

Оценка эффективности Риамиловира в комплексной терапии больных COVID-19

К.В. Касьяненко^{✉1}, К.В. Козлов¹, О.В. Мальцев¹, И.И. Лапиков², В.В. Гордиенко¹, В.В. Шарабханов¹, П.В. Сорокин³, К.В. Жданов¹

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта», Калининград, Россия;

³ООО «Азол фарма», Новоуральск, Россия

Аннотация

Цель. Оценить влияние противовирусной терапии Риамиловиrom на скорость элиминации SARS-CoV-2 и длительность госпитализации среднетяжелых пациентов с COVID-19.

Материалы и методы. В исследование включены 69 пациентов с лабораторно подтвержденной COVID-19-инфекцией средней степени тяжести. Опытную группу составили 34 пациента, которые получали Риамиловир в режиме off-label в дозировке 1250 мг/сут в течение 5 дней (по схеме 250 мг 5 раз в день), группа сравнения – 35 пациентов, получавших комбинацию рибавирина и умифеновира в режиме 800 мг/сут для каждого препарата на протяжении 5 дней. Противовирусная терапия назначалась в первые 72 ч от момента появления клинических симптомов заболевания. Конечными точками анализа стали санация от вируса SARS-CoV-2 по результатам исследования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) отделяемого со слизистой оболочки носоглотки и ротоглотки к 7-м суткам госпитализации и выписка пациента к 14-м суткам госпитализации.

Результаты. Клиническое улучшение у пациентов, получавших противовирусную терапию Риамиловиrom, наступало статистически значительно быстрее, чем в группе сравнения, кроме того, по результатам ПЦР на фоне лечения Риамиловиrom отмечалась достоверно более быстрая элиминация вируса из верхних дыхательных путей.

Заключение. Раннее назначение Риамиловира по сравнению с комбинацией умифеновира и рибавирина для лечения среднетяжелых пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, статистически значительно повышало вероятность клинического улучшения к 14-му дню госпитализации наряду с увеличением вероятности получения первого отрицательного результата ПЦР на РНК SARS-CoV-2 к 7-м суткам пребывания в стационаре.

Ключевые слова: COVID-19, новая коронавирусная инфекция, Риамиловир, противовирусная терапия, умифеновир, рибавирин

Для цитирования: Касьяненко К.В., Козлов К.В., Мальцев О.В., Лапиков И.И., Гордиенко В.В., Шарабханов В.В., Сорокин П.В., Жданов К.В. Оценка эффективности Риамиловира в комплексной терапии больных COVID-19. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (3): 291–295. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200719

ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of the effectiveness of Riamilovir in the complex therapy of patients with COVID-19

Kristina V. Kasyanenko^{✉1}, Konstantin V. Kozlov¹, Oleg V. Maltsev¹, Igor I. Lapikov², Vera V. Gordienko¹, Valerian V. Sharabhanov¹, Pavel V. Sorokin³, Konstantin V. Zhdanov¹

¹Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

²Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia;

³LLC "Azol Farma", Novouralsk, Russia

Abstract

Aim. In this study we evaluated the effects of Riamilovir on SARS-CoV-2 viral shedding and on admission duration in patients with moderate COVID-19.

Materials and methods. We have used data from 69 health records of patients with moderate severe PCR confirmed SARS-CoV-2 infection. Control group included 34 patients treated with off-label riamilovir 1250 mg per day for 5 days (250 mg 5 times a day), comparison groups – 35 patients, who received ribavirin and umifenovir 800 mg a day for 5 days. The antiviral therapy was administered within 72 hours from the onset of the disease. The primary endpoints were elimination of virus in oropharyngeal and nasopharyngeal swabs on 7 day of admission and discharge from the hospital by 14 day.

Results. Patients assigned to riamilovir had significantly shorter time to clinical improvement as well as increased PCR negative rate by day 7.

Conclusion. Yearly administration of riamilovir as opposed to the umifenovir and ribavirin in therapy of moderate SARS-CoV-2 infection was associated with significant shorter time to clinical improvement by 14 day of hospitalization. PCR negative rate by 7 days of hospitalization is significantly more likely in riamilovir group.

