиях препарат часто указан под коммерческим названием Арбидол®).

Научный поиск статей, описывающих механизм действия умифеновира в отношении SARS-CoV-2, выявил ряд публикаций, в которых выдвинуто несколько гипотез. В исследованиях N. Vankadari на основе молекулярно-динамического и структурно-ориентированного анализа связывания лекарственных средств, который был проведен для скрининга сайтов связывания Арбидола со спайковым гликопротеином SARS-CoV-2 с помощью 2 независимых серверов HADDOCK2.2 (<https://haddock.science.uu.nl/>) и SwissDock (<http://swissdock.ch/docking>) с использованием тримера спайкового гликопротеина (PDB: 6VSB), установлено, что Арбидол® может блокировать или препятствовать тримеризации SARS-CoV-2 S-гликопротеина [26]. Ранее были опубликованы результаты исследования механизма противовирусного действия умифеновира, в которых он позиционирован как противовирусный препарат широкого действия за счет способности блокировать в первую очередь слияние оболочки вируса с мембраной клетки-мишени (опубликованные данные не содержали информации в отношении SARS-CoV-2).

Проведение флуоресцентной спектроскопии выявило, что Арбидол® имел сродство к клеточной мембране, более выраженное при закислении среды при pH, оптимальном для ряда оболочечных вирусов, например вируса гриппа и гепатита В [27–29]. Взаимодействие молекулы действующего вещества Арбидола с фосфолипидами может нарушить «текучесть мембраны», делая липидный бислой менее склонным к слиянию с вирионом. Ингибирование слияния мембран и проникновения вируса в клетку-мишень происходило в диапазоне 10 мкМ, что согласуется со сродством Арбидола к мембранам и диапазоном концентраций, достигнутым у здоровых добровольцев [30].

Исследования противовирусной активности *in vitro* в отношении SARS-CoV-2 показали, что действующее вещество Арбидола в концентрации 10–30 мкМ может значительно снижать цитопатическое воздействие вируса на клетки-мишени по сравнению с контролем [31, 32].

Результаты клинических исследований эффективности Арбидола противоречивы. Описаны клинические исходы у пациентов, получавших противовирусную, антибактериальную, противогрибковую терапию, глюкокортикоиды и Арбидол®. Все пациенты в этом исследовании были отобраны с 16 по 29 января 2020 г. в больнице Уханя, Китай. У 69 пациентов COVID-19 подтвержден с помощью ПЦР-тестов. По состоянию на 4 февраля 2020 г. 18 (26,9%) из 67 пациентов были выписаны, 5 пациентов умерли (летальность 7,5%). Из материалов исследования следует вывод о том, что лечение Арбидолом приводило к ускорению элиминации вируса и снижению показателя летальности [33]. В других исследованиях установлено, что Арбидол® по результатам

динамики КТ грудной клетки на 7-й день и скорости клинического выздоровления у пациентов с COVID-19 не превосходил традиционную поддерживающую терапию [34–37].

По данным D. Huang и соавт., применение Арбидола значительно не сокращало время до элиминации вируса и не снижало риск прогрессирования заболевания [38]. L. Deng и соавт. установили, что Арбидол® в сочетании с лопинавиром/ритонавиром имел очевидный более благоприятный клинический ответ по сравнению с применением только лопинавира/ритонавира. Выдвинуто предположение о возможности потенцирования клинического эффекта Арбидола при его использовании в комбинации с другими противовирусными препаратами [39].

Суммируя данные приведенных исследований, можно констатировать, что Арбидол® был безопасен, а в некоторых случаях его применение обусловило более высокую частоту отрицательного результата ПЦР на 14-й день у взрослых пациентов с лабораторно подтвержденной инфекцией COVID-19, но не на 7-е сутки.

При изучении эффективности Арбидола в отношении вариантов вируса гриппа отмечена резистентность некоторых штаммов серотипа В [40]. I. Leneva и соавт. выделили 7 мутантных штаммов вируса гриппа А/Н7/Н7, которые были резистентны к дозам Арбидола >38 мкМ [41]. Это подчеркивает актуальность анализа эффективности Арбидола в отношении различных вариантов SARS-CoV-2.

С учетом высокого риска развития гиперактивации иммунной системы при COVID-19 отдельного изучения требует ИФН-индуцирующая активность Арбидола, его стимулирующее действие на фагоцитарную функцию макрофагов и повышение числа естественных киллеров (NK-клеток). Во временных методических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» в качестве препаратов этиотропной терапии также указан ИФН альфа-2b человеческого рекомбинантного для интраназального применения.

ИФН I типа (ИФН- α , β) – это цитокины, вырабатываемые клетками организма человека в ответ на вирусные патогены. Препараты на основе ИФН альфа-2b человеческого рекомбинантного компенсируют замедленный синтез естественного ИФН, что характерно для пациентов с COVID-19 в начале инфекционного процесса. ИФН I типа входят в число первых цитокинов, вырабатываемых в ответ на вирусную инфекцию. Они распознаются рецептором IFN α R, присутствующим на плазматической мембране большинства типов клеток. Фиксация ИФН на IFN α R индуцирует фосфорилирование транскрипционных факторов, таких как STAT1, и запускает внутриклеточный каскад реакций, которые достигают ядра и активируют гены, стимулированные ИФН (ISG), что препятствует репликации вируса.

Необходимо отметить, что SARS-CoV-2 может «ускользнуть» от механизмов врожденного иммунитета, в частности как блокировать синтез ИФН на ранних стадиях инфекции, так и изменять внутриклеточный эффект ИФН в ограничении репликации и распространении вируса [42]. Однако белки Orf3b SARS-CoV-2 «усечены» и, возможно, утратили свои антиинтерфероновые функции [42], что может объяснять, почему SARS-CoV-2 проявляет *in vitro* значительную чувстви-

тельность к ИФН I типа [43]. Хотя репликация SARS-CoV-2 не полностью подавляется ИФН, титры вируса снижаются на несколько порядков, т.е. SARS-CoV2 существенно более чувствителен к ИФН I типа.

Системное использование (парентеральное введение) препарата на основе ИФН I типа не доказало эффективность с высоким уровнем достоверности в отношении снижения смертности пациентов с COVID-19. Возможно, это обусловлено тем, что у пациентов с COVID-19, включенных в исследование, не учитывали стадию заболевания [44]. Возможно изменение роли ИФН в патогенезе COVID-19 с протективной на потенциальную провоспалительную. Данная гипотеза находит подтверждение в ряде публикаций, в том числе в аналитических обзорах [45].

