

COVID-19: ОБЗОР АКТУАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ЭТИОТРОПНОГО ЛЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Е.А. Сеницын^{1,2}, Е.В. Смолякова^{1,2}, С.С. Камышанов³, К.А. Зыков^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва, Российская Федерация

² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванная РНК-содержащим вирусом SARS-CoV-2, оказала серьёзное влияние не только на жизненный уклад и здоровье людей, но и на мировую экономику в целом. По эпидемиологическим данным, на территории Российской Федерации максимум заболеваемости пришёлся на январь-февраль 2022 года, при этом летальность от COVID-19 составила 1,9%. Многочисленные работы по изучению патогенеза COVID-19 позволили улучшить подходы к разработке эффективных терапевтических стратегий, тем не менее на сегодняшний день остаются нерешёнными важные вопросы по клиническому применению имеющихся на рынке новых и перепрофилированных препаратов. Известно, что наиболее эффективным для предотвращения развития гиперактивации иммунного ответа и запуска цитокинового шторма является раннее назначение этиотропных препаратов. Эти лекарственные средства по механизму действия можно разделить на три группы: препятствующие проникновению вируса в клетку, воздействующие на репликационно-транскрипционный комплекс и препараты, обладающие как прямым, так и опосредованным противовирусным действием. В рамках данной статьи проводится обзор препаратов, обладающих противовирусной активностью в отношении SARS-CoV-2.

Ключевые слова: COVID-19; этиотропная терапия; лечение.

Для цитирования:

Сеницын Е.А., Смолякова Е.В., Камышанов С.С., Зыков К.А. COVID-19: обзор актуальных методов этиотропного лечения новой коронавирусной инфекции. *Клиническая практика*. 2023;14(3):95–102. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract473525>

Поступила 06.06.2023

Принята 20.07.2023

Опубликована 28.07.2023

ВВЕДЕНИЕ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила 05.05.2023 об окончании пандемии, тем не менее актуальность проблемы COVID-19 остаётся высокой. При анализе заболеваемости очевидным становится снижение смертности, что обусловлено как ростом числа вариантов Omicron SARS-CoV-2 с более лёгким клиническим течением заболевания, так и формированием высокого уровня коллективного иммунитета среди переболевших и вакцинированных [1]. Однако только за первые три недели мая 2023 года в Российской Федерации заболело более 64 тыс. человек, из них более 11,5 тыс. потребовалась госпитализация, почти 600 человек погибли [2]. Становится очевидным, что в такой ситуации основная нагрузка ложится на амбулаторное звено медицинской помощи, при этом наиболее актуальный вариант лечения — этиотропная терапия как один из ключевых элементов комплексного лечения коронавирусной инфекции.

ЭТИОТРОПНОЕ ЛЕЧЕНИЕ COVID-19

Препараты, воздействующие на вирус SARS-CoV-2, необходимо назначать как можно раньше — в первые дни от начала заболевания, чтобы не допустить развития гиперергического иммунного ответа [3]. По механизму действия их можно разделить на три группы: препятствующие проникновению вируса в клетку, воздействующие на репликационно-транскрипционный комплекс и другие препараты, обладающие как прямым, так и опосредованным противовирусным действием (рис. 1) [4].

Препараты, нейтрализующие вирус и препятствующие его проникновению в клетку

Умифеновир. Препарат по механизму противовирусного действия относится к ингибиторам слияния (фузии), взаимодействует с гемагглютинином вируса и препятствует слиянию липидной оболочки вируса и клеточных мембран. В России

COVID-19: AN UPDATE ON THE MODERN ETIOTROPIC THERAPY METHODS FOR THE NEW CORONAVIRUS INFECTION

E.A. Sinitsyn^{1,2}, E.V. Smolyakova^{1,2}, S.S. Kamyshanov³, K.A. Zykov^{1,2}

¹ Pulmonology Scientific Research Institute, Moscow, Russian Federation

² Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 RNA-virus, has a significant impact not only on the people's lifestyle and health, but on the global economy, as well. According to the epidemiological data, the highest level of the sickness rate in Russian Federation was in January-February of 2022, while the death rate was 1.9%. The numerous studies on the COVID-19 pathogenesis allowed improving the approaches to the development of efficient clinical strategies. However, a number of important issues regarding the clinical applications of new and repurposed drugs on the market still remain unresolved. It is a well-known fact that the most effective way of preventing the immune system from developing the hyperactive reaction known as a cytokine storm is prescribing the etiotropic therapy as fast as possible. Etiotropic drugs are divided into three large groups: those preventing the virus from penetrating the cell, those affecting the replication-transcriptional complex and the last but not the least group is the drugs with the direct or indirect cytotoxic effect. This review introduces some important data regarding the etiotropic treatment methods for the new coronavirus disease.