Keywords: COVID-19, novel coronavirus disease, riamilovir, antiviral therapy, umifenovir, ribavirin

For citation: Kasyanenko KV, Kozlov KV, Maltsev OV, Lapikov II, Gordienko VV, Sharabhanov VV, Sorokin PV, Zhdanov KV. Evaluation of the effectiveness of Riamilovir in the complex therapy of patients with COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh).* 2021; 93 (3): 291–295. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200719

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Касьяненко Кристина Валерьевна** – преподаватель каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». Тел.: +7(911)262-06-33; e-mail: dr.snegur@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9294-7346

Козлов Константин Вадимович – д.м.н., доц., доц. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова».

ORCID: 0000-0002-4398-7525

✉ **Kristina V. Kasyanenko.** E-mail: dr.snegur@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9294-7346

Konstantin V. Kozlov. ORCID: 0000-0002-4398-7525

Введение

Глобальное распространение вируса SARS-CoV-2 из семейства коронавирусов привело к пандемии COVID-19, которая стала причиной свыше 2,3 млн смертей более чем в 100 странах на 6 мировых континентах [1]. SARS-CoV-2 – новый представитель подрода *Sarbecovirus* подсемейства *Orthocoronavirinae*, в отличие от MERS-CoV и SARS-CoV [2]. Генетический материал коронавирусов представлен одноцепочечной молекулой РНК, идентичной другим одноцепочечным РНК-вирусам, таким как вирус гепатита С, вирус Западного Нила, вирус Марбург, ВИЧ, вирус Эбола, вирус Денге, риновирус. При этом наличие плюс-нити РНК и аналогичный механизм репликации, требующий РНК-зависимую РНК-полимеразу (РзРпол), делает их наиболее похожими на вирус гепатита С и другие флавивирусы [3, 4].

Потенциальные ингибиторы репликации создавались с учетом действия на каждый этап размножения вируса, но, несмотря на многолетние исследования, к настоящему моменту препаратов с доказанной эффективностью для терапии SARS-, MERS-, SARS-CoV-2-инфекции не зарегистрировано [2]. Одной из наиболее многообещающих мишеней для потенциальных этиотропных препаратов является РзРпол в связи с похожими каталитическими механизмами и консервативной структурой некоторых ключевых аминокислот в активном домене, которые не отличаются у большинства одноцепочечных плюс-РНК-вирусов, в особенности у вируса гепатита С и коронавирусов [5]. Высокая склонность РзРпол перечисленных вирусов к генетическим ошибкам увеличивает ее способность связываться с модифицированными нуклеотидными аналогами в качестве субстрата, что делает препараты из данной группы наиболее перспективными [6, 7]. В ряде исследований показано, что препараты из группы нуклеотидных аналогов, используемых в терапии гепатита С и ВИЧ, в составе которых в качестве нуклеозидов используется тимидин и аденозин, необратимо ингибируют РзРпол вируса SARS-CoV-2, в том числе *in vitro* [8, 9].

В настоящий момент Всемирной организацией здравоохранения не сделано однозначного вывода о возможности использования препаратов из данной группы для лечения пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией. Помимо отсутствия объективных данных о клинической эффективности суще-

ствует ряд серьезных нежелательных явлений, связанных с применением таких препаратов, как ремдесивир и фавипиравир, что приводит к существенному увеличению длительности госпитализации пациентов [10, 11]. При этом по данным рандомизированного мультицентрового исследования эффективности фавипиравира у взрослых пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией скорость элиминации вируса из организма заболевших, получавших исследуемый препарат, происходила в среднем в 2,5 раза быстрее, чем в группе сравнения [12].

Риамилон – синтетический аналог гуанина, разработанный и зарегистрированный на территории Российской Федерации в 2014 г. Многолетние исследования препарата показали его клиническую эффективность и безопасность в отношении острых респираторных вирусных инфекций и гриппа [13, 15].