В рандомизированном контролируемом клиническом исследовании с участием 42 пациентов, которые получали подкожно ИФН бета-1a совместно с гидроксихлорохином/лопинавиром/ритонавиром или атазанавиром/ритонавиром, выявлено увеличение частоты выписки больных из стационара на 14-й день и снижение летальности на 28-й день.

Промежуточные результаты исследований, проведенных под эгидой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), не выявили различий в уровне летальности между группами пациентов, получавших ИФН бета-1a и стандартную медицинскую помощь (1,16; 95% ДИ 0,96–1,39; $p=0,11$) [46]. Установлено, что пациенты с тяжелым течением COVID-19 имели устойчивый ответ ИФН I типа, в отличие от отсроченного, возможно подавленного, ответа ИФН на ранней стадии инфекции SARS-CoV-2 [44], что подтверждает значимость топического введения препаратов на основе ИФН альфа-2b (интраназального).

В исследованиях K.L. Shen и соавт. показано, что применение ИФН альфа-2b в форме спрея снижало уровень инфицирования SARS-CoV-2 [47]. Таким образом, ИФН- α может быть использован в качестве профилактического средства против инфекции SARS-CoV-2, что подтверждается данными, полученными *in vitro* [43]. В то же время имеются данные, что репликация MERS-CoV [48] и SARS-CoV [49, 50] не зависела от введения ИФН.

В ретроспективной когорте из 77 взрослых пациентов с легким течением COVID-19 использовали интраназально ИФН альфа-2b, что приводило к более короткому времени клиренса вируса из верхних дыхательных путей и уменьшению системного воспаления [51]. Однако данное исследование имело ряд недостатков: не включало контрольную группу; в нем участвовали только пациенты с легким течением COVID-19 с медианой времени от начала симптомов до начала лечения 11 дней (диапазон 5–22); пациенты в группе, получавшей ИФН- α , были значительно моложе и имели меньше сопутствующих заболеваний; пациентами, получавшими только ИФН альфа-2b, были исключительно женщины; схемы лечения были довольно разнородными. Учитывая механизм действия, отсутствие побочных эффектов при применении ИФН альфа-2b интраназально, разрешение применения у беременных, обоснованно его использование как профилактического средства, используемого среди контактных лиц и при подозрении на COVID-19. В исследовании по профилактическому применению интра-

назальной формы ИФН альфа-2b среди 2944 медицинских работников в течение 28 дней было показано, что интраназальные капли рекомбинантного ИФН-α могут предотвратить возникновение COVID-19 [52]. При этом важно, что возможны комбинации интраназального ИФН альфа-2b для блокирования репродукции вируса во входных воротах с применением системных противовирусных препаратов, что может дать лучший результат. Именно интраназальное введение препарата на основе ИФН альфа-2b исключает проявление системных побочных эффектов ИФН.

Учитывая масштабы пандемии COVID-19, продолжается поиск лекарственных препаратов, способных напрямую или опосредованно блокировать размножение SARS-CoV-2. Опубликованы данные о потенциальной возможности включения препарата на основе имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты (Ингавирин®) в схемы терапии COVID-19 [53]. Сравнивали 2 группы пациентов с COVID-19 по 40 человек в каждой: 1-я группа принимала препараты в рамках стандартной терапии (лекарственные средства не уточнены), 2-я группа получала стандартную терапию + Ингавирин®.

Информация о механизме действия имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты в отношении SARS-CoV-2 ограничена, но имеются публикации о его действии в отношении другого вируса. Экспериментально установлено, что Ингавирин® не является интерфероногеном, но повышает синтез интерфероновых рецепторов IFNαR и способствует усилению чувствительности клеток к сигналам ИФН, которые подавляются вирусом гриппа [54].

Известно, что эффект ИФН I типа является протективным только при определенных фазах COVID-19 [44]. В работе Т. Ашахер и соавт. [54] указано, что имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты в эксперименте способен стимулировать продукцию противовирусных эффекторных белков PKR и MxA в зараженных клетках. При исследовании индукции генов (количественная ПЦР) ИФН и провоспалительных цитокинов в клетках после их обработки имидазолилэтанамидом пентандиовой кислоты не выявлено достоверного увеличения количества копий мРНК провоспалительных цитокинов: интерлейкинов 6, 1β и фактора некроза опухоли (без указания на снижение данных цитокинов) [54].

Ранее полученные данные об эффективности Ингавирина в отношении вируса гриппа стали основой для интерпретации его механизма действия в отношении SARS-CoV-2. С учетом этих результатов было проведено проспективное обсервационное исследование эффективности имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты в отношении SARS-CoV-2 [53]. Применение схемы «стандартная терапия + Ингавирин®» сокращало период достижения клинического улучшения у пациентов с верифицированным COVID-19 среднетяжелого течения. Нормализация температуры тела, частоты дыхательных движений и SpO_2 у пациентов, принимавших Ингавирин® дополнительно к стандартной терапии, наступала в среднем на 2,6 дня (62 ч) раньше, чем у пациентов, получавших стандартную терапию [53]. Однако сравнения Ингавирина с препаратами, оказывающими противовирусное действие и включенными во временные методические рекомендации, не приведено. Все включенные в исследование пациенты до госпитализации не получали

противовирусную терапию. Ограниченное количество пациентов, включенных в исследование, не позволило проанализировать ряд важных показателей: долю пациентов с отрицательным результатом тестов на SARS-CoV-2, длительность госпитализации, среднее время до достижения частоты дыхательных движений ≤ 22 /мин, среднее время до достижения пациентом температуры тела $\leq 37,5$ °C и др.

Таким образом, на настоящий момент нет данных, отвечающих принципам доказательной медицины, позволяющих говорить об обоснованности применения рассматриваемого препарата при терапии новой коронавирусной инфекции.

