

Практический опыт применения препарата Риамиловир в лечении пациентов с COVID-19 средней степени тяжести

А. У. САБИТОВ¹, В. В. БЕЛОУСОВ¹, А. С. ЕДИН², Е. В. ОЛЕЙНИЧЕНКО³, Е. П. ГЛАДУНОВА⁴,
Е. П. ТИХОНОВА⁵, Т. Ю. КУЗЬМИНА⁵, Ю. С. КАЛИНИНА⁵, *П. В. СОРОКИН⁶

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

² ГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, Москва

³ ФГБУ «Поликлиника №3» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

⁴ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара

⁵ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск

⁶ ООО «Азол фарма», Новоуральск

Practical Experience of Using Riamilovir in Treatment of Patients with Moderate COVID-19

A. U. SABITOV¹, V. V. BELOUSOV¹, A. S. EDIN², E. V. OLEINICHENKO³, E. P. GLADUNOVA⁴,
E. P. TIKHONOVA⁵, T. YU. KUZMINA⁵, YU. S. KALININA⁵, *P. V. SOROKIN⁶

¹ Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ekaterinburg

² Russian State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow

³ Polyclinic No. 3 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow

⁴ Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara

⁵ Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk

⁶ «Azol pharma» LLC, Novouralsk

Дана оценка результатов использования отечественного лекарственного препарата риамиловир при лечении пациентов со среднетяжёлой формой заболевания, вызванного новым штаммом вируса SARS-CoV-2. Установлено, что среднее время наступления улучшения состояния пациентов на фоне лечения препаратом составило 6–7 дней. Первый отрицательный результат ПЦР-анализа на вирус SARS-CoV-2 зафиксирован на 10–11 день лечения, два подряд отрицательных результата ПЦР — к 14–19 дням лечения у $63\pm4,28\%$. Температура большей части пациентов (75%) нормализовалась к 4-му дню лечения. Отмечено улучшение результатов КТ лёгких пациентов: после прохождения терапии повторный результат КТ, выполненной в среднем на 19-й день от начала терапии день показал отсутствие поражения лёгких у $10\pm3,0\%$ пациентов либо отсутствие прогрессирования. При проведении КТ лёгких через 1–2 мес. после выписки число пациентов с отсутствием признаков поражения возросло до $27\pm4,44\%$. Зафиксировано снижение показателя С-реактивного белка у пациентов в результате лечения. Переносимость препарата оценена как хорошая: не было выявлено нежелательных явлений или значимых отклонений лабораторных показателей.

Ключевые слова: Риамиловир, COVID-19, SARS-CoV-2, противовирусная активность.

The article evaluates the results of Riamilovir use in treatment of patients with a moderate form of the disease caused by a new strain of the SARS-CoV-2 virus. It was found that the average time required to complete resolution of symptoms during treatment with the drug was 6–7 days. The first negative result of PCR analysis for the SARS-CoV-2 virus was registered on the 10–11th day of therapy; two consecutive negative PCR results for the SARS-CoV-2 virus were registered in the majority of patients by day 14–19 of treatment in $63\pm4.28\%$. The body temperature of the majority of patients (75%) returned to normal by the 4th day of treatment. CT scan showed improvement in the lungs of patients: a repeated CT scan performed on average on day 19 from the start of therapy showed no lung damage or no progression in $10\pm3.0\%$ of patients following therapy. The CT scan of the lungs performed in 1–2 months after the treatment showed that the number of patients with no lung damage increased to $27\pm4.44\%$. As a result of treatment, a decrease in the C-reactive protein index was observed in patients. The tolerability level of the drug was assessed as good: no adverse events or significant deviations in laboratory parameters were detected.

Keywords: Riamilovir, COVID-19, SARS-CoV-2, antiviral activity.

Введение

Вирусные инфекции — одни из наиболее распространённых инфекционных патологий в мире. Лидирующее положение в общей структуре

занимают острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) [1, 2]. Большую часть заболеваний вызывают такие возбудители, как парамиксовирусы, ортомиксовирусы, пикорнавирусы, аденонарусы и коронавирусы [3].