Keywords: COVID-19; etiotropic therapy; treatment.

For citation:

Sinitsyn EA, Smolyakova EV, Kamyshanov SS, Zykov KA. COVID-19: an Update on the Modern Etiotropic Therapy Methods for the New Coronavirus Infection. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(3):95–102. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract473525>

Submitted 06.06.2023

Revised 20.07.2023

Published 28.07.2023

и Китае умифеновир одобрен и внесён в список препаратов для лечения COVID-19, однако, по данным метаанализа 12 клинических исследований ($n=1052$), было сделано заключение, что применение умифеновира у взрослых пациентов с лабораторно подтверждённым COVID-19 хотя и является безопасным и связано с более высокой частотой отрицательных результатов полимеразной цепной реакции на 14-й день, но не оказывает влияния на течение заболевания и улучшение клинических исходов [5]. Таким образом, данные по применению умифеновира у пациентов с COVID-19 ограничены, зачастую противоречивы и не позволяют сформулировать однозначные рекомендации по практическому применению препарата.

Вируснейтрализующие антитела. Одним из наиболее современных подходов в терапии тяжёлых форм COVID-19 является использование вируснейтрализующих антител. В начале пандемии широко рассматривалась возможность использования плазмы реконвалесцентных пациентов, содержащей высокий титр вируснейтрализующих антител против SARS-CoV-2. В первую очередь, преимущество *антиковидной плазмы* состояло в деше-

визне по сравнению с рекомбинантными антителами, производство и получение которых дороже и сложнее. Важно отметить, что антиковидная плазма широко использовалась для лечения пациентов во время других вспышек вирусных заболеваний, таких как грипп А, SARS-CoV, MERS-CoV и вирус Эбола [6]. Ожидаемый терапевтический эффект заключается в уменьшении вирусемии, профилактике развития цитокинового шторма. Ограничением метода представляется достаточно узкое терапевтическое окно, так как действие антиковидной плазмы наиболее эффективно на ранних стадиях заболевания. Кроме того, имеются сообщения о побочных эффектах, связанных с переливанием плазмы, такими как озноб, лихорадка и анафилактические реакции [7–9].

На протяжении всего периода пандемии данные об эффективности антиковидной плазмы у пациентов с SARS-CoV-2 оставались противоречивыми. Ещё во время первой волны в 2020 году на базе ФНКЦ ФМБА России было проведено отдельное одноцентровое рандомизированное исследование, показавшее эффективность плазмы реконвалесцентных [10], в то время как метаанализ 33 рандо-