В некоторых регионах РФ при лечении COVID-19 применяется препарат на основе риамилвира (Триазавирин®) [55]. Имеются публикации о применении данного препарата в эксперименте на лабораторных животных, инфицированных SARS-CoV-2 [56]. В российской базе данных опубликованы результаты открытого ретроспективного сравнительного исследования, сопоставляющего результаты применения риамилвира и схемы умифеновир + рибавирин. В исследование включены 69 пациентов с COVID-19, из них 34 получали риамилвир, 35 – умифеновир + рибавирин. Авторы показали, что назначение риамилвира до 72 ч от момента появления клинических симптомов заболевания для лечения пациентов только молодого возраста с SARS-CoV-2-инфекцией средней степени тяжести по сравнению с комбинацией умифеновира и рибавирина статистически значимо повышало вероятность клинического улучшения к 14-му дню госпитализации [57]. Тем не менее проведенный анализ доступных российских или международных публикаций выявил отсутствие клинических данных, соответствующих международным стандартам, которые доказывают эффективность применения риамилвира в рассматриваемой возрастной группе пациентов. Например, согласно рандомизированному исследованию, проведенному в Китае, в группе применения Триазавирина при сравнении с группой стандартной терапии не выявлено статистически значимых отличий в аспекте улучшения клинических исходов у пациентов с COVID-19, что, по мнению авторов, возможно, связано с ограничением количества исследований и требует дальнейшего изучения [58].

Известно, что как иммуносупрессия, так и иммуномодуляция могут служить компонентом фармакотерапии COVID-19 при их применении с учетом стадии и тяжести течения болезни. При назначении лекарственных средств при COVID-19 необходимо принимать во внимание данные о механизмах действия рекомендуемых препаратов, учитывать степень изученности и верифицированности их эффектов. Требуется оценивать результаты клинических испытаний, проведенных исследовательскими группами разных стран, чтобы свести к минимуму возможность побочных эффектов и осложнений при применении противовирусных и иммуномодулирующих лекарственных средств. Анализ опубликованных данных позволяет оценить уровень изученности ряда препаратов, используемых при лечении больных COVID-19, а также подтверждает необходимость разработки дизайна новых контролируемых исследований с учетом опубликованных материалов.

Установлено, что препараты на основе фавипиравира прошли больше клинических испытаний, доказывающих его

АРЕПЛИВИР[®] (ФАВИПИРАВИР)

Уже в **1-й день** приема:

- Блокирует размножение вируса в организме¹
- Запускает процессы самоуничтожения вирусных частиц¹

Эффективность терапии **АРЕПЛИВИРом**²:

УСКОРЕННАЯ ЭЛИМИНАЦИЯ ВИРУСА (по данным ПЦР) у 98% пациентов

ПЕРЕВОД НА АМБУЛАТОРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ИЛИ ПОЛНОЕ ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ у 90% пациентов

УЛУЧШЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ЛЕГКИХ ПО ДАННЫМ КТ У АБСОЛЮТНОГО БОЛЬШИНСТВА ПАЦИЕНТОВ

АРЕПЛИВИР обладает благоприятным профилем безопасности²

Краткая инструкция по применению АРЕПЛИВИР[®]. Международное непатентованное или группировочное название: Фавипиравир. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: фавипиравир 200 мг. **Показания к применению:** Лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). **Способ применения и дозы:** Внутрь, за 30 мин до еды. Для пациентов с массой тела <75 кг по 1600 мг (8 таблеток) 2 раза в 1-й день терапии, далее по 600 мг (3 таблетки) 2 раза в день; для пациентов с массой тела ≥75 кг по 1800 мг (9 таблеток) 2 раза в 1-й день терапии, далее по 800 мг (4 таблетки) 2 раза в день. Общая продолжительность курса лечения составляет 10 дней или до подтверждения элиминации вируса, если наступит ранее (два последовательных отрицательных результата ПЦР-исследования, полученных с интервалом не менее 24 часов). **Фармакодинамика:** Фавипиравир ингибирует вирус SARS-CoV-2, вызывающий новую коронавирусную инфекцию (COVID-19). EC50 в клетках Vero E6 составляет 61,88 нмоль, что соответствует 9,72 мкг/мл. **Механизм действия:** Фавипиравир метаболизируется в клетках до рибозилтрифосфата фавипиравира (РТФ фавипиравира) и избирательно ингибирует РНК-зависимую РНК полимеразу, участвующую в репликации вируса. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к фавипиравиру или любому компоненту препарата АРЕПЛИВИР. Печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд-Пью). Почечная недостаточность тяжелой и терминальной степени тяжести (СКФ <30 мл/мин). Беременность или планирование беременности. Период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет. Побочные действия*: гиперурикемия, гипертриглицеридемия, диарея, повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), нейтропения, лейкопения. Применение при беременности и в период грудного вскармливания*: Препарат АРЕПЛИВИР противопоказан беременным, а также мужчинам и женщинам во время планирования беременности. При назначении препарата АРЕПЛИВИР женщинам, способным к деторождению (в том числе в постменопаузе менее 2-х лет), необходимо подтвердить отрицательный результат теста на беременность до начала лечения. Повторный тест на беременность необходимо провести после окончания приема препарата. Необходимо использовать эффективные методы контрацепции (презерватив со спермицидом) во время приема препарата и после его окончания: в течение 1 месяца женщинам и в течение 3 месяцев мужчинам. При назначении препарата АРЕПЛИВИР кормящим женщинам необходимо прекратить грудное вскармливание на время приема препарата и в течение 7 дней после его окончания, так как основной метаболит фавипиравира попадает в грудное молоко. Условия хранения: При температуре не выше 25 °С во вторичной упаковке. Срок годности: 2 года. Регистрационный номер: ЛП-006288 от 17.09.2020. Условия отпуска: по рецепту. **Производитель:** АО «Биохимик», Россия, г. Саранск, ул. Васенко, 15А. Тел.: (8342) 38-03-68.

*Для получения более подробной информации следует обратиться к инструкции по медицинскому применению препарата.

¹ Kimi Yasu Shiraki, et al. Pharmacology & Therapeutics 209 (2020) 107512, <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107512>

² Клинико-статистический отчет о результатах клинического исследования: «Открытое рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата АРЕПЛИВИР, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) у пациентов, госпитализированных с COVID-19», август 2020

ПРЕПАРАТ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ COVID-19

Своевременное начало направленной противовирусной терапии АРЕПЛИВИРом у широкого круга пациентов с COVID-19 клинически и фармакоэкономически целесообразно для глобальной защиты населения в условиях пандемии.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения

ООО «ПРОМОМЕД ДМ» 129090, Россия, Москва, Проспект Мира, д.13, стр. 1
Тел.: +7 (495) 640-25-28
e-mail: reception@promo-med.ru
www.promo-med.ru

Информационный материал № AP-02-08/2020

эффективность в разных группах пациентов с COVID-19. Следует отметить широту географии опубликованных научных исследований, на основании которых можно судить о воспроизводимости результатов. Показано, что препараты данной группы обладают прямым противовирусным эффектом с изученной мишенью действия, т.е., по всей видимости, реализуется принцип этиотропной терапии.

