

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ COVID-19:  
МЕХАНИЗМ ВОЗДЕЙСТВИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ  
(обзор литературы)

Т.В. ЧЕСТНОВА, А.С. ПОДШИБЯКИНА

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт,  
пр. Ленина, д. 92, г. Тула, 300012, Россия

**Аннотация. Актуальность проблемы.** Вспышка тяжелого инфекционного заболевания *Coronavirus Disease – 2019*, вызванного действием вируса *Severe acute respiratory syndrome – related coronavirus 2* стала серьезным испытанием для всего человечества, затронув как работу медицинского, фармакологического и научного сообществ, так и общественно – экономические сферы деятельности. Статистические данные декабря 2020 года свидетельствуют более чем о семидесяти двух миллионах заболевших с начала пандемии во всем мире. Всемирная организация здравоохранения 11 марта 2020 года объявила, что вспышка приняла характер пандемии. Несмотря на огромные усилия, прикладываемые научными сотрудниками и медицинскими работниками, на сегодняшний день нет единого мнения о безопасности и эффективности медикаментозных средств, применяемых при лечении коронавируса. В работе приведена характеристика основных звеньев патофизиологического механизма, имеющего место при воздействии вируса на организм человека, описаны клинические маркеры процесса и механизмы передачи. **Цель исследования** – проведение на основе имеющихся данных анализа эффективности действия определенных лекарственных препаратов, которые использовались при различных схемах лечения данной болезни, описание механизма их работы. **Материалы и методы исследования.** На основе анализа данных литературных источников охарактеризованы предлагаемые различными исследовательскими группами дозы применения лекарственных средств, а также возникающие профили побочного действия и противопоказания к применению. **Результаты, их обсуждение и выводы.** Имеющиеся на сегодняшний день сведения о результатах терапии различными препаратами не позволяют сделать однозначный вывод об их эффективности или неэффективности. Акцентируется внимание на необходимость объединения усилий в мировом масштабе для успешного преодоления проблемы данной пандемии.

**Ключевые слова:** коронавирус, клинические маркеры, механизм действия, лекарственные препараты, эффективность действия.

MEDICATIONS FOR THE COVID-19 TREATMENT: THE MECHANISM OF ACTION  
AND EFFICACY (literature review)

T.V. CHESTNOVA, A.S. PODSHIBIAKINA

Tula State University, Medical Institute, Lenin Av., 92, Tula, 300012, Russia

**Abstract: The relevance.** The outbreak of a severe infectious disease *Coronavirus Disease-2019* caused by the virus action of the *Severe acute respiratory syndrome –related coronavirus 2* was a serious challenge for all of humanity, affecting both the work of the medical, pharmacological and scientific communities, and the socio-economic spheres of activity. December 2020 statistics show more than seventy-two million cases since the start of the pandemic worldwide. The World Health Organization announced on March 11, 2020 that the outbreak has become a pandemic. Despite the tremendous efforts of researchers and medical professionals, today there is no consensus on the safety and effectiveness of medicines in the treatment of coronavirus. The paper describes the characteristics of the main links of the pathophysiological mechanism in the effect of the virus on the human body, describes the clinical markers of the process and the mechanisms of transmission. **The research purpose** is to analyze the effectiveness of the action of certain drugs in various treatment regimens for this disease, based on the available data, and to describe the effects of this mechanism. **Research materials and methods:** based on the analysis of literature data, the dosage of drugs proposed by various research groups, as well as the emerging profiles of side effects and contraindications to use are characterized. **Results and its discussion, conclusions:** the data available to date on the therapy results with various drugs do not allow us to draw a clear conclusion about their effectiveness or ineffectiveness. Special attention is paid to the necessity to unite efforts across the global to overcome the problem of this pandemic successfully.