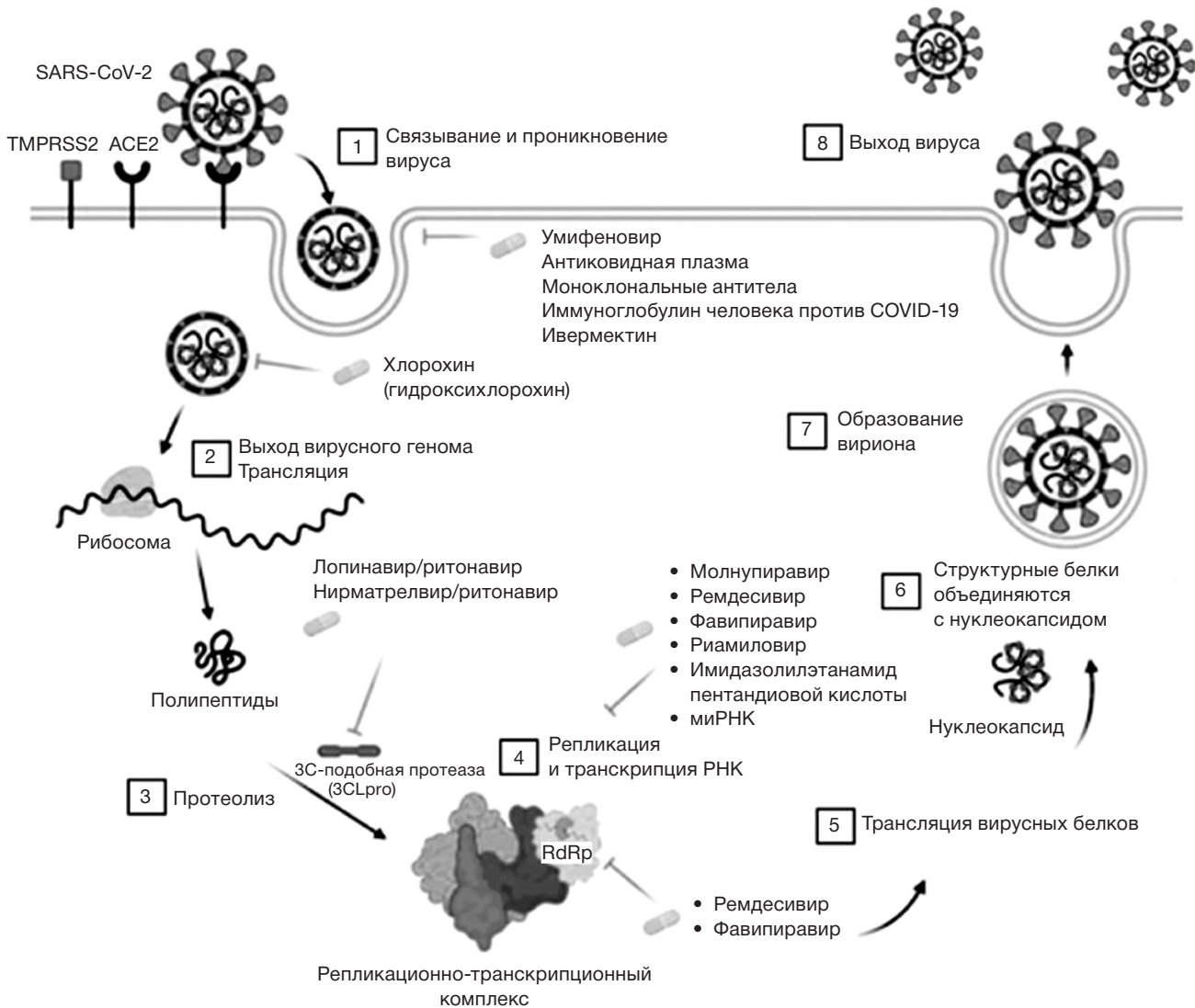


Рис. 1. Предполагаемый механизм действия препаратов этиотропной терапии COVID-19 (адаптирован [4]).

Fig. 1. Assumed mechanism of the drugs' action in the COVID-19 etiotropic therapy (adapted from [4]).

мизированных клинических исследований с общим количеством пациентов 16 477 данную эффективность не подтвердил [11]. Один из последних мета-анализов, в который вошли 32 рандомизированных клинических исследования с общим числом участников 21 478, показал, что введение антиковидной плазмы не приводит к достоверному снижению 28-дневной смертности у пациентов с COVID-19 (20,0% в группе антиковидной плазмы против 20,8% в группе сравнения). Для всех вторичных исходов также не было выявлено существенных различий между сравниваемыми группами. В связи с этим был сделан вывод, что введение антиковидной плазмы не следует использовать в качестве рутинного метода лечения пациентов с COVID-19 [12]. В свою очередь введение антиковидной плазмы пациентам с ослабленным иммунитетом, переносив-