По мнению экспертов, исходя из направленного действия фавипиравира в отношении ингибирования репликации РНК-вирусов и опубликованных материалов об опыте его применения, препараты на основе фавипиравира можно рассматривать как лекарственные средства потенциальной молекулярно-таргетной терапии с широким спектром противовирусной активности. Результаты международных и российских исследований, в частности открытого рандомизированного многоцентрового сравнительного исследования эффективности и безопасности препарата Арепливир® (фавипиравир) у пациентов с COVID-19 (№ FAV052020), показали, что эффективность применения фавипиравира превосходит стандартную терапию по достижению клинических (скорость и частота

улучшения клинического статуса по шкале В03) и суррогатных (элиминация вируса, улучшение самочувствия, скорость выздоровления, потребность в применении ИВЛ или неинвазивной ИВЛ) конечных точек. Показана эффективность этого препарата у пациентов вне зависимости от возраста и наличия коморбидных состояний, являющихся факторами риска развития тяжелого течения COVID-19. Установлено, что терапия препаратами на основе фавипиравира имеет благоприятный профиль безопасности [58].

Следует отметить, что можно использовать фавипиравир в комбинации с другими лекарственными средствами, внесенными во временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в Российской Федерации. Важно реализовать принцип раннего назначения препарата для максимальной эффективности [59] и даже при отсутствии результатов теста ПЦР. Поиск новых лекарственных средств, а также расширение информации о механизмах действия ранее известных молекул – основа разработки схем терапии COVID-19 с максимальной эффективностью и безопасностью.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Радаева Ольга Александровна (Olga A. Radaeva)* – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск, Российская Федерация

E-mail: radaevamed@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1383-2474>

Костина Юлия Александровна (Yulia A. Kostina) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск, Российская Федерация

E-mail: bazunova.2013@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7825-7856>

ЛИТЕРАТУРА

1. Sweeney D.A., Benson C.A., Kalil A.C. Convalescent plasma and coronavirus disease 2019: Time for reassessment // *Crit. Care Med.* 2021. Vol. 49, N. 7. P. 1182–1186 DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005068>
2. Ongoing living update of COVID-19 therapeutic options: summary of evidence. Rapid Review, 27 May 2021. Pan American Health Organization, 2021. 241 p. Available at: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52719/PAHOIMSEIHCOVID-1921018_eng.pdf?sequence=45&isAllowed=y
3. Rutgers A., Westerweel P.E., van der Holt B. et al. Timely administration of tocilizumab improves survival of hospitalized COVID-19 patients // *SSRN Journal* [Internet]. 2021. Available from: <https://www.ssrn.com/abstract=3834311> (cited 2021/07/12)
4. Joshi S., Parkar J., Ansari A. et al. Role of Favipiravir in the treatment of COVID-19 // *Int. J. Infect. Dis.* 2021. Vol. 102. P. 501–508. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.069>
5. V'kovski P., Kratzel A., Steiner S., Stalder H., Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2 // *Nat. Rev. Microbiol.* 2021. Vol. 19, N 3. P. 155–170. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>
6. Murgolo N., Therien A.G., Howell B. et al. SARS-CoV-2 tropism, entry, replication, and propagation: Considerations for drug discovery and development // *PLoS Pathog.* 2021. Vol. 17, N 2. P. e1009225. Available at: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1009225> <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009225>
7. Furuta Y., Komeno T., Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase // *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* 2017. Vol. 93, N 7. P. 449–463. DOI: <https://doi.org/10.2183/pjab.93.027>
8. Anil K.S., Bhaskar B.L. Preliminary investigation of drug impurities associated with the anti-influenza drug Favipiravir – an insilico approach // *Comput. Theor. Chem.* 2021. Vol. 1204. P. 113375–113388. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2021.113375>
9. Gao Y., Yan L., Huang Y. et al. Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus // *Science*. 2020. Vol. 368, N 6492. P. 779–782. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abb7498>
10. Shannon A., Selisko B., Le N., Huchting J. et al. Favipiravir strikes the SARS-CoV-2 at its Achilles heel, the RNA polymerase // *bioRxiv* [Preprint]. 2020. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.15.098731v1> DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.05.15.098731>
11. Балыкова Л.А., Говоров А.В., Васильев А.О. и др. Особенности коронавирусной инфекции COVID-19 и возможности раннего начала этиотропной терапии. Результаты клинического применения фавипиравира // *Инфекционные болезни*. 2020. Т. 18, № 3. С. 30–40. DOI: <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-3-30-40>
12. Heiser K., McLean P.F., Davis C.T. et al. Identification of potential treatments for COVID-19 through artificial intelligence-enabled phenomic analysis of human cells infected with SARS-CoV-2 // *bioRxiv*. 2020. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.21.054387v1.full.pdf> DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.04.21.054387>

* Автор для корреспонденции.