**Keywords:** coronavirus, clinical markers, mechanism of action, medications, actions effectiveness.

Проблема пандемии инфекционного заболевания *Coronavirus Disease – 2019 (COVID –19)*, с которой человечество столкнулось в 2020 году, вызвана коронавирусом *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*. SARS-CoV-2 – несегментированный РНК-вирус, который связывается с рецепторами *ангиотензинпревращающего фермента 2-ого типа* (АПФ2), локализующихся на альвеолярных клетках 2 типа и эпителиальных клетках кишечника. Основу патофизиологических механизмов составляет диффузное повреждение альвеол (в том числе гиалиновых мембран). Действие вируса выражается не в избыточной воспалительной реакции, а в прямом цитопатическом действии, о чем свидетельствует непосредственный вирусный цитопатический эффект с поражением пневмоцитов. SARS-CoV-2 приводит к активации моноцитов, макрофагов и дендритных клеток. Позже высвобождение *интерлейкина-6 (IL-6)* запускает каскад амплификации, приводящий к цис-передаче сигналов с дифференцировкой T-лимфоцитов в Th-17 (кроме других лимфоцитарных изменений), а также к транс-передаче сигналов в других типах клеток, например, эндотелиальных. Связанное с этим увеличение выработки системных цитокинов усугубляет патофизиологию тяжелого течения COVID –19, включая гипотензию и острый респираторный дистресс-синдром [6, 8, 14]. Повреждение эндотелия, вызванное специфическим действием вируса и цитокиновым штормом (SARS-CoV-2 – ассоциированный эндотелиит) лежит в основе характерной для COVID-19 микроангиопатии, чаще легких, реже – миокарда, головного мозга и других органов. Клиническими маркерами этого процесса является повышение С-реактивного белка и ферритина, которые, вероятно, ассоциированы с тяжестью заболевания и смертностью. Передача коронавируса COVID –19 может происходить как от больного человека с явными симптомами, так и в бессимптомный период протекания заболевания. Механизмы передачи: воздушно-капельный, воздушно-пылевой и контактно-бытовой [4, 20].

На сегодняшний момент предполагается, что основной мишенью вируса SARS-CoV-2 являются эпителиоциты легких, желудка, кишечника и эндотелия сосудов [4, 8]. Первоначально вирус SARS-CoV-2 связывается при помощи поверхностных шипиков, организованных *spike protein*, S-белком, с протеином АПФ2, расположенном на клеточной мембране макроорганизма, затем происходит интернализация, репликация вируса и высвобождение новых вирионов из инфицированной клетки, которые поражают целевые органы и индуцируют развитие местного и системного воспалительного ответа [1, 2].

Протеин АПФ2 – цинк-зависимая пептидаза, фермент ренин-ангиотензиновой системы, играющий важную роль в регуляции артериального давления. Ген АПФ2 человека был картирован на X-хромосоме. Протеин АПФ2 является трансмембранным гликопротеином I типа, молекула которого содержит два домена: каталитический внеклеточный N-терминальный пептидазный (*peptidase domain – PD*) и трансмембранный C – терминальный домены [1, 7, 10].

Альвеолярные эпителиальные клетки и эпителиальные клетки тонкого кишечника отличаются высоким уровнем экспрессии АПФ2, что позволяет объяснить причину преимущественного поражения нижних дыхательных путей при COVID-19, а также вероятность возникновения у некоторых пациентов абдоминального и диспептического синдромов. Эпителиальные клетки слизистой оболочки носовой, ротовой полостей и особенно языка также высоко экспрессируют АПФ2. В то же время селезенка, тимус, лимфатические узлы, костный мозг и иммунные клетки являются АПФ2-негативными [1, 9, 11]. Для лиц мужского пола характерен более высокий уровень экспрессии протеина АПФ2 в активированных эндотелиальных клетках, чем у лиц женского пола [1, 21]. Предполагается также, что вторым вероятным рецептором COVID –19 является *глутамиламинопептидаза (glutamyl aminopeptidase – ENPEP)* [12, 13].

Основным подходом к терапии COVID-19 должно быть упреждающее назначение лечения до развития полного симптомокомплекса жизнеугрожающих состояний, а именно пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома, сепсиса. Медикаментозное противодействие процессу связывания S-белка с мембраноассоциированным АПФ2 является одним из терапевтических направлений, препятствующих инфицированию человека вирусом SARS-CoV-2 [1].

В соответствии с клиническим опытом лечения атипичной пневмонии, ближневосточного респираторного синдрома выделяют несколько этиотропных препаратов, которые рекомендовано применять комбинированно: гидроксихлорохин, лопинавир + ритонавир, препараты интерферонов другие [3].