шим COVID-19, продемонстрировало безопасность и эффективность её применения. У 44 иммунокомпromетированных пациентов, перенёсших трансплантацию органов (59,1%), трансплантацию гемопоэтических клеток (22,7%), со злокачественными гематологическими (11,4%) и аутоиммунными (6,8%) заболеваниями, на фоне введения антиковидной плазмы с высоким титром антител отмечалось снижение смертности и регистрировались лучшие клинические показатели в сравнении с контрольной группой пациентов с ослабленным иммунитетом. Таким образом, антиковидная плазма с высокими титрами антител может рассматриваться в лечении пациентов с COVID-19 со сниженным иммунитетом [13]. Следует отметить, что актуальная версия отечественных рекомендаций по лечению пациентов с COVID-19 допускает применение антиковид-

ной плазмы только тем пациентам, у которых отсутствует значимый собственный иммунный ответ (IgG к S белку SARS-CoV-2 менее 20 BAU/мл у невакцинированных или IgG к S1 домену Spike гликопротеина вируса SARS-CoV-2 менее 50 BAU/мл — у вакцинированных пациентов) [14].

Нейтрализующие рекомбинантные моноклональные антитела, по мнению ряда авторов, являются одним из наиболее перспективных направлений в терапии COVID-19 [15]. К ним относятся бептеловимаб, бамланивимаб, этесевимаб, казириривимаб, имдевимаб, сотровимаб, регданвимаб, тиксагевимаб и цилгавимаб. Хотя данные *in vitro* показывают, что этот класс препаратов по-прежнему эффективен против варианта коронавируса Delta, полученная актуальная информация свидетельствует об ограниченной эффективности против более новых, а также наиболее распространённых в настоящее время штаммов, таких как Omicron. Более того, представленные препараты демонстрируют различную эффективность в отношении субвариантов вируса. Так, бамланивимаб и этесевимаб не продемонстрировали нейтрализующей активности в отношении Omicron/BA.2, а имдевимаб, сохранив активность в отношении этого штамма, не продемонстрировал её по отношению к Omicron/BA.1 и Omicron/BA.1.1 [16]. То же касается и бептеловимаба, который 30 ноября 2022 года был добавлен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в список авторизованных препаратов против COVID-19, а 6 декабря того же года уже исключён из него в связи с низкой эффективностью против субвариантов Omicron BQ.1, BQ.1.1, XBB, наиболее распространённых на тот момент времени на территории США [17]. В этой связи актуален поиск эффективной терапии наиболее «устойчивых» к биологическим препаратам штаммов SARS-CoV-2. В одном из таких исследований показана эффективность коктейлей антител EV053273 и EV053286 против субвариантов Omicron, устойчивых к так называемой REGENCOV-терапии, состоящей из касириривимаба и имдевимаба [18]. Таким образом, успех терапии моноклональными антителами напрямую зависит от генотипирования штамма вируса, проведение которого практически неосуществимо в условиях реальной клинической практики.

Иммуноглобулин человека против COVID-19.

Применение препарата основано на концепции пассивной иммунизации. Действующим началом явля-

ются иммуноглобулины класса G (не менее 95%), полученные из пула плазмы доноров и обладающие активностью к SARS-CoV-2 [14]. Польза терапии внутривенным иммуноглобулином человека при COVID-19 остаётся спорной, а число качественно проведённых РКИ — недостаточным. В метаанализе, включившем 4 РКИ (из них только одно плацебоконтролируемое) и 3 когортных исследования с общим числом пациентов 825, авторы также указывают на «низкую степень доказательности» из-за неоднородности анализируемых данных и приходят к неоднозначным выводам. С одной стороны, раннее введение иммуноглобулина человека пациентам с крайне тяжёлым течением приводило к снижению риска смерти (у нетяжёлых пациентов такого влияния не выявлено), с другой — к увеличению сроков пребывания в стационаре крайне тяжёлых/тяжёлых пациентов и к снижению сроков — у нетяжёлых [19].

Ивермектин. Противопаразитарный препарат продемонстрировал *in vitro* противовирусный эффект в отношении нескольких вирусных агентов, включая SARS-CoV-2. В экспериментах было показано, что ивермектин препятствует прикреплению вируса к клеточной мембране, снижая концентрацию вирусной РНК почти в 5000 раз. Эти данные способствовали широкому использованию препарата для терапии COVID-19 в некоторых странах, особенно в Латинской Америке. Однако метаанализ 25 РКИ ($n=6310$) не продемонстрировал влияния терапевтических доз ивермектина на летальность и риск перевода на искусственную вентиляцию лёгких у пациентов с COVID-19 вне зависимости от тяжести течения заболевания. Это может объясняться недостаточной дозой препарата, так как ранее было установлено, что достижение противовирусного эффекта у человека возможно при увеличении максимально безопасной суточной дозы в 17 раз [20]. Поскольку актуальные данные об эффективности и безопасности ивермектина для лечения пациентов с COVID-19 являются спорными, использование препарата в рутинной практике не рекомендовано ВОЗ.