13. Mirabelli C., Wotring J.W., Zhang C.J. et al. Morphological Cell Profiling of SARS-CoV-2 Infection Identifies Drug Repurposing Candidates for COVID-19 // *bioRxiv*. 2020. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.27.117184v4> DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.05.27.117184>
14. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Pohlmann S.A. Multibasic cleavage site in the spike protein of SARS-CoV-2 is essential for infection of human lung cells // *Mol. Cell*. 2020. Vol. 78, N 4. P. 779–784. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.04.022>
15. Anti-influenza drug Avigan® Tablet meets primary endpoint in PHASE III clinical trial in Japan for COVID-19 patients. 2020. <https://www.fujifilm.com/jp/en/news/hq/5451>
16. Doi Y., Hibino M., Hase R. et al. A Prospective, randomized, open-label trial of early versus late Favipiravir therapy in hospitalized patients with COVID-19 // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2020. Vol. 64, N 12. P. e01897-20. Available at: https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.01897-20?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20PubMed DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.01897-20>
17. Cai Q., Yang M., Liu D. et al. Experimental treatment with Favipiravir for COVID-19: an open-label control study // *Engineering (Beijing)*. 2020. Vol. 6, N 10. P. 1192–1198. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>
18. Kocayigit H., Özmen Süner K., Tomak Y. et al. Observational study of the effects of Favipiravir vs Lopinavir/Ritonavir on clinical outcomes in critically ill patients with COVID-19 // *J. Clin. Pharm. Ther.* 2021. Vol. 46, N 2. P. 454–459. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpt.13305>
19. Ghasemnejad-Berenji M., Pashapour S. Favipiravir and COVID-19: A simplified summary // *Drug Res. (Stuttg)*. 2021. Vol. 71, N 3. P. 166–170. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1296-7935>
20. Goyal A., Cardozo-Ojeda E.F., Schiffer J.T. Potency and timing of antiviral therapy as determinants of duration of SARS-CoV-2 shedding and intensity of inflammatory response // *Sci Adv.* 2020. Vol. 6, N 47. P. eabc7112. Available at: <https://advances.sciencemag.org/content/6/47/eabc7112> DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc7112>
21. Chen C., Huang J., Cheng Z., Wu J. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: A randomized clinical trial // *medRxiv* 2020. Available at: https://www.researchgate.net/publication/340071952_Favipiravir_versus_Arbidol_for_COVID-19_A_Randomized_Clinical_Trial
22. Балыкова Л.А., Грановская М.В., Заславская К.Я. и др. Новые возможности направленной противовирусной терапии COVID-19: результаты многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата Арепливир // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2020, № 3. С. 16–24. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-16-29>
23. Rattanaumpawan P., Jirajariyavej S., Lerdlamyong K., Palavutitotai N., Saiyarin J. Real-world experience with Favipiravir for treatment of COVID-19 in Thailand: results from a multicenter observational study. *medRxiv*. 2020. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.24.20133249v3.full.pdf> DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.06.24.20133249>
24. Clinical trial registry-India. https://nam03.safelinks.protection.outlook.com/?url=http%3A%2F%2Fwww.ctri.nic.in%2FClinicaltrials%2Fpdf_&data=04%7C01%7CZ.french%40elsevier.com%7Cb03f57a6430f4d-4c99ce08d8936b3608%7C9274ee3f94254109a27f9fb15c10675d%7C0%7C0%7C637421435975715693%7CUnknown%7CTWfpbGZsb3d8eyJWJoiMC4wLjAwMDAiLCQlQioiV2luMzliLCJBTiI6Ik1haWwiLCJXVCI6Mn0%3D%7C1000&data=IDUTAKPeWfQJtcEzJDoHvEvdH1HdgeVQlDdBbeSMDz4%3D&reserved=0 generate .php?trialid=43504&EncHid=&modid=&cmid=%27.%2743504det%27/2020 (accessed on 22 August 2021).
25. Arias A., Thorne L., Goodfellow I. Favipiravir elicits antiviral mutagenesis during virus replication in vivo. *eLife*. 2014. Vol. 3. P. e03679. Available at: <https://elifesciences.org/articles/03679> DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.03679>
26. Vankadari N. Arbidol: a potential antiviral drug for the treatment of SARS-CoV-2 by blocking trimerization of the spike glycoprotein // *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2020. Vol. 56, N 2. P. 105998. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105998>
27. Haid S., Pietschmann T., Pécheur E.I. Low pH-dependent hepatitis C virus membrane fusion depends on E2 integrity, target lipid composition, and density of virus particles // *J. Biol. Chem.* 2009. Vol. 284. P. 17657–17667.
28. Pécheur E.I., Lavillette D., Alcaras F. et al. Biochemical mechanism of hepatitis C virus inhibition by the broad-spectrum antiviral arbidol // *Biochemistry*. 2007. Vol. 46. P. 6050–6059.
29. Teissier E., Penin F., Pécheur E.I. Targeting cell entry of enveloped viruses as an antiviral strategy // *Molecules*. 2010. Vol. 16. P. 221–250.
30. Sun Y., He X., Qiu F. et al. Pharmacokinetics of single and multiple oral doses of arbidol in healthy Chinese volunteers // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 51. P. 423–432.
31. Хамитов Р.А., Логинова С.Я., Шукина В.Н. и др. Противовирусная активность Арбидола и его производных в отношении возбудителя тяжелого острого респираторного синдрома в культурах клеток // *Вопросы вирусологии*. 2008. Т. 53, № 4. С. 9–13.
32. Ленева И.А., Пшеничная Н.Ю., Булгакова В.А. Умифеновир и коронавирусные инфекции: обзор результатов исследований и опыта применения в клинической практике // *Терапевтический архив*. 2020. Т. 92, № 11. С. 91–97. DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.11.000713>
33. Wang Z., Yang B., Li Q., Wen L., Zhang R. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China // *Clin. Infect. Dis.* 2020. Vol. 71, N 15. P. 769–777. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa272>
34. Alavi Darazam I., Shokouhi S., Mardani M. et al. Umifenovir in hospitalized moderate to severe COVID-19 patients: a randomized clinical trial // *Int. Immunopharmacol.* 2021. Vol. 99. P. 107969. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107969>
35. Lian N., Xie H., Lin S. et al. Umifenovir treatment is not associated with improved outcomes in patients with coronavirus disease 2019: a retrospective study // *Clin. Microbiol. Infect.* 2020. Vol. 59, N 5. P. 378–385. DOI: <https://doi.org/10.5414/CP203861>
36. Lan X., Shao C., Zeng X., Wu Z., Xu Y. Lopinavir-ritonavir alone or combined with arbidol in the treatment of 73 hospitalized patients with COVID-19: A pilot retrospective study // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2021. Vol. 59, N 5. P. 378–385. DOI: <https://doi.org/10.5414/CP203861>
37. Li Y., Xie Z., Lin W. et al. An exploratory randomized controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI) // *medRxiv*. 2020. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.19.20038984v2>
38. Huang D., Yu H., Wang T. et al. Efficacy and safety of umifenovir for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis // *J. Med. Virol.* 2021. Vol. 93, N 1. P. 481–490. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.26256>
39. Deng L., Li C., Zeng Q. et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against corona virus disease 2019: a retrospective cohort study // *J. Infect.* 2020. N 6. P. 43–50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.002>
40. Бурцева Е.И., Шевченко Е.С., Ленева И.А., Меркулова Л.Н., Оскерко Т.А., Шляпникова О.В. и др. Чувствительность к ремантадину и арбидолу вирусов гриппа, вызвавших эпидемические подъемы заболеваемости в России в сезоне 2004-2005 гг. // *Вопросы вирусологии*. 2007. № 52. С. 24–29.
41. Leneva I.A., Russell R.J., Boriskin Y.S., Hay A.J. Characteristics of arbidol-resistant mutants of influenza virus: implications for the mechanism of anti-influenza action of arbidol // *Antiviral. Res.* 2009. Vol. 81. P. 132–140.
42. Calabrese L.H., Lenfant T., Calabrese C. Interferon therapy for COVID-19 and emerging infections: prospects and concerns // *Cleve Clin. J. Med.* 2020. N 4. DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc066>
43. Lokugamage K.G., Schindewolf C., Menachery V.D. SARS-CoV-2 sensitive to type I interferon pretreatment // *BioRxiv*. 2020. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.07.982264v4> DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.07.982264>
44. Lee J.S., Shin E.-C. The type I interferon response in COVID-19: implications for treatment // *Nat. Rev. Immunol.* 2020. Vol. 20, N 10. P. 585–586. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00429-3>
45. Мелехина Е.В., Николаева С.В., Усенко Д.В. и др. К вопросу о применении интерферонов I типа для лечения COVID-19 // *COVID19-PRE-PRINTS.MICROBE.RU*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.21055/preprints-3111812>
46. Davoudi-Monfared E., Rahmani H., Khalili H. et al. A randomized clinical trial of the efficacy and safety of interferon beta-1a in treatment of severe COVID-19 // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2020. N 64. Available at: https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.01061-20?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&DOI:https://doi.org/10.1128/AAC.01061-20
47. Shen K.L., Yang Y.H. Diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus infection in children: a pressing issue // *World J. Pediatr.* 2020. Vol. 16, N 3. P. 219–221. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00344-6>
48. Sheahan T.P., Sims A.C., Leist S.R. et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV // *Nat. Commun.* 2020. Vol. 11, N 1. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41467-019-13940-6> <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>