Семейство коронавирусов, открытое ещё в 1931 г., на данный момент включает 7 видов, способных вызывать заболевания у человека [4]. Из-

© Коллектив авторов, 2020

*Адрес для корреспонденции: ул. Подгорная, 9. г. Новоуральск, Свердловская обл., 624130

начально считалось, что коронавирусы не представляют особой опасности для человека, однако в 2002 г. в китайской провинции Гуандунь была зарегистрирована эпидемия тяжёлого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом SARS-CoV. Эпидемия распространилась на 29 стран, около 10% пациентов с подтверждённым диагнозом умерли [4, 5]. Вспышка инфекции стала началом изучения и открытия новых видов коронавирусов, в том числе 2 вирусов, вызывающих заболевания человека — NL63 и HKU1 [4].

В 2014 г. произошла вспышка Ближневосточного респираторного синдрома (вызванного вирусом типа MERS-CoV) [4]. Около 2,5 тыс. случаев заболевания были зафиксированы в 23 странах, при этом вспышки от единичных до нескольких десятков случаев продолжают фиксироваться [4, 6].

В 2019 г. мир столкнулся с новой эпидемией коронавирусной инфекции, получившей статус пандемии [7]. Вспышка заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2, вирусом острого респираторного синдрома 2-го типа, на данный момент зафиксирована более чем в 118 странах [4, 7, 8].

На фоне распространения коронавирусной инфекции идёт активный поиск и разработка противовирусных химиопрепараторов, гарантирующих эффективность этиотропной терапии [2].

Одним из препаратов, проявляющих прямую противовирусную активность в отношении РНК-содержащих вирусов, является риамиловир («Триазавирин®»), зарегистрированный в Российской Федерации с 2014 г. в качестве лекарственного средства для лечения гриппа. Однако в целом ряде клинических исследований была доказана эффективность и безопасность препарата не только для пациентов с диагнозом грипп, но и с ОРВИ негриппозной этиологии [9–13]. В связи с вышеизложенным, на наш взгляд, целесообразным является изучение активности и безопасности препарата риамиловир в лечении инфекции, вызванной новым видом коронавируса.

Материал и методы

Проведено открытое когортное исследование клинической эффективности и безопасности применения противовирусного препарата риамиловир («Триазавирин®») у пациентов старше 18 лет с подтверждённым диагнозом COVID-19 средней степени тяжести. Лечение и наблюдение пациентов проводилось на базе ФГБУ «Поликлиника №3» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва), муниципального автономного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №40» (Екатеринбург), КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н. С. Карповича» (Красноярск). Оценка тяжести проводилась на основании критерииев, изложеных во временных рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции Covid-19».

Лабораторная верификация диагноза проводилась методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) мазков из носо- и ротоглотки.

Пациенты получали препарат риамиловир (Триазавирин®, производитель ООО «Завод Медсинтез», Россия) в дозировке 250 мг / 3 раза в день в качестве противовирусной монотерапии. Длительность курса составила 10 дней. Назначение препарата осуществлялось в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации №441 «Об особенностях обращения лекарственных препаратов для медицинского применения, которые предназначены для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и для организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов». Параллельно пациенту назначалась патогенетическая и симптоматическая терапия. Измерение температуры тела пациентов проводили ежедневно. Основные контрольные точки для оценки динамики температуры тела определены на 3- и 7-й дни наблюдения. Отдельно фиксировался день терапии, на который температура тела достигала уровня нормализации.

Для оценки эффективности и безопасности лечения использовались следующие параметры: количество дней до получения двух подряд отрицательных результатов ПЦР-анализа; количество дней до улучшения состояния пациента (на основании отсутствия жалоб); количество дней до нормализации температуры тела (под нормализацией температуры $<37^{\circ}\text{C}$); количество дней до улучшения результатов компьютерной томографии (КТ) лёгких пациентов; изменение результатов анализа на С-реактивный белок; переносимость препарата.

Результаты и обсуждение

В исследование методом случайной выборки было включено 214 пациентов со среднетяжёлой формой заболевания, подтверждённого методом ПЦР, с диагнозом COVID-19. Средний возраст $52,69 \pm 1,29$ ДИ [50,13–55,25] лет (табл. 1).