Другие препараты, обладающие прямыми и опосредованными противовирусными свойствами

Макролиды. В открытом нерандомизированном клиническом исследовании, проведённом во Франции в марте 2020 года, было показано, что на фоне приёма гидроксихлорохина и азитроми-

цина в значительной степени снижается вирусная нагрузка за счёт их синергичного действия [21]. Принимая во внимание эти результаты, комбинированный приём гидроксихлорохина и азитромицина был внесён в клинические рекомендации по лечению COVID-19. Однако позже независимая группа авторов провела повторную качественную статистическую обработку данных этого исследования и опровергла первоначальные выводы об эффективности применяемой комбинированной терапии [22]. Несколько позднее гидроксихлорохин не показал эффективности как у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией, так и при приёме с целью постэкспозиционной профилактики [23, 24]. Несмотря на это, интерес к макролидам не был потерян, и, учитывая их успех в лечении различных респираторных заболеваний и полагаясь на их возможное противовирусное и иммуномодулирующее действие, препараты данной группы были вновь включены в исследование уже как самостоятельная группа. В 2021 году в сравнительном плацебоконтролируемом РКИ ($n=305$) по оценке эффективности азитромицина и кларитромицина, предусматривающем раннее назначение макролидов у пациентов с COVID-19, оба препарата продемонстрировали достоверное влияние на улучшение симптомов (лихорадка, одышка и кашель), скорость элиминации вируса, уменьшение объёма поражения лёгких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки на 14-й день от начала лечения по сравнению с группой плацебо без значимых различий между группами [25]. В связи с этим целесообразно дальнейшее изучение влияния макролидов на течение COVID-19 при применении именно на ранних стадиях заболевания.

Препараты, воздействующие на репликационно-транскрипционный комплекс

Фавипиравир — синтетический селективный ингибитор РНК-полимеразы, активный в отношении РНК-содержащих вирусов. Данные клинических исследований по применению фавипиравира у пациентов с COVID-19 противоречивы. С одной стороны, препарат продемонстрировал преимущество перед комбинацией лопинавир+ритонавир во времени элиминации вируса и скорости улучшения рентгенологической картины при достоверно меньшем количестве нежелательных явлений [26]. При этом, по данным исследования RECOVERY,

лопинавир/ритонавир не оказывал влияния на течение COVID-19 у госпитализированных пациентов. С другой стороны, сочетание фавипиравира с интерфероном бета-1b у госпитализированных пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением лёгких не показало различий в клинических исходах по сравнению с группой гидроксихлорохина [27], который был признан неэффективным препаратом как для лечения, так и для профилактики COVID-19 [28, 29]. В исследовании, опубликованном в декабре 2022 года, авторы пришли к выводу, что фавипиравир не улучшает клинических исходов у госпитализированных пациентов, однако у пациентов младше 60 лет наблюдается более благоприятный клинический ответ [30]. Противоречивость данных об эффективности фавипиравира заставляет относиться к его назначению в клинической практике с осторожностью и требует дальнейших исследований.

Ремдесивир. Имеется ряд неоднозначных сообщений об эффективности применения в клинической практике ингибитора РНК-полимеразы SARS-CoV-2 ремдесивира. Так, авторы метаанализа, посвящённого ремдесивиру при COVID-19, изначально включили в него 2634 уникальных исследования, из которых только 6 были отобраны для анализа. Этот метаанализ показал, что лечение ремдесивиром снижает летальность и риск перевода на искусственную вентиляцию лёгких, ускоряет выздоровление по сравнению со стандартной терапией у кислородзависимых пациентов COVID-19 [31]. Необходимо отметить, что ремдесивир является препаратом для внутривенного введения, что существенно ограничивает его применение в амбулаторной практике, и абсолютное число клинических исследований проводилось с участием госпитализированных пациентов.

