

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-11-8

## К вопросу об антивирусной терапии COVID-19

Ю.А. Ларченко<sup>1,2</sup>, О.Ю. Агапова<sup>2</sup>, Г.Г. Марьин<sup>3</sup>, О.Е. Вахрушкина<sup>1</sup>, М.В. Кухаренок<sup>1</sup>,  
С.Ю. Нистор<sup>1</sup>, Т.Ф. Гусева<sup>2</sup>, Е.А. Медведева<sup>3</sup>, К.А. Зыков<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «ГКБ им. Е.О. Мухина ДЗМ», Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup>Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

<sup>4</sup>ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены данные о заболеваемости ОРВИ и новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в России, обсуждаются основные виды противовирусного лечения ОРВИ, а также недавно опубликованные данные о применении различных противовирусных препаратов для лечения пациентов с COVID-19, при этом особое внимание уделено потенциальным биологическим мишеням препаратов. Приведены данные ряда исследований, касающиеся противовирусного препарата широкого спектра действия риамиловира. Установлено, что риамиловир — высокоэффективный препарат с хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности. Диапазон противовирусной активности риамиловира был значительно расширен за последние несколько лет. В частности, показано, что препарат может быть использован и для лечения, и для профилактики COVID-19. Риамиловир одобрен Минздравом России для терапии не только ОРВИ, но и новой коронавирусной инфекции и внесен в Клинический протокол лечения больных COVID-19, находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы, а также в Стандарт диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у военнослужащих Вооруженных Сил Российской Федерации в качестве этиотропного препарата выбора при лечении COVID-19.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** противовирусная терапия, риамиловир, ОРВИ, грипп, SARS-CoV-2, COVID-19.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Ларченко Ю.А., Агапова О.Ю., Марьин Г.Г., Вахрушкина О.Е., Кухаренок М.В., Нистор С.Ю., Гусева Т.Ф., Медведева Е.А., Зыков К.А. К вопросу об антивирусной терапии COVID-19. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2023;7(11):759–765. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-11-8.

## Antiviral therapy for COVID-19

Yu.A. Larchenko<sup>1,2</sup>, O.Yu. Agapova<sup>2</sup>, G.G. Mar'in<sup>3</sup>, O.E. Vakhrushkina<sup>1</sup>, M.V. Kukharenek<sup>1</sup>,  
S.Yu. Nistor<sup>1</sup>, T.F. Guseva<sup>2</sup>, E.A. Medvedeva<sup>3</sup>, K.A. Zykov<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>E.O. Mukhin City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>RUDN University, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup>Research Institute of Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

This article reviews data on the incidence of ARVIs and novel coronavirus infection (COVID-19) in the Russian Federation and key antiviral therapies for ARVI and discusses recent published data on the use of various antivirals for COVID-19 treatment, with particular attention to potential biological drug targets. Data from several studies on the broad-spectrum antiviral drug riamilovir are addressed. Riamilovir was found to be highly effective with good tolerability and a favorable safety profile. The range of antiviral activity of riamilovir has significantly expanded over the past few years. In particular, this drug can be used for both the treatment and prevention of COVID-19. Riamilovir was approved by the Russian Ministry of Health not only for ARVI but also for COVID-19 infection and was included in the Clinical Protocol for the inpatient treatment of patients with COVID-19 admitted to Moscow public health system medical institutions. Moreover, riamilovir is also included in the Standard for the diagnosis and treatment of novel coronavirus infection in military personnel of the Armed Forces of the Russian Federation as an etiologic agent of choice for COVID-19 treatment.

**KEYWORDS:** antiviral therapy, riamilovir, ARVI, influenza, SARS-CoV-2, COVID-19.

**FOR CITATION:** Larchenko Yu.A., Agapova O.Yu., Mar'in G.G., Vakhrushkina O.E., Kukharenek M.V., Nistor S.Yu., Guseva T.F., Medvedeva E.A., Zykov K.A. Antiviral therapy for COVID-19. *Russian Medical Inquiry.* 2023;7(11):759–765 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-11-8.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) различной этиологии, в том числе грипп и коронавирусная инфекция (COVID-19), на сегодняшний день занимают лидирующее место среди всех инфекционных заболеваний. По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия чело-

века (Роспотребнадзор) в России за 2022 г. зарегистрировано 56 997 000 случаев инфекционных и паразитарных заболеваний, что на 12% выше показателя за 2021 г. (50 716 531 случай). Увеличение общего показателя заболеваемости в 2020–2022 гг. ассоциировано с появлением в структуре заболеваемости COVID-19 и ростом числа

случаев ОРВИ<sup>1</sup>. За 2022 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 42,4 млн случаев острых инфекций верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации (ОРВИ), показатель заболеваемости составил 29 059,21 случая на 100 тыс. населения, что превышает средний многолетний показатель (СМП) заболеваемости на 40% (СМП составил 20 753,87 случая на 100 тыс. населения) и на 10,7% выше данных за 2021 г. В 2022 г. ОРВИ переболело 29,1% населения страны (в 2021 г. — 26,25%)<sup>1</sup>.