49. Menachery V.D., Yount B.L., Josset L. et al. Attenuation and restoration of severe acute respiratory syndrome coronavirus mutant lacking 2'-O-methyltransferase activity // *J. Virol.* 2014. Vol. 88. P. 4251–4264. DOI: <https://doi.org/10.1128/jvi.03571-13>
50. Thiel V., Weber F. Interferon and cytokine responses to SARS-coronavirus infection // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2008. Vol. 19. P. 121–132. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cytogr.2008.01.001>
51. Zhou Q., Chen V., Shannon C.P. et al. Interferon-alpha2b treatment for COVID-19 // *Front Immunol.* 2020. Vol. 11. P. 1061. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01061>
52. Meng Z., Wang T., Li C. et al. An experimental trial of recombinant human interferon alpha nasal drops to prevent coronavirus disease 2019 in medical staff in an epidemic area // *medRxiv*, 2020. Available at: https://www.researchgate.net/publication/340722472_An_experimental_trial_of_recombinant_human_interferon_alpha_nasal_drops_to_prevent_coronavirus_disease_2019_in_medical_staff_in_an_epidemic_area DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.04.11.20061473>
53. Малявин А.Г., Крихели Н.И., Рогова И.В. и др. Терапия пациентов с COVID-19: результаты оценки эффективности и безопасности включения препарата Ингавирин® в схему рекомендованной стандартной терапии в реальной клинической практике // *Терапия*. 2021. № 5. С. 22–32. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.5.22-32>
54. Ашахер Т., Крохин А., Кузнецова И. и др. Влияние препарата Ингавирин® (имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты) на интерфе-

роновый статус клеток в условиях вирусной инфекции // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2016. № 4. С. 196–205.

55. Временные методические рекомендации МЗ Свердловской области «О применении препарата Триазавирин для лечения и постэкспозиционной профилактики новой коронавирусной инфекции – COVID-19». Екатеринбург, 2020.

56. Valiulin S.V., Onischuk A.A., Dubtsov S.N., Baklanov A.M., An'kov S.V., Plokhotnichenko M.E., et al. Aerosol inhalation delivery of triazavirin in mice: outlooks for advanced therapy against novel viral infections // *J. Pharm. Sci.* 2021. Vol. 110, N 3.P. 1316–1322. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.11.016>

57. Касьяненко К.В., Козлов К.В., Мальцев О.В. и соавт. Оценка эффективности Риамиловира в комплексной терапии больных COVID-19 // *Терапевтический архив*. 2021. № 3. С. 290–294. DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.03.200719>

58. Wu X., Yu K., Wang Y. et al. Efficacy and safety of triazavirin therapy for coronavirus disease 2019: A pilot randomized controlled trial // *Engineering (Beijing)*. 2020. Vol. 6, N 10. P. 1185–1191. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.08.011>

59. Резолюция совета экспертов: Возможности этиотропной терапии респираторных инфекций, вызванных РНК-вирусами // *Терапия*. 2021. № 5. С. 193–195. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.5.193-195>