Большая часть пациентов ($67 \pm 4,7\%$) не имела сопутствующих заболеваний, при этом для оставшейся части пациентов были зафиксированы следующие сопутствующие заболевания:

- заболевания органов дыхания (хроническая обструктивная болезнь лёгких, бронхиальная астма — $11 \pm 3,13\%$);
- заболевания эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (сахарный диабет и ожирение — $17 \pm 3,76\%$);
- заболевания органов дыхания и заболевания эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ одновременно ($5 \pm 2,18\%$).

Таблица 1. Возрастные данные пациентов, включённых в исследование

Возрастной диапазон, лет	%	Средний возраст
От 18 до 35	$7 \pm 2,55$	$28,7 \pm 28,7$ ДИ [23,77–33,66]
От 35 до 55	$50 \pm 5,00$	$45,9 \pm 0,83$ ДИ [44,30–47,54]
От 55	$43 \pm 4,95$	$64,5 \pm 1,16$ ДИ [62,14–66,79]

Таблица 2. Сравнительный анализ поражения лёгких по результатам КТ – при поступлении, повторной КТ после терапии и КТ через 1–2 мес. после выписки пациента

Поражение лёгких	КТ при поступлении, %	Повторное КТ, %	Проверка гипотезы о значимости различий	КТ через 1–2 мес., %	Критерий Пирсона (χ^2 , <i>p</i>)
Нет поражения лёгких	0	10	Точный критерий Фишера <i>p</i> =0,0008	27	$\chi^2=9,58$, <i>p</i> =0,002
До 25%	29	22	Критерий Пирсона $\chi^2=1,29$, <i>p</i> =0,2561	54	$\chi^2=21,73$, <i>p</i> =0,00001
25–50%	69	67	Критерий Пирсона $\chi^2=0,09$, <i>p</i> =0,7618	19	$\chi^2=47,0$, <i>p</i> =0,00001
Более 50%	2	1	Точный критерий Фишера <i>p</i> =0,5	0	Точный критерий Фишера <i>p</i> =0,5

К концу первой недели лечения (6–7 день) улучшение общего состояния отмечено у $57\pm4,95\%$ пациентов. При этом согласно некоторым исследованиям, состояние пациентов, не принимавших специфическую противовирусную терапию, в среднем улучшалось только к третьей–четвертой неделе терапии [14–16].

Первый отрицательный результат (ПЦР-анализ) на вирус SARS-CoV-2 у большинства пациентов был получен до 13 дня лечения (улучшение составило $59\pm4,92\%$, точный критерий Фишера *p*=0,00001, по сравнению с первым результатом ПЦР). Наибольшее число пациентов с первым отрицательным результатом ПЦР было на 10-й ($42,37\pm3,8\%$ пациентов) и 11-й ($35,59\pm3,68\%$ пациентов) дни наблюдения.

В процессе проведения исследования установлено, что два подряд отрицательных результата ПЦР на вирус SARS-CoV-2 было зарегистрировано у большинства пациентов ($63\pm4,28\%$) к 14–19 дням лечения.

Динамика температурной реакции с учётом контрольных точек была следующей: при поступлении 100% пациентов имели температуру тела выше нормы, на третий день терапии $18\pm3,84\%$ пациентов имели нормальную температуру тела (точный критерий Фишера *p*=0,00001), а на 7-й день терапии температура нормализовалась у 100% пациентов (точный критерий Фишера *p*=0,00001). При этом у $75\pm4,33\%$ пациентов температура нормализовалась к 4-му дню лечения.

В ходе наблюдения отмечено улучшение результатов КТ лёгких пациентов. При поступлении $69\pm4,63\%$ пациентов имели поражения лёгких от 25 до 50%, $29,0\pm4,54\%$ пациентов имели поражения лёгких до 25% и $2,0\pm1,4\%$ пациентов имели степень поражения лёгких выше 50%. Пациентов без поражения лёгких не было.

После прохождения терапии повторный результат КТ (выполненной в среднем на 19-й день от начала терапии) показал, что у $10\pm3,0\%$ пациентов не было поражения лёгких (*p*=0,0008). Третий результат КТ (через 1–2 мес. после выписки пациента) показал, что число пациентов с отсутствием поражения лёгких возросло до $27\pm4,44\%$ ($\chi^2=9,58$, *p*=0,002) (табл. 2).

При этом в отдельных зарубежных исследованиях показано, что при отсутствии специфической терапии, состояние пациентов может ухудшаться [17].