Несмотря на то, что в настоящее время новая коронавирусная инфекция практически вышла из информационного поля, по-прежнему сохраняется высокая заболеваемость. Согласно данным, представленным в государственном докладе, в России в 2022 г. было выявлено 12 102 000 случаев новой коронавирусной инфекции (в 2021 г. — 9 054 000), а показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил 8296,77 случая<sup>1</sup>. Выявлен рост заболеваемости на 34,2% по сравнению с 2021 г. На пневмонии в 2022 г. пришлось 4,6% (в 2021 г. — 22%) от всех зарегистрированных случаев COVID-19 (551 169 случаев), из них в 80,9% (445 912) случаев идентифицирован SARS-CoV-2<sup>1</sup>. Пик заболеваемости COVID-19 в 2022 г. пришелся на лиц в возрасте от 30 до 49 лет (32%), в возрастных группах от 50 до 64 лет и старше 65 лет заболеваемость составила 22 и 19% соответственно. В 2022 г. преобладали легкая и средняя формы тяжести — 69,1 и 29,8% соответственно. На тяжелую форму COVID-19 пришлось 1,1% от всех зарегистрированных случаев, что ниже данных за 2021 г. (2,5%). В национальной базе генетических последовательностей, сформированной Роспотребнадзором, на начало 2023 г. было 234 176 расшифрованных последовательностей вируса SARS-CoV-2, из которых подавляющее большинство (98,8% — 156 261) отнесены к вариантам, вызывающим беспокойство, в том числе 92,4% — к наиболее распространенному в конце 2022 г. варианту омикрон. В 2022 г. в России продолжена вакцинация против COVID-19 — 30 743 826 человек привиты вакциной против COVID-19 (в 2021 г. — 68 862 135)<sup>1</sup>.

Удельный вес вирусных пневмоний в 2022 г. составил 15,32% от общего количества пневмоний. Заболеваемость пневмонией вирусной этиологии (62,4 случая на 100 тыс. населения) относительно СМП (5,88) в 2022 г. увеличилась в 10,6 раза и уменьшилась относительно прошлого года в 4,2 раза (в 2021 г. — 265,06)<sup>1</sup>.

В рамках отчета по противогриппозной вакцинации жителей России представлены данные, согласно которым по состоянию на 31.10.2023 в стране более 26 тыс. случаев заболевания COVID-19, а преобладающими сохраняются последовательности геноварианта омикрон более чем из 290 тыс. геномных последовательностей, внесенных в базу VGARus<sup>2</sup>. Отмечается, что в Российской Федерации зарегистрировано более 64 тыс. заболевших всего за 20 дней мая 2023 г., причем среди них больше 11,5 тыс. госпитализированы и около 600 случаев смертельных исходов<sup>3</sup>.

На сегодняшний день при оценке преимущественных возбудителей респираторных инфекций недооценивают

вклад и возможность присутствия сразу нескольких вирусов, зачастую ограничиваясь выявлением возбудителя гриппа А (H1N1) или коронавируса SARS-CoV-2. У значительного числа пациентов причинами ОРВИ является именно коинфицирование различными вирусами, что выявлялось при коронавирусной, риновирусной, бокавирусной инфекциях и парагриппе [1]. Активное применение новых методов диагностики, использование молекулярных методов выявления вирусов значительно увеличивает долю верифицированных вирусных микст-инфекций. Проведенное исследование у детей с респираторной инфекцией позволило выявить в 40 из 664 образцов РНК коронавируса. Из них 52,5% пришлось на вид HCoV-NKU1, 17,5% — на вид OC43, 15% — на вид 229E и 15% — на вид NL63. В большинстве (до 70%) случаев это была коинфекция с одним или несколькими другими вирусами [1]. Таким образом, можно предположить, что неудовлетворительный эффект терапии у некоторых пациентов может быть обусловлен в том числе наличием микст-инфекции.

После попадания вируса в организм развивается каскад известных защитных механизмов, при этом успешная элиминация инфекционного агента всегда зависит от нескольких факторов, включая исходное состояние организма и, конечно, объем вирусной нагрузки. В большинстве случаев иммунный ответ организма достаточен для элиминации вируса, но у некоторых пациентов нарушение функции иммунных клеток приводит к гипертрофическому ответу. В таком случае тяжесть заболевания ассоциирована уже не с самим вирусом как основным повреждающим фактором, а с гиперергической воспалительной реакцией.

Основой этиотропного лечения вирусных инфекций являются противовирусные препараты. Показано, что максимально раннее назначение противовирусной терапии при лечении COVID-19 является наиболее эффективным в плане снижения риска развития гиперергического иммунного ответа [2]. На сегодняшний день представлен широкий спектр лекарственных противовирусных препаратов, которые действуют на разных этапах, включая присоединение вируса, проникновение в клетку, этап репликации и транскрипции вирусной ДНК или РНК (см. рисунок) [3].

Среди препаратов прямого противовирусного действия для лечения коронавирусной инфекции в России представлены ингибитор гемагглютинаина вируса гриппа / ингибитор фузии РНК-содержащих вирусов (умифеновир, энисамия йодид), воздействующие на репликационно-транскрипционный комплекс (фавипиравир), синтетический аналог нуклеотида гуанина — ингибитор синтеза вирусных РНК (риампиловир), нуклеотидный ингибитор РНК-полимеразы вируса SARS-CoV-2 (ремдесивир), синтетическая малая интерферирующая РНК (миРНК), противовирусное средство прямого действия (молнупиравир), нирматрелвир + ритонавир, препараты моноклональных антител и интерферон  $\alpha^{4,5}$  [4–15].