#### **Гидроксихлорохин**

Установлено, что препарат гидроксихлорохин, препятствуя гликозилированию клеточных рецепторов, блокирует взаимодействие S-протеина вируса SARS-CoV-2 с протеином АПФ2. Гидроксихлорохин в основном используется для лечения малярии, системной красной волчанки или ревматоидного артрита. Препарат обладает противовирусной активностью *in vitro*, а также противовоспалительной активностью, стандартным профилем побочных эффектов. Препарат вызывает нарушение закисления эндосом, препятствуя распространению вируса внутри клеток, а также обладает иммуносупрессивной активностью. Яо Х. с коллегами обнаружили, что гидроксихлорохин активен в ингибировании COVID –19 на клеточных линиях, полумаксимальная эффективная концентрация

составляет 0,7 мкМ. Рекомендованный ими режим: 400 мг 2 раза в день в первый день, далее по 200 мг 2 раза в день в следующие четыре дня [8, 24].

В то же время, исследования в США, Бразилии и Канаде показали, что даже раннее начало лечения гидроксихлорохином при легких симптомах *COVID-19* не показало значительных результатов в сравнении со стандартами лечения [15].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) прекратила научные изыскания лечения гидроксихлорохином, так как его применение не приводит к сокращению смертности среди госпитализированных пациентов с *COVID-19* по сравнению со стандартом оказания помощи, хотя результаты зарубежных и российских исследований указывают на эффективность применения гидроксихлорохина в низких дозах (в меньшей степени ассоциированных с нарушениями сердечного ритма) у пациентов с легкой и среднетяжелой формой *COVID-19* в течение первых 3-5 дней заболевания [4].

Гидроксихлорохин рекомендован пациентам с гипоксемией (по рекомендации *Brigham and Women's Hospital*, США). Противопоказаниями при его использовании являются эпилепсия (препарат повышает судорожную готовность), порфирия, миастения, патология сетчатки. Осложнения применения данного препарата включают желудочковую тахикардию типа «пируэт», икардиомиопатию, костномозговую дисфункцию (тромбоцитопения, лейкопения), гипогликемию, особенно у пациентов с диабетом.

#### **Ремдесивир**

Эффективным противовирусным препаратом может стать ремдесивир, о чем свидетельствуют исследования его активности в отношении вируса, возбудителя ближневосточного респираторного синдрома *Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS – CoV) in vitro* и на животных моделях. Ремдесивир – аденозиновое нуклеотидное пролекарство, метаболизируется с образованием нуклеозидтрифосфата. Ремдесивира трифосфат выступает в качестве аналога *аденозинтрифосфата* (АТФ) и конкурирует с природным АТФ-субстратом за включение в формирующиеся РНК-цепи с помощью РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса *SARS-CoV-2*, что приводит к задержанному обрыву цепи во время репликации вирусной РНК. Препарат доступен только на условиях благотворительно-испытательного использования или в ходе клинических исследований, коммерчески недоступен. Критерии исключения при его применении включают полиорганную недостаточность, потребность в вазопрессорах, клиренс креатинина <30 мл/мин, превышение трансаминаз более, чем в пять раз от верхней границы нормы, или сопутствующее использование других экспериментальных противовирусных препаратов [8].

#### **Лопинавир/ритонавир**

Лопинавир является ингибитором протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) ВИЧ –1 и ВИЧ – 2. Ингибирование ВИЧ протеазы препятствует синтезу белков вируса и предотвращает расщепление полипептида *group - specific antigens – polymerase (gag-pol)*, что приводит к образованию незрелого и неспособного к инфицированию вируса. Ритонавир применяется как бустер для усиления эффекта лопинавира. Существует информация, что данный препарат может быть неэффективным и не должен применяться вне клинических испытаний [17, 19].

#### **Осельтамивир и другие ингибиторы нейраминидазы**

Осельтамивир – эффективный и селективный ингибитор нейраминидазы вирусов гриппа типа *A* и *B*, фермента, катализирующего процесс высвобождения вновь образованных вирусных частиц из инфицированных клеток, их проникновения в неинфицированные клетки эпителия дыхательных путей и дальнейшего распространения вируса в организме. Ингибиторы нейраминидазы не работают в отношении *COVID –19* [1]. Начальная эмпирическая терапия ингибиторами нейраминидазы может быть целесообразна у критически больных пациентов в сезон циркуляции вируса гриппа, если существуют подозрения на пневмонию, вызванную таковым [8].