Риамиловир — эффективный противовирусный препарат широкого спектра действия с благоприятными токсикологическими свойствами. В Китае было организовано двойное слепое РКИ с участием госпитализированных пациентов с COVID-19 ($n=52$). В группе риамиловира процент пациентов с клиническим улучшением был почти в 2 раза выше, чем в группе плацебо, а среднее время до клинического улучшения было на 5 дней короче. Кроме того, в крови пациентов группы риамиловира наблюдалась более высокая скорость нормализации содержания нейтрофилов, лимфоцитов, уровня С-реактивного белка, D-димера, трансаминаз и лактатдегидрогеназы [32]. Эти данные соот-

носятся с результатами отечественного открытого когортного многоцентрового исследования, включившего 214 пациентов со среднетяжёлой формой заболевания, в котором было установлено, что среднее время наступления улучшения состояния пациентов на фоне лечения препаратом составило 6–7 дней [33]. Полученные данные позволили включить препарат в основанные на принципе множественных воздействий алгоритмы амбулаторной лекарственной терапии пациентов с COVID-19 [3], а также в клинический протокол лечения пациентов COVID-19, находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях Москвы [34].

Синтетическая малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (миРНК) [двухпочечная] представляет собой комбинированное лекарственное средство, обладающее противовирусным эффектом в отношении SARS-CoV-2. В Российской Федерации данный препарат выпускается под торговым названием «МИР-19». Противовирусное действие миРНК основано на механизме РНК-интерференции и включает специфическое распознавание геномных мишеней вируса с последующим привлечением собственных белковых комплексов клетки, разрушающих вирусный геном (и его мРНК-транскрипты) и тем самым нарушающих процесс репликации вируса [14]. «МИР-19» продемонстрировал значительное снижение титра вируса и воспаления в дыхательных путях у животных, заражённых SARS-CoV-2 [35]. В 2022 году завершено исследование с участием пациентов с COVID-19, результаты которого пока не опубликованы. К настоящему времени препарат отсутствует в свободном доступе, и его применение возможно только в условиях стационарной медицинской помощи с использованием небулайзера. При этом заявлено, что максимальная эффективность достигается при применении препарата в первые дни заболевания у пациентов с нетяжёлым течением болезни, что накладывает существенные ограничения на использование миРНК в рутинной клинической практике.

Молнупиравир, нирматрелвир/ритонавир. Наибольший интерес представляют два новых пероральных противовирусных препарата — молнупиравир и нирматрелвир/ритонавир, показавших эффективность при амбулаторном применении. Молнупиравир — аналог нуклеозида, который ингибирует репликацию SARS-CoV-2. Нирматрелвир является ингибитором основной 3С-подобной протеазы (3CL^{pro}) SARS-CoV-2, ингибирование которой приводит к предотвращению вирусной репликации,

а ритонавир выступает в качестве фармакокинетического усилителя, увеличивая плазменную концентрацию нирматрелвира. В метаанализе 3 РКИ с участием 4241 пациента с нетяжёлым течением COVID-19 продемонстрировано, что приём этих противовирусных препаратов приводил к снижению риска госпитализации или смерти по сравнению с плацебо [36]. Однако в этих исследованиях участвовали только невакцинированные пациенты, что при современном масштабе вакцинации не позволяет экстраполировать полученные результаты на всех амбулаторных пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на обилие средств этиотропной терапии, на сегодняшний день отсутствует универсальный препарат с доказанной эффективностью и безопасностью при SARS-CoV-2.

Максимальная эффективность этиотропных препаратов достигается при их назначении в раннюю стадию заболевания, что особенно актуально для коморбидных и иммунокомпрометированных пациентов, подверженных повышенному риску развития тяжёлого течения заболевания и развития жизнеугрожающих осложнений.

Наиболее перспективными препаратами данной группы, зарекомендовавшими себя в клинической практике, стали ремдесивир, нирматрелвир/ритонавир, молнупиравир и риамилловир. Однако, учитывая имеющуюся недостаточную доказательную базу, требуется проведение широкомасштабных исследований с участием этих препаратов.