Ингибитор гемагглютинаина вируса гриппа — умифеновир нейтрализует вирус и препятствует его проникновению в клетку. Данный лекарственный препарат одобрен для лечения коронавирусной инфекции. Однако проведенный метаанализ 12 исследований (n=1052) показал,

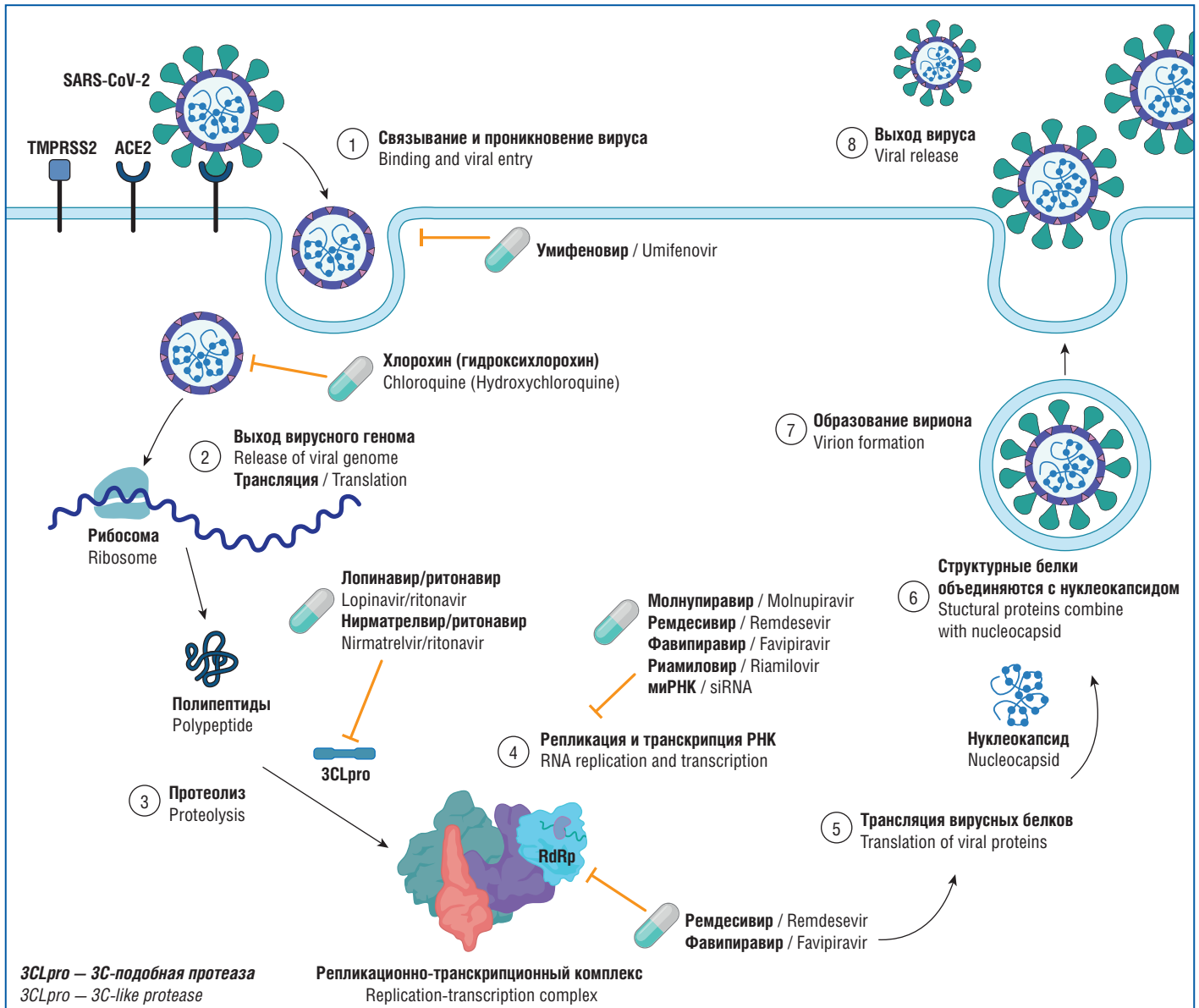
<sup>1</sup> О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2023.

<sup>2</sup> Отчет Роспотребнадзора: в России против гриппа привито более 52,7 млн человек. (Электронный ресурс.) URL: [https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news\\_details.php?ELEMENT\\_ID=26248](https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=26248) (дата обращения: 31.10.2023).

<sup>3</sup> СтопКоронавирус.РФ. Оперативные данные. (Электронный ресурс.) URL: <https://стопкоронавирус.рф>. (дата обращения: 24.05.2023).

<sup>4</sup> WHO. Living guideline: Drugs to prevent COVID-19. (Electronic resource.) URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO2019-nCoV-prophylaxes-2021-1> (access date: 24.05.2023).

<sup>5</sup> Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (09.12.2022). Утв. Минздравом России. (Электронный ресурс.) URL: <https://sudact.ru/law/vremennye-metodicheskie-rekomendatsii-profilaktika-diagnostika-i-lechenie/vremennye-metodicheskie-rekomendatsii/> (дата обращения: 24.05.2023).



**Рисунок.** Этапы жизненного цикла вируса и точки приложения противовирусных препаратов (адаптировано из [7])  
**Figure.** Stages of the viral life cycle and application points of antiviral drugs (adapted from [7])

что применение ингибитора гемагглютинаина вируса гриппа у взрослых с подтвержденным COVID-19 не влияет на течение самого заболевания, при этом отмечена безопасность применения, и чаще на 14-й день определяются отрицательные результаты полимеразной цепной реакции (ПЦР) [5]. В основе механизма действия — ингибирование слияния (препарат взаимодействует с гемагглютинином вируса и препятствует слиянию липидной оболочки вируса и клеточных мембран). Учитывая, что данные проведенных исследований использования умифеновира у пациентов с COVID-19 ограничены, они не дают возможности однозначной трактовки практического применения препарата.