Терапевтическая эффективность препарата для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией оценена в рамках мультицентрового плацебо-контролируемого исследования с вовлечением 56 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, где продемонстрировано снижение выраженности воспалительных изменений в легких по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, уменьшение потребности в кислородной поддержке и патогенетической терапии сопутствующих соматических заболеваний у пациентов в исследуемой группе по сравнению с группой плацебо [16]. В нашем предыдущем исследовании продемонстрировано статистически значимое снижение длительности основных синдромов COVID-19, уровня неспецифических маркеров воспаления в сыворотке крови у пациентов наряду с сохранением нормальных показателей активности печеночных трансаминаз у пациентов, получавших Риамилон [13].

В настоящем исследовании проведена оценка влияния противовирусной терапии Риамилонем на скорость элиминации SARS-CoV-2 и длительность госпитализации среднетяжелых пациентов с COVID-19.

Материалы и методы

В исследовании проанализированы данные 69 историй болезни пациентов мужского и женского пола с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, которые поступали на

Мальцев Олег Вениаминович – к.м.н., ст. преподаватель каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-6286-9946

Лапиков Игорь Игоревич – к.т.н., доц. Института физико-математических наук и информационных технологий ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта». ORCID: 0000-0002-2185-3198

Гордиенко Вера Васильевна – преподаватель каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0003-2078-2196

Шарабханов Валериан Валерьевич – адъюнкт ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» при каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний). ORCID: 0000-0002-0526-6006

Сорокин Павел Владимирович – к.фарм.н., ген. дир. ООО «Азол фарма». ORCID: 0000-0002-1477-8521

Жданов Константин Валерьевич – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., нач. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-3697-1874

Oleg V. Maltsev. ORCID: 0000-0002-6286-9946

Igor I. Lapikov. ORCID: 0000-0002-2185-3198

Vera V. Gordienko. ORCID: 0000-0003-2078-2196

Valerian V. Sharabhanov. ORCID: 0000-0002-0526-6006

Pavel V. Sorokin. ORCID: 0000-0002-1477-8521

Konstantin V. Zhdanov. ORCID: 0000-0002-3697-1874

стационарное лечение в клинику инфекционных болезней ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». Все пациенты, истории болезни которых включены в исследование, соответствовали следующим критериям включения:

- подписанное информированное согласие;
- SARS-CoV-2-инфекция верифицирована методом полимеразной цепной реакции (ПЦР);
- изменения по данным КТ органов грудной клетки соответствовали вирусному поражению легких минимального или среднего объема (КТ 1–2);
- среднетяжелое течение заболевания [14];
- длительность симптомов болезни на момент включения в исследование не превышала 72 ч.

Критерии исключения из исследования:

- участие пациента в исследовании иных лекарственных препаратов в течение последних 3 мес;
- наличие у пациентов злокачественных заболеваний, острых и хронических заболеваний почек, печени и сердца по результатам анамнеза жизни и скрининговых исследований, выполненных перед началом терапии;
- беременность и период лактации;
- наличие у пациента аллергии или индивидуальной непереносимости компонентов исследуемых лекарственных препаратов.

Исследование проводилось в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры инфекционных болезней ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» и является открытым ретроспективным и сравнительным.

Опытную группу составили 34 пациента, которым дополнительно к стандартной терапии установленным порядком по решению врачебной комиссии назначен препарат Риамиловир в режиме off-label в дозе 1250 мг/сут (250 мг 5 раз в день) в течение 5 дней. Группу сравнения составили 35 лиц, получавших в дополнение к стандартной терапии

комбинацию умифеновира с рибавирином по 800 мг/сут для каждого препарата в течение 5 дней.

Стандартное лечение включало в себя дезинтоксикационную, антикоагулянтную терапию, при необходимости применялись противовоспалительные препараты, антибиотики, отхаркивающие средства, кислородная поддержка. Сравнимые группы пациентов сопоставимы по основным антропометрическим показателям и возрасту.

Забор орофарингеального и назофарингеального отделяемого для ПЦР-исследования выполняли ежедневно в период с 6 по 14-й день госпитализации до получения отрицательного результата.