Результат анализа С-реактивного белка у пациентов на начало исследования был менее 10 мг/л у $33\pm4,7\%$ пациентов, более 10 мг/л — у $67\pm4,7\%$ пациентов.

В результате терапии на 14-й день наблюдения у большинства пациентов ($90\pm3,0\%$, $\chi^2=68,61$, *p*=0,00001) уровень С-реактивного белка был менее 10 мг/л. При этом в исследованиях, где пациенты не применяли специфическую противовирусную терапию, число пациентов с показателем за пределами нормы в течение времени терапии росло [17].

В ходе наблюдения не было выявлено каких-либо нежелательных явлений, проявляющихся клинически или значимыми отклонениями лабораторных показателей, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата. Отсутствие возникновения нежелательных явлений сравнимо с данными о количестве нежелательных явлений у пациентов, не получавших специфическую противовирусную терапию, при других проведённых исследованиях [14, 17, 18].

Обсуждение исследования

В ходе наблюдения за пациентами со среднетяжёлой формой Covid-19, в лечении которых в качестве этиотропной противовирусной монотерапии использован препарат риамиловир, эмпирическим путём были получены результаты, обнадеживающие в плане продолжения исследований по оценке эффективности указанного препарата в терапии новой коронавирусной инфекции. Подавлением вирусной активности можно объяснить полученный клинический эффект в виде сроков исчезновения общих симптомов, включая купирование лихорадки, и лабораторных признаков системного воспаления, отсутствие прогрессирования и обратное развитие пневмонии, по данным КТ, наконец, отрицательные результаты ПЦР на 10-, 11-, 14-й дни болезни. При этом в ранее проведённых зарубежных исследованиях показано, что отрицательный результат ПЦР-анализа у пациентов был получен к 23-му дню наблюдения [14].