Назначение препарата, который воздействует на репликационно-транскрипционный комплекс, — фавипиравира (синтетический селективный ингибитор РНК-полимеразы, активный в отношении РНК-содержащих вирусов) — у пациентов с COVID-19 показало неоднозначные результаты. Одновременное назначение фавипиравира и интерферона  $\beta_{1b}$  госпитализированным пациентам с COVID-19-ассоциированным поражением легких не показало различий

по сравнению с принимавшими гидроксихлорохин в клинических исходах [6], при этом отмечено, что последний был оценен как неэффективное лекарственное средство в терапии новой коронавирусной инфекции (ни в профилактике, ни в лечении)<sup>4</sup>. Фавипиравир в сочетании со стандартной терапией продемонстрировал более высокую эффективность у лиц младше 60 лет, у пациентов других возрастных групп не выявлено статистически значимой разницы [7]. При этом фавипиравир показал лучший эффект в сравнении с комбинацией лопинавир + ритонавир в лечении новой коронавирусной инфекции по времени элиминации вируса и времени восстановления рентгенологической картины легких [8]. Следует отметить, что комбинация лопинавир + ритонавир не подтвердила эффективность терапии у госпитализированных пациентов с COVID-19 [9]. Таким образом, использование вышеуказанных препаратов требует дальнейших исследований.

Эффективность назначения другого препарата, ингибитора РНК-полимеразы SARS-CoV-2 ремдесивира, оценена в метаанализе, включавшем исходно 2634 рабо-



ты, однако только 6 отобраны для оценки. Установлено, что препарат снижает летальность и риск перевода пациентов на искусственную вентиляцию легких, уменьшает длительность течения заболевания при сравнении со стандартной терапией [10]. Однако применение его возможно только внутривенно, что ограничивает возможность его использования в терапии у пациентов с коронавирусной инфекцией в амбулаторных условиях [11].

Синтетическая миРНК (двухцепочечная) — это комбинированный препарат, обладающий противовирусным эффектом в отношении SARS-CoV-2<sup>5</sup>. Назначение миРНК приводило к выраженному снижению титра вируса SARS-CoV-2 и уменьшению воспалительных изменений дыхательных путей в эксперименте [12]. В 2022 г. завершено клиническое исследование у пациентов с COVID-19. Результаты на момент написания статьи не опубликованы. В свободной продаже в настоящее время препарата нет, его применение возможно только в условиях стационара ингаляционно (через небулайзер). На сегодняшний день показанием к его применению является начальный период заболевания у пациентов с нетяжелым течением болезни [12].

Проведенный метаанализ, включавший в общей сложности данные 4241 пациента с нетяжелым течением COVID-19, продемонстрировал снижение риска госпитализаций или смерти на фоне применения молнупиравира и нирматрелвира/ритонавира (контрольная группа — плацебо) [13]. Молнупиравир — аналог нуклеозида, который ингибирует репликацию SARS-CoV-2. Нирматрелвир является ингибитором основной 3С-подобной протеазы (3CLpro) SARS-CoV-2, ингибирование которой препятствует вирусной репликации, а ритонавир выступает в качестве фармакокинетического усилителя, увеличивая плазменную концентрацию нирматрелвира. Однако назначение этих препаратов ограничивается тем, что изучение их эффективности проведено у невакцинированных пациентов.

Искусственные моноклональные антитела (МКА) — рекомбинантные МКА человека класса G1 — обладают противовирусным эффектом по отношению к возбудителю коронавирусной инфекции. Механизм их действия состоит в том, что они связываются с перекрывающимися эпитопами рецептор-связывающего домена S-белка, блокируют связывание S-белка SARS-CoV-2 с ангиотензинпревращающим ферментом 2, что, в свою очередь, ведет к блокированию инфицирования клеток и угнетению репликации вируса. Однокомпонентные и комбинированные препараты в Российской Федерации пока не зарегистрированы. Применение возможно только после прохождения врачебной комиссии и оформления разрешения [4]. Отмечается, что при назначении МКА отсутствует феномен «антителозависимого усиления инфекции». Их применение ограничено из-за возможности использования только в условиях стационара.

Представленные данные показывают, что в настоящее время имеются значительные трудности в выборе противовирусного препарата для лечения коронавирусной инфекции, особенно в амбулаторной практике. При этом на фармацевтическом рынке представлен эффективный противовирусный препарат широкого спектра действия — риамилловир, зарегистрированный в Российской Федерации с 2014 г. в качестве лекарственного средства для лечения гриппа. Проведенные клинические исследования доказали эффективность и безопасность риамилловира (Триазавирин®) в терапии ОРВИ негриппозной этиологии [14–18] и гриппа, в том числе в отношении многих эпидеми-

ческих штаммов вирусов гриппа типа А (H1N1, H3N2, H5N1, H5N2, H7N3, H9N2 и др.), типа В [19]. Риамилловир — противовирусный препарат, синтезированный в России, обладает широким спектром противовирусного действия. Кроме того, выявлено, что риамилловир обладает противовирусной активностью в отношении вируса клещевого энцефалита [20]. Проведенное в Китае рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование госпитализированных взрослых пациентов с COVID-19 разной степени тяжести (n=52) показало, что пациенты, получающие препарат риамилловир, в 2 раза чаще отмечали клиническое улучшение и сокращение времени до клинического улучшения по сравнению с группой плацебо. Риамилловир продемонстрировал потенциал для лечения COVID-19 благодаря противовирусному эффекту за счет уменьшения поражения жизненно важных органов и снижения потребности в терапевтической поддержке, а также хорошую переносимость и безопасность лечения. Однако в связи с отсутствием новых зараженных SARS-CoV-2 исследование было прекращено досрочно, что не позволило достигнуть требуемой статистической мощности. Тем не менее было установлено сокращение времени до лабораторной нормализации уровня нейтрофилов, лимфоцитов, С-реактивного белка, D-димера, трансаминаз и лактатдегидрогеназы [21]. По результатам проведенных исследований препарат Триазавирин® внесен в Методические указания по использованию фармакологических средств при лечении коронавирусной инфекции (COVID-19) под редакцией академика Яна Баофэна (Китайская Народная Республика). Исследование, проведенное при участии 214 пациентов со среднетяжелой формой заболевания COVID-19, получавших риамилловир, продемонстрировало, что на фоне терапии риамилловиром клиническое улучшение в среднем наступало через 6–7 дней, а в трети случаев к 4-му дню отмечена нормализация температуры [22]. У 63% пациентов к 10–11-му дню терапии отмечена элиминация SARS-CoV-2 (подтвержденная отрицательным результатом ПЦР на 10–11-й день и двукратным отрицательным результатом на 14–19-й день лечения). Выявлена положительная динамика по разрешению воспалительного процесса в легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК): к 19-му дню у 10% не обнаружили выявленных ранее признаков поражения легких или его прогрессирования. По данным КТ ОГК через 1–2 мес. после выписки число пациентов с отсутствием признаков поражения возросло до 27%. В результате лечения у пациентов зафиксировано достоверное снижение уровня С-реактивного белка. В процессе наблюдения значимых нежелательных явлений не зафиксировано [22].