#### **Аскорбиновая кислота**

Поддерживает коллоидное состояние межклеточного вещества и нормальную проницаемость капилляров, активирует синтез антител *C3* – компонента комплемента, интерферона. Тормозит высвобождение и ускоряет деградацию гистамина, угнетает образование простагландинов и других медиаторов воспаления. В мультицентровом испытании, проведенном Университетом Содружества Вирджинии, аскорбиновая кислота снижала смертность. Однако интерпретация этого испытания остается крайне спорной из – за почти неразрешимых проблем, связанных с ошибкой выжившего. Очень ограниченные данные, полученные в исследованиях на животных моделях, показывают, что аскорбиновая кислота может быть полезна в терапии коронавируса. Рекомендуется введение умеренной дозы витамина *C* внутривенно (например, 1,5 грамма аскорбиновой кислоты в/в № 6 + 200 мг тиамин в/в № 12). Такая доза выглядит безопасной. Однако качественных данных в отношении применения аскорбиновой кислоты у пациентов с вирусной пневмонией недостаточно [22].

### Стероидные гормоны

Кортикостероиды обладают противовоспалительными и иммуносупрессивными свойствами, ингибируя иммунореактивность и процессы элиминации патогенов. При взаимодействии с цитоплазматическими рецепторами образуют комплекс, проникающий в ядро клетки и стимулирующий синтез матричной РНК, индуцирующей образование белков (в частности, липокортина), опосредующих клеточные эффекты. Липокортин угнетает фосфолипазу А<sub>2</sub>, подавляет высвобождение арахидоновой кислоты и подавляет синтез эндоперекисей, простагландинов, лейкотриенов, способствующих процессам воспаления.

ВОЗ 02 сентября 2020 года представила рекомендации применения кортикостероидов при лечении COVID-19: пациентам в тяжелом и критическом состоянии рекомендованы дексаметазон 6 мг перорально или внутривенно (ежедневно), либо гидрокортизон 50 мг внутривенно (каждые 8 часов) в течение 7-10 дней. При этом предлагается не использовать кортикостероиды у пациентов с COVID-19, состояние которых не оценивается как тяжелое. Такая терапия может увеличить риск смерти, считают специалисты ВОЗ. При этом пациенты с другими хроническими состояниями могут продолжить прием данных препаратов [23].

В ретроспективном одноцентровом исследовании, включавшем 201 пациента с пневмонией COVID-19, среди пациентов с ОРДС использование метилпреднизолона коррелировало со снижением смертности. Возможно, целесообразно использовать низкие дозы кортикостероидов у пациентов с ОРДС и повышенными воспалительными маркерами (например, С – реактивный белок) [4].

В схемах лечения, используемых в Китае, применялся преимущественно метилпреднизолон 40-80 мг в/а ежедневно курсом от 3 до 6 дней. Эквивалентные дозы дексаметазона (7-15 мг в день), способствуют меньшей задержке жидкости, так как дексаметазон обладает меньшей минералкортикоидной активностью [8].

Системные кортикостероиды снижают 28-дневную смертность у пациентов с критическими COVID-19 и потребность в инвазивной искусственной вентиляции легких, при этом вред, в сравнении со снижением смертности при тяжелых формах, незначителен [18].

### Тоцилизумаб

Тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое связывается с рецептором IL-6 и блокирует его функционирование. Тоцилизумаб, в основном, используется для лечения ревматоидного артрита. Можно предполагать, что данный препарат будет полезен пациентам с COVID-19, у которых развивается цитокиновый шторм, сопровождающийся повышением уровня IL-6, основного провоспалительного цитокина. Терапию тоцилизумабом в сочетании с кортикостероидами рекомендуется начинать до развития тяжелого поражения легких с целью подавления цитокинового шторма и предотвращения развития полиорганной недостаточности. Показаниями для его назначения являются сочетание данных компьютерной томографии (объем поражения легочной паренхимы – более 50%, КТ 3,4) с двумя или более следующими признаками: снижение концентрации кислорода, рост уровня С-реактивного белка в три раза на 8-14 дни заболевания, лихорадка >38 °С в течение пяти дней, число лейкоцитов <3,0\*10<sup>9</sup>/л; абсолютное число лимфоцитов <1\*10<sup>9</sup>/л, уровень ферритина крови >500 нг/мл. [4].