Выводы

1. Получены клинические, лабораторные, рентгенологические данные о эффективности противовирусного препарата риамиловир в лечении новой коронавирусной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Сологуб Т.В., Токин И.И., Мидикари А.С., Цветкова В.В. Сравнительная эффективность и безопасность применения противовирусных препаратов в терапии больных гриппом. Инфекционные болезни. — 2017. — Т. 15. — №3. — С. 25–32. / Sologub T.V., Tokin I.I., Midikari A.S., Tsvetkov V.V. A comparative efficacy and safety of using antiviral drugs in therapy of patients with influenza. Infectious Diseases. 2017; 15 (4): 25–32. [in Russian] doi: 10.20953/1729-9225-2017-3-25-32
- Калюжин О.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, новый взгляд на место индукторов интерферонов в профилактике и терапии. Лечебный врач. — 2013. — № 9. — С. 1–6. / Kaluzhin O.V. Ostrye respiratornye virusnye infekcii: sovremennoye vyzovy, novyy vzglyad na mesto induktorov interferonov v profiliatike i terapii. Lechashchij Vrach 2013; 9: 1–6. [in Russian]
- Pyrc K., Berkhouit B., van der Hoek L. Identification of new human coronaviruses. Expert Review of Anti-infective Therapy 2007; 5 (2): 245–253. doi:10.1586/14787210.5.2.245
- Шелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г., Акимкин В.Г., Малеев В.В. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales:Coronaviridae). Инфекция и иммунитет. — 2020. — Т. 10. — №2. — С. 221–246. / Shchelkanov M.Yu., Popova A. Yu., Dedkov V.G., Akimkin V.G., Maleyev V.V. History of investigation and current classification of coronaviruses (Nidovirales: Coronaviridae). Russian Journal of Infection and Immunity 2020; 10 (2): 221–246. [in Russian] doi: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-HOI-1412>
- Pitsiou G.G., Kioumis I.P. Severe acute respiratory syndrome (SARS). [Internet] BMJ Best Practices; 2020 [cited 2020 Aug 7]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/904/>
- Distribution of confirmed cases of MERS-CoV by place of infection and month of onset, from March 2012 to 2 December 2019. 2019 Dec 6 [cited 2020 Aug 7]. In: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) [Internet]. Available from:<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/distribution-confirmed-cases-mers-cov-place-infection-and-month-onset-march-2012>
- WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 2020 Mar 11 [cited 2020 Aug 7]. In: World Health Organization [Internet]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering at Johns Hopkins University [dashboard]. ArcGIS.Johns Hopkins University. August 7, 2020. Available at: <https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>. Accessed August7, 2020.
- Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Андронова Н.В., Тюшевская О.А., Елистратова Т.А., Кузьмин А.Е. Изучение эффективности противовирусных препаратов (умифеновира, триазавирина) в отношении острых респираторных вирусных инфекций. Казанский медицинский журнал. — 2018. — Т. 99. — № 2. — С. 215–223. / Tikhonova, E. P., Kuz'mina, T. Y., Andronova, N. V., Tyushevskaya, O. A., Elistratova, T. A., Kuz'min A. E. Study of effectiveness of antiviral drugs (umifenovir, triazavirin) against acute respiratory viral infections. Kazan Medical Journal 2018; 99 (2): 215–223. [InRussian]. doi: 10.17816/KMJ2018-215
- Киселев О. И., Деева Э. Г., Мельникова Т. И., Козелецкая К. Н., Киселев А. С., Русинов В. Л. и др. Новый противовирусный препарат Триазавирин. Результаты II фазы клинического исследования. Вопросы вирусологии. — 2012. — Т. 57. — №6. — С. 9–12. / Kiselev O.I., Deyeva E.G., Melnicova T.I., Kozeletskaia K.N., Kiselev A.S., Rusinov V.L. et al. A new antiviral drug triazavirin: results of phase II clinical trial. Problems of Virology 2012; 57 (6): 9–12. [inRussian]
- Веревчиков В. К., Шемякина Е. К., Сабитов А. У., Бацкалевич Н. А. Современная этиотропная терапия гриппа и ОРВИ у взрослых больных с отягощённой преморбидной патологией. Антибиотики и химиотер. — 2018. — Т. 63. — № 7–8. / Verevshchikov V. K., Shemyakina E. K., Sabitov A. U., Batskalevich N. A. Modern Etiotropic Therapy of Influenza and ARVI in Adult Patients with Premorbid Pathology. Antibiotiki i Khimioter 2018; 63: 7–8. [in Russian]
- Токин И.И., Зубкова Т.Г., Дроздова Ю.В., Лиознов Д.А. Опыт этиотропной терапии ОРВИ отечественным противовирусным препаратом. Инфекционные болезни. — 2019. — Т. 17. — №4. — С. 13–17. / Tokin I.I., Zubkova T.G., Dzrodova Y.V., Lioznov D.A. Experience of etiotropic therapy of acute respiratory viral infection with domestic antiviral drug. Infectious Diseases 2019;17(4): 13–17. [in Russian]. doi: 10.20953/1729-9225-2019-4-13-1
- Касянецко К. В., Львов Н.И., Мальцев О.В., Жданов К.В. Нуклеозидные аналоги в терапии гриппа: история и опыт. Журнал Инфектологии. — 2019. — Т. 11. — № 3 / Kasianenko K.V., Lvov N.I., Maltsev O.V., Zhdanov K.V. Nucleoside analogues for the treatment of influenza: history and experience. Journal Infektologii 2019; 11: 3. [in Russian]
- Tang W., Cao Z., Han M. et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. BMJ 2020; 369: m1849. doi:10.1136/bmj.m1849
- Mitjà O., Corbacho-Monné M., Ubals M. et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. Clin Infect Dis 2020; ciaa1009. doi:10.1093/cid/ciaa1009
- Skipper C.P., Pastick K.A., Engen N.W. et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19: A Randomized Trial. Ann Intern Med 2020; M20–4207. doi:10.7326/M20-4207
- Ye X.T., Luo Y.L., Xia S.C. et al. Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2020; 24 (6): 3390–3396. doi:10.26355/eurrev_202003_20706
- Li Y., Xie Z., Lin W., Zhang F., Deng X., Li L. et al. Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol in adult patients with mild/moderate COVID-19: an exploratory randomized controlled trial. Cellpress. 2020. doi: 10.1016/j.medj.2020.04.001

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сабитов Албай Усманович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург
Белоусов Виталий Витальевич — ассистент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий инфекционным отделением №1 МАУ Городская клиническая больница № 40, Екатеринбург

Един Антон Сергеевич — к. м. н., зам. начальника отдела экспертизы биомедицинских технологий и координации клинических исследований Центра биомедицинских технологий ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Олейниченко Екатерина Викторовна — к. м. н., врач-пульмонолог ФГБУ «Поликлиника №3» Управления делами Президента РФ, Москва

Гладунова Елена Павловна — д. фарм. н., профессор кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара

ции, требующие продолжения клинических исследований.