В рамках постановления Правительства Российской Федерации от 03.04.2020 № 441 в августе — декабре 2020 г. проведены рандомизированные открытые исследования по изучению эффективности и безопасности как лечебного, так и профилактического применения препарата Триазавирин® на базе МАУ «Городская клиническая больница № 14» (г. Екатеринбург). Так, при применении данного препарата в качестве монотерапии при лечении пациентов с COVID-19, по субъективной оценке лечащих врачей, 95,84% пациентов были здоровы к 4-му врачебному визиту (12-й день наблюдений). Отсутствие нежелательных явлений в процессе лечения больных COVID-19 позволяет говорить о хорошей переносимости данного препарата [23].

Исследование профилактической эффективности и безопасности у 113 лиц, постоянно контактировавших с больны-

ми COVID-19 (контакты 1-го уровня), принимавших препарат Триазавирин® по 1 капсуле 250 мг в день в течение 20 дней, показало 97,35% эффективность профилактического приема препарата (методом ПЦР не выявлен возбудитель COVID-19). В процессе исследования не зарегистрировано значимых нежелательных явлений и побочных реакций, в том числе в виде изменения лабораторных показателей или результатов ЭКГ на фоне применения препарата в течение 20 дней [24].

На основании опубликованных результатов клинических исследований и наблюдений, а также собственного практического опыта ведения более 4000 пациентов с диагнозом COVID-19 разной степени тяжести за период пандемии COVID-19 начиная с 2020 г. на базе ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России и медицинских учреждений АО «Группа компаний «МедСи», разработан и активно применяется ступенчатый алгоритм лечения пациентов с COVID-19, в котором Триазавирин® используется как противовирусный компонент [2]. Имеющиеся клинические данные позволили включить препарат в Клинический протокол лечения больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы [25].

Важно отметить, что препарат Триазавирин® в терапии различных вирусных инфекций успешно применяли не только ведущие учреждения гражданского здравоохранения, но и военные госпитали. Так, он продемонстрировал клиническую эффективность и безопасность в рамках ретроспективного сравнительного исследования клинической эффективности и безопасности применения препаратов прямого противовирусного действия (Триазавирин®, рибавирин, умифеновир) в лечении пациентов с COVID-19 средней тяжести в условиях инфекционного стационара клиники инфекционных болезней Военно-медицинской академии (г. Санкт-Петербург) [26]. Материалом исследования были истории болезни 108 пациентов с лабораторно подтвержденной SARS-CoV-2-инфекцией средней степени тяжести. В результате выявлены статистически значимое снижение длительности лихорадки, кашля, аносмии и более быстрая элиминация вируса из организма в группе пациентов, получавших Триазавирин®. На фоне приема данного препарата также наблюдали снижение уровня неспецифических маркеров воспаления в сыворотке крови и нормальные показатели печеночных ферментов на протяжении лечения в отличие от группы пациентов, получавших комбинированную противовирусную терапию (рибавирин + умифеновир). Нежелательных явлений при использовании препарата не выявлено. Важно отметить, что у пациентов, получавших Триазавирин®, клиническое улучшение наступало статистически значимо быстрее, чем в группе сравнения, равно как и более быстрая элиминация вируса из верхних дыхательных путей по результатам МАНК-теста также наблюдалась в группе получавших Триазавирин®. По итогам проведенных исследований и практического опыта лечения новой коронавирусной инфекции [26–28] препарат Триазавирин® включен в Стандарт диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у военнослужащих Вооруженных Сил Российской Федерации в качестве этиотропного препарата выбора.

Широкий спектр противовирусной активности (универсальность) риамилвира в отношении различных РНК-со-

державших вирусов (грипп, ОРВИ, новая коронавирусная инфекция и др.) позволяет оперативно начать лечение, не дожидаясь результатов экспресс-тестирования, а также сделать терапию эффективной даже при сомнениях в диагнозе и отсутствии возможности тестирования.

Учитывая перспективность применения препарата риамилвир, активно проводятся его исследования. В настоящее время готовятся к публикации результаты рандомизированного двойного слепого контролируемого многоцентрового клинического исследования, проведенного на базе 11 аккредитованных клинических центров, включая ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России и др. Цель исследования: оценка эффективности и безопасности противовирусного препарата Триазавирин® у пациентов с легкой формой COVID-19 (n=180), которые принимали препарат по схеме: 1 капсула 250 мг 5 р/сут на протяжении 10 дней<sup>6</sup>. Проведено также рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое клиническое исследование применения препарата Триазавирин® в профилактике SARS-CoV-2-инфекции у взрослых, контактировавших в домашних условиях с лицом с симптоматическими проявлениями подтвержденной SARS-CoV-2-инфекции (прием по 1 капсуле (250 мг) 1 р/сут на протяжении 10 дней 750 взрослыми пациентами с отрицательной ПЦР на SARS-CoV-2)<sup>7</sup>. Результаты исследования также готовятся к публикации.