Несмотря на то, что ВОЗ объявила об окончании пандемии COVID-19, мы не застрахованы от новой вспышки коронавирусной инфекции, поэтому актуальность разработки и изучения новых препаратов этиотропной терапии не вызывает сомнений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. *Е.А. Синицын, Е.В. Смолякова, С.С. Камышанов* — сбор данных, обсуждение результатов, написание рукописи; *К.А. Зыков* — редактирование статьи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существен-

ный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study had no sponsorship.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. E.A. Sinitsyn, E.V. Smolyakova, S.S. Kamyshanov — data collection, discussion of results, writing the manuscript; K.A. Zykov — managing the treatment of patients, discussing the results of the study, writing the manuscript. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic [2023 May 5]. Available from: [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic). Accessed: 24.05.2023.
- СтопКоронавирус.РФ [интернет]. Оперативные данные. [StopCoronavirus.RF [Internet]. Operational data. (In Russ.)] Режим доступа: <https://стопкоронавирус.рф>. Дата обращения: 24.05.2023.
- Зыков К.А., Синицын 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. Т. 66, № 3–4. С. 49–61. [Zykov KA, Sinitsyn EA, Rvacheva AV, 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
- Ong CW, Migliori GB, 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 (WAIID), 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
- 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
- Rajendran K, Krishnasamy N, Rangarajan J, et al. Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review. *J Med Virol*. 2020;92(9):1475–1483. doi: 10.1002/jmv.25961
- Brown BL, McCullough J. Treatment for emerging viruses: Convalescent plasma and COVID-19. *Transfus Apher Sci*. 2020; 59(3):102790. doi: 10.1016/j.transci.2020.102790
- Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020; 92(4):418–423. doi: 10.1002/jmv.25681
- Zhao Q, He Y. Challenges of convalescent plasma therapy on COVID-19. *J Clin Virol*. 2020;(127):104358. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104358
- Baklaushev VP, Averyanov AV, Sotnikova AG, et al. Safety and efficacy of convalescent plasma for COVID-19: The preliminary results of a clinical trial. *J Clin Pract*. 2020;11(2):38–50. doi: 10.17816/clinpract35168
- Axfors C, Janiaud P, Schmitt AM, et al. Association between convalescent plasma treatment and mortality in COVID-19: A collaborative systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):1170. doi: 10.1186/s12879-021-06829-7
- Qian Z, Zhang Z, Ma H, et al. The efficiency of convalescent plasma in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Front Immunol*. 2022;(13):964398. doi: 10.3389/fimmu.2022.964398
- Tayyar R, Wong LK, Dahlen A, et al. High-titer post-vaccine COVID-19 convalescent plasma for immunocompromised patients during the first Omicron surge. *Transpl Infect Dis*. 2023;25(2):e14055. doi: 10.1111/tid.14055
- Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (09.12.2022). Утв. Минздравом России. [Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 17 (09.12.2022). Approved by the Ministry of Health of Russia. (In Russ.)]
- Bruzzesi E, Ranzenigo M, Castagna A, Spagnuolo V. Neutralizing monoclonal antibodies for the treatment and prophylaxis of SARS-CoV-2 infection. *New Microbiol*. 2021;44(3):135–144.
- Takashita E, Yamayoshi S, Simon V, et al. Efficacy of antibodies and antiviral drugs against omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 subvariants. *N Engl J Med*. 2022;387(5):468–470. doi: 10.1056/NEJMc2207519
- Food and Drug Administration [Internet]. FDA announces bebtelovimab is not currently authorized in any US region [2022 Nov 30]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-announces-bebtelovimab-not-currently-authorized-any-us-region>. Accessed: 24.05.2023.
- Ueno M, Iwata-Yoshikawa N, Matsunaga A, et al. Isolation of human monoclonal antibodies with neutralizing activity to a broad spectrum of SARS-CoV-2 viruses including the Omicron variants. *Antiviral Res*. 2022;(201):105297. doi: 10.1016/j.antiviral.2022.105297
- Xiang HR, Cheng X, Li Y, et al. Efficacy of IVIG (intravenous immunoglobulin) for corona virus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2021;(96):107732. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107732
- Marcolino MS, Meira KC, Guimarães NS, et al. Systematic review and meta-analysis of ivermectin for treatment of COVID-19: Evidence beyond the hype. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):639. doi: 10.1186/s12879-022-07589-8
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(1):105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
- Intson K, Kumar S, Botta A, et al. An independent appraisal and re-analysis of hydroxychloroquine treatment trial for COVID-19. *Swiss Med Wkly*. 2020;(150):w20262. doi: 10.4414/smw.2020.20262
- Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2411–2418. doi: 10.1056/NEJMoa2012410
- Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(6):517–525. doi: 10.1056/NEJMoa2016638
- Rashad A, Nafady A, Hassan MH, et al. Therapeutic efficacy of macrolides in management of patients with mild COVID-19. *Sci Rep*. 2021;11(1):16361. doi: 10.1038/s41598-021-95900-z
- Coomes EA, Haghbayan H. Favipiravir, an antiviral for COVID-19? *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(7):2013–2014. doi: 10.1093/jac/dkaa171