2. Отсутствие нежелательных явлений в процессе лечения препаратом риамиловир больных с Covid-19 свидетельствуют о его хорошей переносимости.

острых респираторных вирусных инфекций. Казанский медицинский журнал. — 2018. — Т. 99. — № 2. — С. 215–223. / Tikhonova, E. P., Kuz'mina, T. Y., Andronova, N. V., Tyushevskaya, O. A., Elistratova, T. A., Kuz'min A. E. Study of effectiveness of antiviral drugs (umifenovir, triazavirin) against acute respiratory viral infections. Kazan Medical Journal 2018; 99 (2): 215–223. [InRussian]. doi: 10.17816/KMJ2018-215

10. Киселев О. И., Деева Э. Г., Мельникова Т. И., Козелецкая К. Н., Киселев А. С., Русинов В. Л. и др. Новый противовирусный препарат Триазавирин. Результаты II фазы клинического исследования. Вопросы вирусологии. — 2012. — Т. 57. — №6. — С. 9–12. / Kiselev O.I., Deyeva E.G., Melnicova T.I., Kozeletskaia K.N., Kiselev A.S., Rusinov V.L. et al. A new antiviral drug triazavirin: results of phase II clinical trial. Problems of Virology 2012; 57 (6): 9–12. [inRussian]

11. Веревчиков В. К., Шемякина Е. К., Сабитов А. У., Бацкалевич Н. А. Современная этиотропная терапия гриппа и ОРВИ у взрослых больных с отягощённой преморбидной патологией. Антибиотики и химиотер. — 2018. — Т. 63. — № 7–8. / Verevshchikov V. K., Shemyakina E. K., Sabitov A. U., Batskalevich N. A. Modern Etiotropic Therapy of Influenza and ARVI in Adult Patients with Premorbid Pathology. Antibiotiki i Khimioter 2018; 63: 7–8. [in Russian]

12. Токин И.И., Зубкова Т.Г., Дроздова Ю.В., Лиознов Д.А. Опыт этиотропной терапии ОРВИ отечественным противовирусным препаратом. Инфекционные болезни. — 2019. — Т. 17. — №4. — С. 13–17. / Tokin I.I., Zubkova T.G., Dzrodova Y.V., Lioznov D.A. Experience of etiotropic therapy of acute respiratory viral infection with domestic antiviral drug. Infectious Diseases 2019;17(4): 13–17. [in Russian]. doi: 10.20953/1729-9225-2019-4-13-1

13. Касянецко К. В., Львов Н.И., Мальцев О.В., Жданов К.В. Нуклеозидные аналоги в терапии гриппа: история и опыт. Журнал Инфектологии. — 2019. — Т. 11. — № 3 / Kasianenko K.V., Lvov N.I., Maltsev O.V., Zhdanov K.V. Nucleoside analogues for the treatment of influenza: history and experience. Journal Infektologii 2019; 11: 3. [in Russian]

14. Tang W., Cao Z., Han M. et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. BMJ 2020; 369: m1849. doi:10.1136/bmj.m1849

15. Mitjà O., Corbacho-Monné M., Ubals M. et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. Clin Infect Dis 2020; ciaa1009. doi:10.1093/cid/ciaa1009

16. Skipper C.P., Pastick K.A., Engen N.W. et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19: A Randomized Trial. Ann Intern Med 2020; M20–4207. doi:10.7326/M20-4207

17. Ye X.T., Luo Y.L., Xia S.C. et al. Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2020; 24 (6): 3390–3396. doi:10.26355/eurrev_202003_20706

18. Li Y., Xie Z., Lin W., Zhang F., Deng X., Li L. et al. Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol in adult patients with mild/moderate COVID-19: an exploratory randomized controlled trial. Cellpress. 2020. doi: 10.1016/j.medj.2020.04.001

Тихонова Елена Петровна — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск

Кузьмина Татьяна Юрьевна — к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск

Калинина Юлия Сергеевна — ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск

Сорокин Павел Владимирович — к. фарм. н., ген. директор ООО «Азол Фарма», Новоуральск