По результатам проведенных клинических исследований Минздрав России расширил показания к применению лекарственного препарата Триазавирин® — препарат разрешен к применению в составе комплексной терапии гриппа и других ОРВИ у взрослых пациентов, а также для профилактики SARS-CoV-2-инфекции у взрослых, совместно проживающих с лицом с симптоматическими проявлениями подтвержденного COVID-19.

В настоящее время зафиксирована отчетливая динамика снижения заболеваемости COVID-19, но сохраняется необходимость в поиске эффективных и безопасных противовирусных препаратов отечественных производителей как для профилактики, так и для элиминации возбудителя из организма. Предложено несколько препаратов этиотропной терапии коронавирусной инфекции, воздействующих на репликационно-транскрипционный комплекс, таких как фавипиравир, ремдесивир, молнупиравир, риамилвир. При этом установлено, что риамилвир может быть использован как для лечения, так и для профилактики ОРВИ и COVID-19 с хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности. Это особенно важно при высокой склонности вируса SARS-CoV-2 к образованию новых рекомбинантных штаммов [26] и в условиях, когда нельзя исключить повторных волн роста заболеваемости. ▲

### Литература / References

- Jevšnik, M., Uršič, T., Žigon, N. et al. Coronavirus infections in hospitalized pediatric patients with acute respiratory tract disease. *BMC Infect Dis.* 2012;12:365. DOI: 10.1186/1471-2334-12-365.
- Зыков К.А., Сеницын Е.А., Рвачева А.В. и др. Обоснование нового алгоритма амбулаторной лекарственной терапии пациентов с COVID-19, основанного на принципе множественных воздействий. Антибиотики и химиотерапия. 2021;66(3–4):49–61. DOI: 10.37489/0235-2990-2021-66-3-4-49-61.

<sup>6</sup> Государственный реестр разрешений на проведение клинических исследований Министерства здравоохранения России, 2023 г., обновлено на 15 ноября 2023 г. (Электронный ресурс.) URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=8622c3a2-ea0a-4abd-a6b3-1af6d0e7721e&CIPermGUID=3183e79e-c971-42a9-b772-c3acab2b31fc> (дата обращения: 15.11.2023).

<sup>7</sup> Государственный реестр разрешений на проведение клинических исследований Министерства здравоохранения России, 2023 г., обновлено на 15 ноября 2023 г. (Электронный ресурс.) URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=46d414e2-9ef4-4a4b-88e3-72cf708994bd&CIPermGUID=4b4f214d-2565-49dd-ae8f-024124596261> (дата обращения: 15.11.2023).