Клиническим улучшением (купирование лихорадки, нормализация лабораторных показателей, отсутствие дыхательной недостаточности) в нашем исследовании считали выписку пациента к 14-м суткам госпитализации, другой конечной точкой – санацию от вируса SARS-CoV-2 по результатам ПЦР отделяемого со слизистой оболочки носоглотки и ротоглотки к 7-м суткам госпитализации.

Для сравнения двух исследуемых групп использован метод анализа рисков. Статистические гипотезы сформулированы следующим образом:

1. Применение Риамиловира по сравнению с терапией умифеновиrom и рибавирином повышает вероятность клинического улучшения пациента к 14-м суткам госпитализации.

2. Применение Риамиловира по сравнению с терапией умифеновиrom и рибавирином повышает вероятность получения первого отрицательного ПЦР-теста на 7-й день госпитализации.

Обработка полученных результатов проведена на персональном компьютере с применением дистрибутива языка Python для научных исследований Anaconda 3, визуализация

Таблица 1. Демографические и некоторые клинические характеристики пациентов, включенных в исследование на момент поступления

Характеристика	Всего (n=69)	Риамиловир (n=34)	Умифеновир + рибавирин (n=35)
Возраст, лет (M±SD)	35,54±2,91	39,33±2,76	31,75±3,23
Мужской пол, случаи (%)	55 (79,7)	25 (73,5)	30 (85,7)
Температура тела, °C (M±SD)	37,96±0,75	38,01±0,59	37,92±0,87
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л (M±SD)	7,28±1,35	5,76±0,85	8,81±1,54
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л (M±SD)	1,6±0,04	1,3±0,02	2,08±0,01
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л (M±SD)	224±13,45	228,39±15,01	219,61±11,74
Аспаратаминотрансфераза, ЕД/л (M±SD)	29,26±4,27	28,36±3,12	30,21±5,41
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л (M±SD)	29,37±3,24	32,19±4,34	26,54±2,14

Таблица 2. Влияние противовирусной терапии Риамиловиром на выписку среднетяжелых пациентов с COVID-19

	Выписан к 14-му дню госпитализации	Не выписан к 14-му дню госпитализации	Всего
Риамиловир	21	13	34
Умифеновир + рибавирин	11	24	35
Всего	32	37	69

Таблица 3. Влияние противовирусной терапии Риамиловиром на частоту появления отрицательного результата ПЦР отделяемого со слизистой оболочки носоглотки и ротоглотки к 7-м суткам госпитализации

	Отрицательный к 7-м суткам госпитализации	Положительный к 7-м суткам госпитализации	Всего
Риамиловир	26	8	34
Умифеновир + рибавирин	10	25	35
Всего	36	33	69

данных осуществлялась с использованием библиотеки Matplotlib.

Результаты

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 35,5 года, 79,7% исследуемых – лица мужского пола. У всех отмечалась лихорадка $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$. Статистически значимых различий между сравниваемыми параметрами на момент поступления среди пациентов не имелось (табл. 1).

Для проверки гипотез из данных историй болезней пациентов сформированы таблицы сопряженности (см. табл. 2 и 3).

По данным таблиц сопряженности произведен расчет относительных рисков и 95% доверительного интервала.

Для гипотезы 1 показатель относительного риска равен $RR_{\text{hyp1}}=1,93$ с доверительным интервалом $CI_{\text{hyp1}}=[1,11, 3,37]$. Для гипотезы 2: $RR_{\text{hyp2}}=2,53$ с доверительным интервалом $CI_{\text{hyp2}}=[1,4, 4,6]$.

Для обеих гипотез коэффициент относительного риска оказался больше 1, а верхние и нижние границы доверительных интервалов принадлежат интервалу от (1, $+\infty$). Рассчитанные статистические параметры позволяют утверждать, что обе статистические гипотезы являются верными с вероятностью ошибки $p < 0,05$.

У пациентов, получавших Риамилловир, клиническое улучшение наступало статистически значимо быстрее, чем в группе сравнения (средний срок госпитализации для данной группы составил $13,7 \pm 4,72$ дня против $19,8 \pm 6,82$ дня для группы сравнения); рис. 1.