Тоцилизумаб был использован в Италии и Китае [8, 24]:

– 21 пациент с гипоксемией получал терапию тоцилизумабом 400 мг в виде внутривенной инфузии (большинство пациентов получили одну дозу, но трое получили две дозы). У пациентов отмечалось клиническое улучшение с быстрым сокращением воспалительных маркеров. Нежелательных эффектов не было зарегистрировано.

Чаще всего используемая доза данного препарата составляет 400 мг. При недостаточном ответе на первую дозу введение можно повторить через 12 часов. Общая доза не должна превышать 800 мг. Нежелательными эффектами использования тоцилизумаба являются:

- повышение *аланинаминотрансферазы* (АЛТ), *аспартатаминотрансферазы* (АСТ),
- реакция на инфузию (примерно у 10 % пациентов) вплоть до анафилаксии,
- спонтанная желудочно-кишечная перфорация и высокий риск развития оппортунистических инфекций, например, туберкулеза или инвазивных грибковых инфекций.

Симптомы, которые могут повлиять на выбор тоцилизумаба включают:

- ОРДС, особенно прогрессирующий;
- прогрессирующее повышение маркеров воспаления, таких, как С – реактивный белок, ферритин.

Отсутствие заметного повышения ферритина свидетельствует против развития цитокинового шторма;

- повышение потребности в вазопрессорах, шок;
- сокращение двух клеточных линий («бицитопения» – как варианты: тромбоцитопения и лейкопения, тромбоцитопения и анемия);
- стойкая лихорадка, устойчивая к антипиретикам;
- клиническое ухудшение, несмотря на проводимое комплексное лечение, необъяснимое другими событиями, такими, как внутрибольничная бактериальная инфекция.

### **Силтуксимаб**

Альтернативный препарат со схожими клиническими эффектами, анти-IL-6 моноклональное антитело. Силтуксимаб препятствует опосредованному IL-6 росту В-лимфоцитов и плазматических клеток, секреции фактора роста эндотелия сосудов и аутоиммунным явлениям. Используется в дозе 11 мг/кг в/в № 1 [16].

Общие нежелательные эффекты:

- отек (>26 %),
- респираторные инфекции,
- кожная сыпь (28 %),
- тромбоцитопения (8 %),
- гипотензия (4 %) [8].

### **Рекомбинантный интерферон альфа - 2b (ИФН-α2b)**

Рекомбинантный ИФН-α2b для интраназального введения является иммуномодулирующим, противовоспалительным и противовирусным препаратом. Механизм действия основан на взаимодействии со специфическими мембранными рецепторами и индукцией синтеза РНК и, как результат, белков, препятствующих репродукции вируса или его высвобождению. Обладает иммуномодулирующей активностью, которая связана с активацией фагоцитоза, стимуляцией образования антител и лимфокинов. Обычно препарат используется в дозе 3000 МЕ интраназально 5 раз в сутки в течение 5 дней [4].

### **Витамин D**

Витамин D усиливает клеточный иммунитет посредством индукции антимикробных пептидов, кателицидина и дефензинов, является модулятором гуморального иммунитета. Витамин – гормон D кальцитриол супрессирует выработку интерлейкина-2 и интерферона-γ Т-хелперами 1–го типа и стимулирует продукцию цитокинов Т-хелперами 2-го типа, опосредованно усиливающих супрессию Т-хелперов 1-го типа, а также способствует индукции Т-регуляторных клеток, ингибиторов воспаления. Витамин D приводит к усилению экспрессии глутатионредуктазы и модифицированной субъединицы глутамат – цистеин лигазы, ассоциированных с антиоксидантной функцией. Считается, что повышение продукции глутатиона позволяет ограничить использование аскорбиновой кислоты (витамин С), обладающей антимикробной активностью и предложенной ранее для профилактики и лечения ОРВИ, включая COVID – 19.

На сегодняшний день говорить о роли витамина D в патогенезе COVID – 19 можно только на основе данных в отношении других вирусных инфекций, опубликованных ранее, так как наряду с представленными сведениями имеются и данные, свидетельствующих об отсутствии снижения заболеваемости на фоне данным препаратом [5, 22].