- [Zykov K.A., Sinitsyn E.A., Rvacheva A.V. et al. Substantiation of a new algorithm for outpatient drug therapy of patients with COVID-19 based on the principle of multiple exposures. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2021;66(3-4):49–61 (in Russ.). DOI: 10.37489/0235-2990-2021-66-3-4-49-61.
3. Schulz T.F., Falke D. Antivirale Chemotherapie. In: Suerbaum S., Hahn H., Burchard G.D. et al., eds. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Springer-Lehrbuch. Springer, Berlin, Heidelberg. DOI: 10.1007/978-3-642-24167-3\_108.
4. Ong C.W., Migliori G.B., Raviglione M. et al. Epidemic and pandemic viral infections: Impact on tuberculosis and the lung: A consensus by the World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAidid), Global Tuberculosis Network (GTN), and members of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Study Group for Mycobacterial Infections (ESGMYC). *Eur Respir J*. 2020;56(4):2001727. DOI: 10.1183/13993003.01727-2020.
5. 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):481–490. DOI: 10.1002/jmv.26256.
6. Khamis F., Al Naabi H., Al Lawati A. et al. Randomized controlled open label trial on the use of favipiravir combined with inhaled interferon beta-1b in hospitalized patients with moderate to severe COVID-19 pneumonia. *Int J Infect Dis*. 2021;102:538–543. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.11.008.
7. Shah P.L., Orton C.M., Grinsztejn B. et al.; PIONEER trial group. Favipiravir in patients hospitalised with COVID-19 (PIONEER trial): A multicentre, open-label, phase 3, randomized controlled trial of early intervention versus standard care. *Lancet Respir Med*. 2022;S2213-2600(22)00412-X. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00412-X.
8. Coomes E.A., Haghbayan H. Favipiravir, an antiviral for COVID-19? *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(7):2013–2014. DOI: 10.1093/jac/dkaa171.
9. Cao B., Wang Y., Wen D. et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1787–1799. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.
10. Beckerman R., Gori A., Jayakumar S. et al. Remdesivir for the treatment of patients hospitalized with COVID-19 receiving supplemental oxygen: A targeted literature review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2022;12(1):9622. DOI: 10.1038/s41598-022-13680-6.
11. Анциферов М.Б., Аронов Л.С., Белевский А.С. и др. Клинический протокол лечения больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы. Под ред. А.И. Хрипуна. М.; 2020.
- [Antsiferov M.B., Aronov L.S., Belevsky A.S. et al. Clinical protocol for the treatment of patients with a new coronavirus infection (COVID-19) who are on inpatient treatment in medical organizations of the state healthcare system of the city of Moscow. Khripun A.I., ed. Moscow; 2020 (in Russ.).]
12. Khaitov M., Nikonova A., Shilovskiy I. et al. Silencing of SARS-CoV-2 with modified siRNA-peptide dendrimer formulation. *Allergy*. 2021;76(9):2840–2854. DOI: 10.1111/all.14850.
13. Lai C.C., Wang Y.H., Chen K.H. et al. The clinical efficacy and safety of anti-viral agents for non-hospitalized patients with COVID-19: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Viruses*. 2022;14(8):1706. DOI: 10.3390/v14081706.
14. Тихонова Е.П., Кузмина Т.Ю., Андропова Н.В. и др. Изучение эффективности противовирусных препаратов (умифеновира, триазавирина) в отношении острых респираторных вирусных инфекций. *Казанский медицинский журнал*. 2018;99(2):215–223. DOI: 10.17816/KMJ2018-215.
- [Tikhonova E.P., Kuzmina T.Y., Andronova N.V. et al. Study of effectiveness of antiviral drugs (umifenovir, triazavirin) against acute respiratory viral infections. *Kazan Medical Journal*. 2018;99(2):215–223 (in Russ.).] DOI: 10.17816/KMJ2018-215.
15. Киселев О.И., Деева Э.Г., Мельникова Т.И. и др. Новый противовирусный препарат Триазавирин. Результаты II фазы клинического исследования. *Вопросы вирусологии*. 2012;57(6):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 (in Russ.).]
16. Вереvshchikov В.К., Шемякина Е.К., Сабитов А.У., Бацкалевич Н.А. Современная этиотропная терапия гриппа и ОРВИ у взрослых больных с отягощенной преморбидной патологией. *Антибиотики и химиотерапия*. 2018;63(7–8):47–50.
- [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. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2018;63(7–8):47–50 (in Russ.).]
17. Токин И.И., Зубкова Т.Г., Дроздова Ю.В., Лиознов Д.А. Опыт этиотропной терапии ОРВИ отечественным противовирусным препаратом. *Инфекционные болезни*. 2019;17(4):13–17. DOI: 10.20953/1729-9225-2019-4-13-1.
- [Tokin I.I., Zubkova T.G., Drozdova 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 Russ.).] DOI: 10.20953/1729-9225-2019-4-13-1.
18. Касьяненко К.В., Львов Н.И., Мальцев О.В., Жданов К.В. Нуклеозидные аналоги в терапии гриппа: история и опыт. *Журнал инфектологии*. 2019;11(3):20–26. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-20-26.
- [Kasyanenko K.V., Lvov N.I., Maltsev O.V., Zhdanov K.V. nucleoside analogues for the treatment of influenza: history and experience. *Journal Infectology*. 2019;11(3):20–26 (in Russ.).] DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-20-26.
19. Rusinov V.L., Sapozhnikova I.M., Ulomskii E.N. et al. Nucleophilic substitution of nitro group in nitrotriazolotriazines as a model of potential interaction with cysteine-containing proteins. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2015;51(3):275–280. DOI: 10.1007/s10593-015-1695-4.
20. Чулахин О.Н., Русинов В.Л., Уломский Е.Н. и др. Способ получения натриевой соли 2-метилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-c]-1,2,4-триазин-7-она, дигидрата, обладающей противовирусной активностью. Патент RU2343154C2. Опубл. 10.01.2009.
- [Chupakhin O.N., Rusinov V.L., Ulomskij E.N. et al. 2-Methylthio-6-nitro-1,2,4-triazolo[5,1-c]-1,2,4-triazine-7(4H)-one sodium salt hydrate possessing antiviral activity. Patent RU2343154C2. Published 01.10.2009 (in Russ.).]
21. Wu X., Yu K., Wang Y. et al. Efficacy and safety of triazavirin. Efficacy and safety of triazavirin therapy for coronavirus disease 2019: A pilot randomized controlled trial. *Engineering (Beijing)*. 2020;6(10):1185–1191. DOI: 10.1016/j.eng.2020.08.011.
22. Сабитов А.У., Белоусов В.В., Един А.С. и др. Практический опыт применения препарата риамиловир в лечении пациентов с COVID-19 средней степени тяжести. *Антибиотики и химиотерапия*. 2020;65(7–8):27–30. DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-27-30.
- [Sabitov A.U., Belousov V.V., Odin A.S. et al. Practical experience of using the drug Riamilovir in the treatment of patients with COVID-19 of moderate severity. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2020;65(7–8):27–30 (in Russ.).] DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-27-30.
23. Сабитов А.У., Сорокин П.В., Дашутина С.Ю. Эффективность и безопасность применения препарата Риамиловир в лечении пациентов с COVID-19. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021;66(1-2):35–37. DOI: 10.37489/0235-2990-2021-66-1-2-33-37.
- [Sabitov A.U., Sorokin P.V., Dashutina S.U. The Efficacy and Safety of Riamilovir in the Treatment of Patients with COVID-19. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2021;66(1-2):35–37 (in Russ.).] DOI: 10.37489/0235-2990-2021-66-1-2-33-37.
24. Сабитов А.У., Сорокин П.В., Дашутина С.Ю. Опыт профилактического применения препарата Риамиловир в очагах коронавирусной инфекции (COVID-19). *Терапевтический архив*. 2021;93(4):435–439. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200751.
- [Sabitov A.U., Sorokin P.V., Dashutina S.Yu. Experience of the preventive use of the drug Riamilovir in the foci of coronavirus infection (COVID-19) Therapevticheskii Arkhiv (Ter Arkh.). 2021;93(4):435–439 (in Russ.).] DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200751.
25. Анциферов М.Б., Аронов Л.С., Белевский А.С. и др. Клинический протокол лечения больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы. Под ред. А.И. Хрипуна. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; 2020.
- [Antsiferov M.B., Aronov L.S., Belevsky A.S. and others. Clinical protocol for the treatment of patients with a new coronavirus infection (COVID-19) undergoing inpatient treatment in medical organizations of the state healthcare system of the city of Moscow. Khripun A.I., ed. M.: State Budgetary Institution "NIOZMM DZM"; 2020 (in Russ.).]
26. Мальцев О.В., Касьяненко К.В., Козлов К.В. и др. Перспективы использования нуклеозидного аналога риамиловира в лечении пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. *Терапевтический архив*. 2022;94(10):1171–1176. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201920.
- [Maltsev O.V., Kasyanenko K.V., Kozlov K.V. et al. Prospects of using the nucleoside analogue riamilovir in patients with SARS-CoV-2 infection. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter Arkh.)*. 2022;94(10):1171–1176 (in Russ.).] DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201920.
27. Касьяненко К.В., Мальцев О.В., Козлов К.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность применения Риамиловира при лечении пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. *Антибиотики и химиотерапия*. 2020;65(11-12):16–21.
- [Kasyanenko K.V., Maltsev O.V., Kozlov K.V. et al. Clinical Efficiency and Safety of Riamilovir for Treating Patients with SARS-CoV-2 Infection. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2020;65(11-12):16–21 (in Russ.).] DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-16-21.
28. Касьяненко К.В., Козлов К.В., Мальцев О.В. и др. Оценка эффективности риамиловира в комплексной терапии больных COVID-19. *Терапевтический архив*. 2021;93(3):292–296. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200719.
- [Kasyanenko K.V., Kozlov K.V., Maltsev O.V. et al. Evaluation of the effectiveness of Riamilovir in the complex therapy of patients with COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter Arkh.)*. 2021;93(3):290–294 (in Russ.).] DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200719.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Ларченко Юлия Александровна** — заведующая пульмонологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. Е.О. Мухина ДЗМ», 111399, Россия, г. Москва, Федеративный пр-т, д. 17; старший лаборант кафедры факультетской терапии и профболезней НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4.