Более быстрая элиминация вируса из верхних дыхательных путей по результатам ПЦР также наблюдалась в опытной группе ($8 \pm 3,39$ дня против $14,8 \pm 4,14$ дня в группе сравнения); рис. 2.

Обсуждение

Настоящее исследование показало, что раннее начало (до 72 ч от момента появления клинических симптомов заболе-

вания) противовирусной терапии Риамилловиром по сравнению с применением комбинации умифеновира с рибавирином в дополнение к стандартной терапии пациентов молодого возраста с COVID-19 ассоциировано со статистически значимым клиническим улучшением и ускорением сроков элиминации вируса со слизистых оболочек верхних дыхательных путей по данным молекулярно-генетического исследования.

В то же время гомогенность рассматриваемой популяции пациентов, ранние сроки назначения противовирусных препаратов прямого действия в обеих группах ограничивают возможность сделать вывод об эффективности рассматриваемых противовирусных препаратов при назначении их на более поздних сроках заболевания. При этом опубликованные работы продемонстрировали, что быстрое прогрессирование патологических изменений легочной ткани при COVID-19 начинается со 2-й недели заболевания, что еще более значимо поднимает вопрос об изучении эффективности и безопасности этиотропных препаратов на поздних стадиях инфекционного процесса [17, 18].

Целесообразно независимо от сроков назначения противовирусной терапии провести количественную оценку репликативной активности SARS-CoV-2, что позволит сделать более точный прогноз элиминации возбудителя со слизистой оболочки верхних дыхательных путей на фоне различных схем противовирусной терапии.

Заключение

Раннее назначение Риамиловира (до 72 ч от момента появления клинических симптомов заболевания) для лечения пациентов молодого возраста с SARS-CoV-2-инфекцией средней степени тяжести по сравнению с комбинацией умифеновира и рибавирина статистически значимо повышало вероятность клинического улучшения у пациентов уже к 14-му дню госпитализации. При этом первый отрицательный результат ПЦР у большинства больных, получавших Риамилловир, отмечался уже к 7-м суткам пребывания в стационаре.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список сокращений

РзРпол – РНК-зависимая РНК-полимераза
ПЦР – полимеразная цепная реакция
КТ – компьютерная томография

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- COVID-19 Coronavirus pandemic. Reported Cases and Deaths by Country, Territory, or Conveyance. Accessed: February 10, 2021. [https://www.worldometers.info/coronavirus/Coronavirus-disease-\(COVID-19\)-Situation-Report-132](https://www.worldometers.info/coronavirus/Coronavirus-disease-(COVID-19)-Situation-Report-132).
- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patient with pneumonia in China. *New Engl J Med.* 2020;382:727-33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
- Zumla A, Chan JFW, Azhar EI, et al. Coronaviruses – drug discovery and therapeutic options. *Natural reviews. Drug Discovery.* 2016;15(5):327-47. doi: 10.1038/nrd.2015.37
- Dustin LB, Bartolini B, Capobianchi MR, Pistello M. Hepatitis C virus: life cycle in cells, infection and host response, and analysis of molecular markers influencing the outcome of infection and response to therapy. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(10):826-32. doi: 10.1016/j.cmi.2016.08.025
- Te Velthuis AJW. Common and unique features of viral RNA-dependent polymerases. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71(22):4403-20. doi: 10.1007/s00018-014-1695-z
- McKenna CE, Levy JN, Khawli LA, et al. Inhibitors of viral nucleic acid polymerases. Pyrophosphate analogues. *American Chemical Society. Symposium Series.* 1986;401:1-16. doi: 10.1021/bk-1989-0401.ch001
- De Clercq E, Li G. Approved antiviral drugs over the past 50 years. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29(3):695-747. doi: 10.1128/CMR.00102-15
- Ju J, Li X, Kumar S, et al. Nucleotide analogues as inhibitors of SARS-CoV polymerase. *Pharmacol Res Perspectives.* 2020;8(6):1-9. doi: 10.1101/2020.03.12.989186
- Subissi L, Posthuma CC, Collette A, et al. One severe acute respiratory syndrome coronavirus protein complex integrates processive RNA polymerase and exonuclease activities. *PNAS.* 2014;111(37):3900-09. doi: 10.1073/pnas.1323705111
- Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study Engineering (Beijing). 2020 Mar 18. doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007