REFERENCES

1. Sweeney D.A., Benson C.A., Kalil A.C. Convalescent plasma and coronavirus disease 2019: Time for reassessment. *Crit Care Med.* 2021; 49 (7): 1182–6. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005068>
2. Ongoing living update of COVID-19 therapeutic options: Summary of evidence. Rapid Review, 27 May, 2021. Pan American Health Organization, 241p. Available at: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52719/PAHOIMSEIHCOVID-1921018_eng.pdf?sequence=45&isAllowed=y
3. Rutgers A., Westerweel P.E., van der Holt B., et al. Timely administration of tocilizumab improves survival of hospitalized COVID-19 patients. *SSRN Journal [Internet]*. 2021 [cited 2021 07 12]; Available from: <https://www.ssrn.com/abstract=3834311>
4. Joshi S., Parkar J., Ansari A., et al. Role of Favipiravir in the treatment of COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2021; 102: 501–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.069>
5. V'kovski P., Kratzel A., Steiner S., Stalder H., Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2021; 19 (3): 155–70. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>
6. Murgolo N., Therien A.G., Howell B., et al. SARS-CoV-2 tropism, entry, replication, and propagation: Considerations for drug discovery and development. *PLoS Pathog.* 2021; 17 (2): e1009225. Available at: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1009225> DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009225>
7. Furuta Y., Komeno T., Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2017; 93 (7): 449–63. DOI: <https://doi.org/10.2183/pjab.93.027>
8. Anil K.S., Bhaskar B.L. Preliminary investigation of drug impurities associated with the anti-influenza drug Favipiravir – An insilico approach. *Comput Theor Chem.* 2021; 1204: 113375–88. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2021.113375>
9. Gao Y., Yan L., Huang Y., et al. Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. *Science.* 2020; 368 (6492): 779–82. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abb7498>
10. Shannon A., Selisko B., Le N., Huchting J., et al. Favipiravir strikes the SARS-CoV-2 at its Achilles heel, the RNA polymerase. *bioRxiv [Preprint]*. 2020. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.15.098731v1> DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.05.15.098731>
11. Balykova L.A., Govorov A.V., Vasiliev A.O., et al. Characteristics of COVID-19 and possibilities of early causal therapy. Results of Favipiravir use in clinical practice. *Infektsionnye bolezni [Infectious Diseases]*. 2020; 18 (3): 30–40. DOI: <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-3-30-40> (in Russian)
12. Heiser K., McLean P.F., Davis C.T., et al. Identification of potential treatments for COVID-19 through artificial intelligence-enabled phenomic analysis of human cells infected with SARS-CoV-2. *bioRxiv*. 2020. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.21.054387v1.full.pdf> DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.04.21.054387>
13. Mirabelli C., Wotring J.W., Zhang C.J., et al. Morphological Cell Profiling of SARS-CoV-2 Infection Identifies Drug Repurposing Candidates for COVID-19. *bioRxiv*. 2020. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.27.117184v4> DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.05.27.117184>
14. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Pohlmann S. A. Multibasic cleavage site in the spike protein of SARS-CoV-2 is essential for infection of human lung cells. *Mol Cell.* 2020; 78 (4): 779–84. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.04.022>
15. Anti-influenza drug Avigan® tablet meets primary endpoint in phase III clinical trial in Japan for COVID-19 patients. 2020. <https://www.fujifilm.com/jp/en/news/hq/5451>
16. Doi Y., Hibino M., Hase R., et al. A prospective, randomized, open-label trial of early versus late Favipiravir therapy in hospitalized patients with COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; 6 (12): e01897–20. Available at: https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.01897-20?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20PubMed DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.01897-20>
17. Cai Q., Yang M., Liu D., et al. Experimental treatment with Favipiravir for COVID-19: An open-label control study. *Engineering (Beijing)*. 2020; 6 (10): 1192–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>
18. Kocayigit H., Özmen Süner K., Tomak Y., et al. Observational study of the effects of Favipiravir vs Lopinavir/Ritonavir on clinical outcomes in critically ill patients with COVID-19. *J Clin Pharm Ther.* 2021; 46 (2): 454–9. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpt.13305>
19. Ghasemnejad-Berenji M., Pashapour S. Favipiravir and COVID-19: A simplified summary. *Drug Res (Stuttg)*. 2021; 71 (3): 166–70. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1296-7935>
20. Goyal A., Cardozo-Ojeda E.F., Schiffer J.T. Potency and timing of antiviral therapy as determinants of duration of SARS-CoV-2 shedding and intensity of inflammatory response. *Sci Adv.* 2020; 6 (47): eabc7112. Available at: <https://advances.sciencemag.org/content/6/47/eabc7112> DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc7112>
21. Chen C., Huang J., Cheng Z., Wu J. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: A randomized clinical trial. *medRxiv* 2020; Available at: https://www.researchgate.net/publication/340071952_Favipiravir_versus_Arbidol_for_COVID-19_A_Randomized_Clinical_Trial
22. Balykova L.A., Granovskaya M.V., Zaslavskaya K.Ya., et al. New possibilities for targeted antiviral therapy for COVID-19. Results of a multicenter clinical study of the efficacy and safety of using the drug Areplivir. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]*. 2020, №3 (34). С. 16–24. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-16-29> (in Russian)
23. Rattanaumpawan P., Jirajariyavej S., Lerdlamyong K., Palavutitotai N., Saiyarin J. Real-world experience with favipiravir for treatment

of COVID-19 in Thailand: results from a multicenter observational study. medRxiv. 2020. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.24.20133249v3.full.pdf> DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.06.24.20133249>.

24. Clinical trial registry-India. https://nam03.safelinks.protection.outlook.com/?url=http%3A%2F%2Fwww.ctri.nic.in%2Fclinicaltrials%2Fpdf_&data=04%7C01%7CZ.french%40elsevier.com%7Cb03f57a6430f4d-4c99ce08d8936b3608%7C9274ee3f94254109a27f9fb15c10675d%7C0%7C0%7C637421435975715693%7CUnknown%7CTWFPbGZsb3d8eyJWljoicMc4wLjAwMDAicLQjoiV2luMzliLCJBtI6lk1haWwiLCJXVCi6MnO%3D%7C1000&sd=IDUTakPeWFTQjEcJdDoHvEvdH1HdGeVQIdDBeSMdz4%3D&reserved=0 generate . php?trialid=43504&EncHid=&modid=&compid=27,%2743504det%27/2020 (accessed on 22 August 2021)

25. Arias A., Thorne L., Goodfellow I. Favipiravir elicits antiviral mutagenesis during virus replication in vivo. *eLife*. 2014; 3: e03679. Available at: <https://elifesciences.org/articles/03679> DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.03679>

26. Vankadari N. Arbidol: A potential antiviral drug for the treatment of SARS-CoV-2 by blocking trimerization of the spike glycoprotein. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 56 (2): 105998. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105998>

27. Haid S., Pietschmann T., Pécheur E.I. Low pH-dependent hepatitis C virus membrane fusion depends on E2 integrity, target lipid composition, and density of virus particles. *J Biol Chem*. 2009; 284: 17657–67.

28. Pécheur E.I., Lavillette D., Alcaras F., et al. Biochemical mechanism of hepatitis C virus inhibition by the broad-spectrum antiviral arbidol. *Biochemistry*. 2007; 46: 6050–9.

29. Teissier E., Penin F., Pécheur E.I. Targeting cell entry of enveloped viruses as an antiviral strategy. *Molecules*. 2010; 16: 221–50.

30. Sun Y., He X., Qiu F., et al. Pharmacokinetics of single and multiple oral doses of arbidol in healthy Chinese volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013; 51: 423–32.