**Агапова Ольга Юрьевна** — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4.

**Марьин Герман Геннадьевич** — д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Российского университета дружбы народов; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ORCID iD 0000-0003-2179-8421.

**Вахрушкина Ольга Евгеньевна** — к.м.н., врач-пульмонолог пульмонологического отделения ГБУЗ «ГКБ им. Е.О. Мухина ДЗМ»; 111399, Россия, г. Москва, Федеративный пр-т, д. 17.

**Кухаренок Мария Вячеславовна** — врач-пульмонолог пульмонологического отделения ГБУЗ «ГКБ им. Е.О. Мухина ДЗМ»; 111399, Россия, г. Москва, Федеративный пр-т, д. 17.

**Нистор Светлана Юрьевна** — врач функциональной диагностики пульмонологического отделения ГБУЗ «ГКБ им. Е.О. Мухина ДЗМ»; 111399, Россия, г. Москва, Федеративный пр-т, д. 17.

**Гусева Татьяна Федоровна** — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4.

**Медведева Евгения Александровна** — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; ORCID iD 0000-0001-7786-3777.

**Зыков Кирилл Алексеевич** — д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор РАН, заместитель директора по научной и инновационной работе ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; 115682, Россия, г. Москва, Ореховый б-р, д. 28; заведующий кафедрой факультетской терапии и профболезней НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; ORCID iD 0000-0003-3385-2632.

**Контактная информация:** Агапова Ольга Юрьевна, e-mail: o.yu.agapova@ya.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Статья поступила:** 05.09.2023.

**Поступила после рецензирования:** 28.09.2023.

**Принята в печать:** 23.10.2023.

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Yuliya A. Larchenko** — Head of the Department of Pulmonology, E.O. Mukhin City Clinical Hospital; 17, Federativnyy av., Moscow, 111399, Russian Federation; senior laboratory assistant of the Department of the of the Faculty Therapy and Occupational Diseases of the N.A. Semashko Scientific Educational Institution of Clinical Medicine; A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russian Federation.

**Olga Yu. Agapova** — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of the of the Faculty Therapy and Occupational Diseases of the N.A. Semashko Scientific Educational Institution of Clinical Medicine; A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russian Federation.

**German G. Mar'in** — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, professor of the Department of Epidemiology, RUDN University; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2179-8421.

**Olga E. Vakhrushkina** — C. Sc. (Med.), pulmonologist of the Department of Pulmonology, E.O. Mukhin City Clinical Hospital; 17, Federativnyy av., Moscow, 111399, Russian Federation.

**Mariya V. Kukharenek** — pulmonologist of the Department of Pulmonology, E.O. Mukhin City Clinical Hospital; 17, Federativnyy av., Moscow, 111399, Russian Federation.

**Svetlana Yu. Nistor** — functional diagnostics doctor of the Department of Pulmonology, E.O. Mukhin City Clinical Hospital; 17, Federativnyy av., Moscow, 111399, Russian Federation.

**Tatyana F. Guseva** — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of the of the Faculty Therapy and Occupational Diseases of the N.A. Semashko Scientific Educational Institution of Clinical Medicine; A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russian Federation.

**Evgeniya A. Medvedeva** — C. Sc. (Med.), assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7786-3777.

**Kirill A. Zykov** — Dr. Sc. (Med.), Corresponding Member of the RAS, Professor of the RAS, Deputy Director for Scientific and Innovative Work, Research Institute of Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency of Russia; 28, Orekhovyy blvd., Moscow, 115682, Russian Federation; Head of the Department of the of the Faculty Therapy and Occupational Diseases of the N.A. Semashko Scientific Educational Institution of Clinical Medicine; A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3385-2632.

**Contact information:** Olga Yu. Agapova, e-mail: o.yu.agapova@ya.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interest.**

**Received** 05.09.2023.

**Revised** 28.09.2023.

**Accepted** 23.10.2023.