**Фавипиравир** – синтетический противовирусный препарат, селективный ингибитор РНК-полимеразы, активный в отношении РНК-содержащих вирусов. Эффективно ингибирует SARS-CoV-2 в культуре клеток. В Китае в январе 2020 г. было проведено открытое нерандомизированное исследование эффективности фавипиравира при лечении COVID-19 в сравнении с комбинацией лопинавир + ритонавир. Улучшение по данным компьютерной томографии через 14 дней после окончания исследуемой терапии зафиксировано у 91,4% пациентов в группе фавипиравира и только у 62,2% пациентов в контрольной группе, причем нежелательные реакции в группе фавипиравира наблюдались в пять раз реже. В Российской Федерации клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности препарата фавипиравир с участием 168 пациентов с легким и среднетяжелым течением COVID-19 (в соотношении амбулаторных и стационарных пациентов 4:1). Клиническое улучшение на седьмой день терапии в группе пациентов, получавших фавипиравир, было почти в 1,5 раза больше, чем в группе сравнения. На основании данных исследований разрешено применение препарата как в стационаре, так и в амбулаторных условиях.

Согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID–19 (версия 9), а также сведениям, полученным из обозреваемых источников, можно выделить несколько препаратов, наиболее эффективных при лечении COVID-19 на данный момент. Это фавипиравир, ремдесивир, гидроксихлорохин, кортикостероиды, интерферон-альфа. К сожалению, имеющиеся на сегодня сведения о результатах терапии всеми препаратами не позволяют сделать однозначный вывод об их эффективности или неэффективности, поэтому их применение возможно только решению врачебной комиссии в установленном порядке [4].

Глобальное распространение COVID-19 является серьезной угрозой как общественному здравоохранению, так и мировой экономике. Несмотря на накопленный опыт диагностики и наличия спектра подходов к лечению данной инфекции, мировое сообщество обеспокоено отсутствием специфических лекарственных средств и высоким уровнем летальности. Тот факт, что для решения данной проблемы необходимо объединение сил всего медицинского сообщества является очевидным.

**Литература**

1. Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Кривуша Е.Л., Никулина А.А. Патогенез COVID-19 // Здоровье ребенка. 2020. Т. 15, № 2. С. 133–144.
2. Атомная структура оболочки нового коронавируса объяснила его исключительную заразность. URL: <https://nauka.tass.ru/nauka/7777131> (дата обращения: 28.09.2020).
3. Баздырев Е.Д. Коронавирусная инфекция – актуальная проблема XXI века // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020. № 9 (2). С. 6–16. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-6-16.
4. Временные методические рекомендации профилактики, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020). URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachs/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_%28v.9%29.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachs/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf) (дата обращения 04.12.2020).
5. Каронова Т.Л., Васькова М.А., Гусев Д.А., Головатюк К.А., Гринева Е.Н. Витамин D как фактор повышения иммунитета и снижения риска развития острых респираторных вирусных инфекций и COVID-19 // Артериальная гипертензия. 2020. Т. 26, № 3. С. 295–303.
6. Клинико-эпидемиологические особенности новых полиэтиологичных вирусных инфекций / Шкарин В.В., Ковалишина О.В., Чанышева Р.Ф., Сергеева А.В. [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018. Т.17, № 4. С. 4–12.
7. Львов Д.К., Колобухина Л.В., Дерябин П.Г. Коронавирусная инфекция. Тяжелый острый респираторный синдром // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2015. № 4. С. 35–42.
8. На передовой: рекомендации EMCrit по ведению пациентов с COVID-19 в отделениях интенсивной терапии: пер. с англ. Е. Головиной. М., 2020.
9. Новый коронавирус, вызывающий заболевание человека / Стовба Л.Ф., Лебедев В.Н., Петров А.А., Ручко В.М., Кулиш В.С. [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. 2015. № 2. С. 68–74.
10. Пискунов А.В., Туркова М.В., Артюхова Е.Е. Подтвержденные случаи выявления рота-, коронавирусной инфекции за 2016-2017 гг. в РФ // Аграрник. 2018. № 2. С. 26–28.
11. Разработка набора реагентов для полимеразной цепной реакции для выявления коронавируса, вызывающего ближневосточный респираторный синдром / Болдырев А.Н., Боднев С.А., Соколов С.Н., Микрюкова Т.П., Солодкий В.В., Терновой В.А., Туманов Ю.В., Пьянков О.В. [и др.] // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2014. № 25. С. 88–90.
12. Сукач М.Н. Новая коронавирусная инфекция // Клиническая инфектология и паразитология. 2013. № 1. С. 133–134.
13. Хадарцев А.А. Биофизические аспекты управления жизнедеятельностью коронавирусов (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2020. Т. 27, № 1. С. 119–124. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16610.
14. Честнова Т.В., Подшибякина А.С. Исследование филогенетических изменений коронавируса с 2007 по 2020 год (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2020. Т. 27, № 2. С. 19–25. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16635.
15. Cavalcanti A.B., Zampieri F.G., Rosa R.G. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19 // The New England Journal of Medicine. 2020. URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2019014> (дата обращения 09.12.2020).
16. Gritti G., Raimondi F. Use of siltuximab in patients with COVID-19 pneumonia requiring ventilatory support. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.01.20048561v1.full.pdf> (дата обращения 11.12.2020). DOI: 10.1101/2020.04.01.20048561.
17. Guo Y.R., Cao Q.D., Hong Z.S. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status // Mil Med Res. 2020. №7(1). P. 11. DOI:10.1186/s40779-020-00240-0.
18. Jin Y., Yang H., Ji W. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19 // Viruses. 2020. №12(4). P. 372. DOI: 10.3390/v12040372.
19. Li Y., Xie Z., Lin W., Zhang F., Deng X, Li L. Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in Adult Patients with Mild/Moderate COVID-19: An Exploratory Randomized Controlled Trial, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.04.001>.
20. Ruan Q., Yang K., Wang W. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China // Intensive Care Med. 2020. №46. P. 846–848.
21. Sun P., Lu X., Xu C., Sun W., Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence // J Med Virol. 2020. №10. P. 72–74. DOI:10.1002/jmv.25722.
22. Wimalawansa S.J. Global epidemic of coronavirus – COVID-19: what we can do to minimize risks // Eur J Biomed Pharm Sci. 2020. №7. P. 432–438.
23. World Health Organization. Corticosteroids for COVID-19: living guidance, 2020. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334125> (дата обращения 11.12.2020).