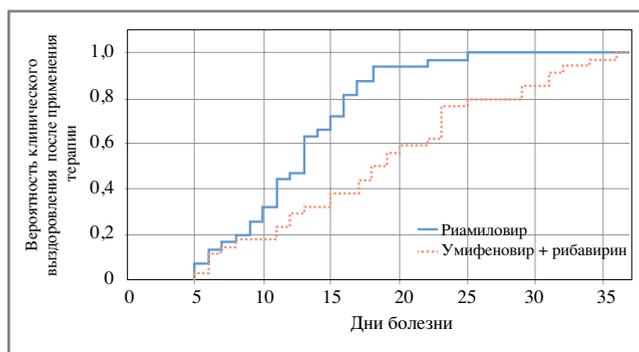


Рис. 1. Вероятность клинического улучшения у пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, которые получили противовирусную терапию Риамиловиром и комбинацией умифеновира с рибавирином.

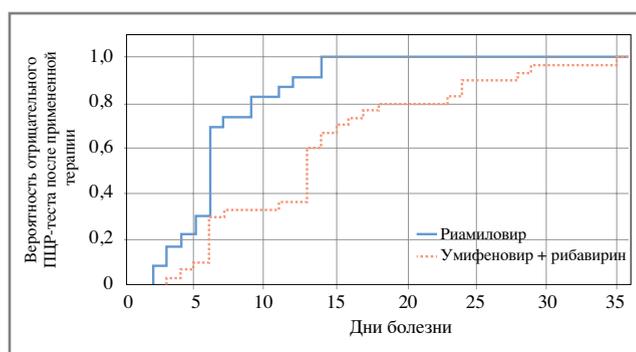


Рис. 2. Вероятность элиминации SARS-CoV-2 со слизистой оболочки верхних дыхательных путей у пациентов с COVID-19, получавших противовирусную терапию Риамиловиром и комбинацией умифеновира с рибавирином.

11. Крюков Е.В., Чернецов В.А., Паценко М.Б., и др. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре: методические рекомендации. *Consilium Medicum*. 2020;22(11) [Kryukov EV, Chernetsov VA, Patsenko MB, et al. Algorithms for the management of patients with a new coronavirus COVID-19 infection in a hospital. Guidelines. *Consilium Medicum*. 2020;22(11) (In Russ.)]. doi: 10.26442/20751753.2020.11.200520
12. Chen C, Zhang Y, Huang J, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *medRxiv*. 2020.03.17.20037432. doi: 10.1101/2020.03.17.20037432
13. 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;65:11-2 [Kasianenko KV, Maltsev OV, Kozlov KV, et al. Clinical efficiency and safety of Riamilovir for treating patients with SARS-CoV-2. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2020;65:11-2 (In Russ.)]. doi: 0.37489/0235-2990-2020-65-11-12-16-21
14. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Режим доступа: http://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v10.pdf. Ссылка активна на 11.02.2021 [Temporary guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: http://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v10.pdf. Accessed: 11.02.2021 (In Russ.)].
15. Лиюзнов Д.А., Токин И.И., Зубкова Т.Г., Сорокин П.В. Практика применения отечественного противовирусного препарата в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):59-63 [Lioznov DA, Tokin II, Zubkova TG, Sorokin PV. The practice of using a domestic antiviral drug in the etiotropic therapy of acute respiratory viral infection. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2020;92(12):59-63 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200427
16. 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, China)*, 2020 Sep 8. doi: 10.1016/j.eng.2020.08.011
17. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;396:497-506.
18. Chan K, Lai S, Chu C, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicenter retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J*. 2003;9:399-406.

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.02.2021



OMNIDOCTOR.RU