31. Khamitov R.A., Loginova S.Ya., Shchukina V.N., et al. Antiviral activity of arbidol and its derivatives against the pathogen of severe acute respiratory syndrome in the cell cultures. *Voprosy virusologii [Problems of Virology]*. 2008; 53 (4): 9–13. (in Russian)

32. Leneva I.A., Pshenichnaya N.Yu., Bulgakova V.A. Umifenovir and coronavirus infections: a review of research results and clinical. *Terapevticheskii arkhiv [Therapeutic Archive]*. 2020; 92 (11): 91–7. (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.11.000713>

33. Wang Z., Yang B., Li Q., Wen L., Zhang R. Clinical Features of 69 Cases With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020; 71 (15): 769–77. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa272>

34. Alavi Darazam I., Shokouhi S., Mardani M., et al. Umifenovir in hospitalized moderate to severe COVID-19 patients: A randomized clinical trial. *Int Immunopharmacol*. 2021; 99: 107969. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107969>

35. Lian N., Xie H., Lin S., et al. Umifenovir treatment is not associated with improved outcomes in patients with coronavirus disease 2019: a retrospective study. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 20: 30234–2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.026>

36. Lan X., Shao C., Zeng X., Wu Z., Xu Y. Lopinavir-ritonavir alone or combined with arbidol in the treatment of 73 hospitalized patients with COVID-19: A pilot retrospective study. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2021; 59 (5): 378–85. DOI: <https://doi.org/10.5414/CP203861>

37. Li Y., Xie Z., Lin W., et al. An exploratory randomized controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). medRxiv. 2020. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.19.20038984v2>

38. Huang D., Yu H., Wang T., et al. Efficacy and safety of umifenovir for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021; 93 (1): 481–90. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.26256>

39. Deng L., Li C., Zeng Q., et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against corona virus disease 2019: a retrospective cohort study. *J Infect*. 2020; 6: 43–50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.002>

40. Burtseva E.I., Shevchenko E.S., Leneva I.A., et al. Rimantadine and arbidol sensitivity of influenza viruses that caused epidemic morbidity rise in Russia in the 2004–2005 season [Russian]. *Voprosy virusologii [Problems of Virology]*. 2007; 52: 24–9. (in Russian)

41. Leneva I.A., Russell R.J., Boriskin Y.S., Hay A.J. Characteristics of arbidol-resistant mutants of influenza virus: implications for the mechanism of anti-influenza action of Arbidol. *Antiviral Res*. 2009; 81: 132–40.

42. Calabrese L.H., Lenfant T., Calabrese C. Interferon therapy for COVID-19 and emerging infections: prospects and concerns. *Cleve Clin J Med*. 2020; 4: 25–30 DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc066>

43. Lokugamage K.G., Schindewolf C., Menachery V.D. SARS-CoV-2 sensitive to type I interferon pretreatment. *BioRxiv*. 2020. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.07.982264v4> DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.07.982264>

44. Lee J.S., Shin E.-C. The type I interferon response in COVID-19: implications for treatment. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20 (10): 585–6. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00429-3>

45. Melekikhina E. V., Nikolaeva S. V., Usenko D. V. et al. On the use of type I interferons for the treatment of COVID-19. *COVID19-PREPRINTS.MICROBE.RU*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.21055/preprints-3111812> (in Russian)

46. Davoudi-Monfared E., Rahmani H., Khalili H., et al. A randomized clinical trial of the efficacy and safety of interferon beta-1a in treatment of severe COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020; 64. Available at: https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.01061-20?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft_dat=cr_pub++0pubmed&DOI:https://doi.org/10.1128/AAC.01061-20

47. Shen K.L., Yang Y.H. Diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus infection in children: a pressing issue. *World J Pediatr*. 2020; 16 (3): 219–21. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00344-6>

48. Sheahan T.P., Sims A.C., Leist S.R., et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020; 11 (1) Available at: <https://www.nature.com/articles/s41467-019-13940-6> <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>

49. Menachery V.D., Yount B.L., Josset L., et al. Attenuation and restoration of severe acute respiratory syndrome coronavirus mutant lacking 2'-O-methyltransferase activity. *J Virol*. 2014; 88: 4251–64. DOI: <https://doi.org/10.1128/jvi.03571-13>

50. Thiel V., Weber F. Interferon and cytokine responses to SARS-coronavirus infection. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2008; 19: 121–32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2008.01.001>

51. Zhou Q., Chen V., Shannon C.P., et al. Interferon-alpha2b treatment for COVID-19. *Front Immunol*. 2020; 11: 1061. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01061>

52. Meng Z., Wang T., Li C., et al. An experimental trial of recombinant human interferon alpha nasal drops to prevent coronavirus disease 2019 in medical staff in an epidemic area. medRxiv, 2020. Available at: https://www.researchgate.net/publication/340722472_An_experimental_trial_of_recombinant_human_interferon_alpha_nasal_drops_to_prevent_coronavirus_disease_2019_in_medical_staff_in_an_epidemic_area DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.04.11.20061473>

53. Malyavin A.G., Krikheli N.I., Rogova I.V., et al. Therapy of patients with COVID-19: results of evaluating the effectiveness and safety of including Ingavirin® in the recommended standard therapy regimen in real clinical practice. *Terapiya [Therapy]*. 2021; (5): 22–32. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.5.22-32> (in Russian)

54. Aschacher T., Krokhin A., Kuznetsova I., et al. Effect of the antiviral drug ingavirin® (imidazolyl ethanamide pentandioic acid) on the interferon status of cells under conditions of viral infection. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni [Epidemiology and Infectious Diseases]*. 2016; (4): 196–205. (in Russian)

55. Temporary guidelines of the Ministry of Health of the Sverdlovsk region “On the use of the drug Triazavirin for the treatment and post-exposure prophylaxis of a new coronavirus infection – COVID-19”. Yekaterinburg, 2020. (in Russian)

56. Valiulin S.V., Onischuk A.A., Dubtsov S.N., Baklanov A.M., An'kov S.V., Plokhotnichenko M.E., et al. Aerosol inhalation delivery of Triazavirin in mice: outlooks for advanced therapy against novel viral infections. *J Pharm Sci*. 2021; 110 (3): 1316–22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.11.016>

57. Kasyanenko K.V., Kozlov K.V., Maltsev O.V., Lapikov I.I., Gordienko V.V., Sharabhanov V.V., et al. Evaluation of the effectiveness of Rimantadine in the complex therapy of patients with COVID-19. *Terapevticheskii arkhiv [Therapeutic Archive]*. 2021; 93 (3): 290–4. DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.03.200719>

58. Wu X., Yu K., Wang Y., et al. Efficacy and safety of Triazavirin therapy for coronavirus disease 2019: A pilot randomized controlled trial. *Engineering (Beijing)*. 2020; 6 (10): 1185–91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.08.011>

59. Expert board resolution: possibilities of ethiotropic therapy for respiratory infections caused by RNA viruses. 2021; (5): 193–5. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.5.193-195> (in Russian)