27. 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
28. WHO [Internet]. Living guideline: Drugs to prevent COVID-19. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-prophylaxes-2021-1>. Accessed: 24.05.2023.
29. Gupta T, Thakkar P, Kalra B, Kannan S. Hydroxychloroquine in the treatment of coronavirus disease 2019: Rapid updated systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2022; 32(2):e2276. doi: 10.1002/rmv.2276
30. Shah PL, Orton CM, Grinsztejn B, et al.; PIONEER trial group. Favipiravir in patients hospitalised with COVID-19 (PIONEER trial): A multicentre, open-label, phase 3, randomised 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
31. Beckerman R, Gori A, Jeyakumar 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
32. 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):1185–1191. doi: 10.1016/j.eng.2020.08.011
33. Сабитов А.У., Белоусов В.В., Един А.С., и др. Практический опыт применения препарата риамилловир в лечении пациентов с COVID-19 средней степени тяжести // *Антибиотики и химиотерапия.* 2020. Т. 65, № 7-8. С. 27–30. [Sabitov AU, Belousov VV, Odin AS, 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
34. 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. Москва, 2020. 28 с. [Antsiferov MB, Aronov LS, Belevsky AS, 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. Ed. by A.I. Khripun. Moscow; 2020. 28 p. (In Russ).]
35. 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
36. Lai CC, Wang YH, Chen KH, 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

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Синицын Евгений Александрович, н.с.,

ассистент кафедры;

адрес: Россия, 115682, Москва, Ореховый б-р, д. 28;

ORCID: 0000-0002-8813-5932;

eLibrary SPIN: 3156-7024; e-mail: sinymlad@list.ru

Соавторы:

Смолякова Екатерина Владимировна, к.м.н.;

ORCID: 0000-0002-1904-5319;

eLibrary SPIN: 1751-0230; e-mail: smolyakovak@mail.ru

Камышанов Станислав Сергеевич, студент;

ORCID: 0009-0007-1455-5137;

e-mail: staskamyshanov@gmail.com

Зыков Кирилл Алексеевич, д.м.н., профессор РАН,

чл.-корр. РАН;

ORCID: 0000-0003-3385-2632;

eLibrary SPIN: 6269-7990; e-mail: kirillaz@inbox.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Evgeny A. Sinitsyn, Researcher,

Assistant Lecturer;

address: 28 Orekhovy boulevard, 115682 Moscow, Russia;

ORCID: 0000-0002-8813-5932;

eLibrary SPIN: 3156-7024; e-mail: sinymlad@list.ru

Co-authors:

Ekaterina V. Smolyakova, MD, PhD;

ORCID: 0000-0002-1904-5319;

eLibrary SPIN: 1751-0230; e-mail: smolyakovak@mail.ru

Stanislav S. Kamyshanov, Student;

ORCID: 0009-0007-1455-5137;

e-mail: staskamyshanov@gmail.com

Kirill A. Zykov, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor

of the Russian Academy of Sciences, Corresponding

Member of the Russian Academy of Sciences;

ORCID: 0000-0003-3385-2632;

eLibrary SPIN: 6269-7990; e-mail: kirillaz@inbox.ru