24. Yao X. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) // Clin Infect Dis. 2020. №28. P. 732–739. DOI: 10.1093/cid/ciaa237.

### References

1. Abaturov AE, Agafonova EA, Krivusha EL, Nikulina AA. Patogenez COVID-19 [Pathogenesis of COVID-19]. Zdorov'e rebenka. 2020;15(2):133-44. Russian.
2. Atomnaja struktura obolochki novogo koronavirusa objasnila ego iskljuchitel'nuju zaraznost' [The atomic structure of the shell of the new coronavirus explained its exceptional contagiousness]. Russian. Available from: <https://nauka.tass.ru/nauka/7777131>.
3. Bazdyrev ED. Koronavirusnaja infekcija – aktual'naja problema XXI veka [Coronavirus infection-an actual problem of the XXI century]. Kompleksnye problemy serdečno-sosudistyh zabolevanij. 2020(2):6-16. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-6-16. Russian.
4. Vremennye metodicheskie rekomendacii profilaktika, diagnostika i lechenie novej koronavirusnoj infekcii (COVID-19) [Interim guidelines prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)]. Versija 9 (26.10.2020). Russian. Available from: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_%28v.9%29.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf).
5. Karonova TL, Vashukova MA, Gusev DA, Golovatjuk KA, Grineva EN. Vitamin D kak faktor povyshenija immuniteta i snizhenija riska razvitija ostryh respiratornyh virusnyh infekcij i COVID 19 [Vitamin D as a factor of increasing immunity and reducing the risk of acute respiratory viral infections and COVID 19]. Arterial'naja gipertenzija. 2020;26(3):295-303. Russian.
6. Shkarin VV, Kovalishina OV, Chanyшева RF, Sergeeva AV, et al. Kliniko-jepidemiologicheskie osobennosti novyh polijetiologichnyh virusnyh infekcij [Clinical and epidemiological features of new polyetiological viral infections]. Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika. 2018;17(4):4-12. Russian.
7. L'vov DK, Kolobuhina LV, Derjabin PG. Koronavirusnaja infekcija [Coronavirus infection. Severe acute respiratory syndrome]. Tjazhelyj ostryj respiratornyj sindrom. Infekcionnye bolezni: novosti, mnenija, obuchenie. 2015;4:35-42. Russian.
8. Na peredovoj: rekomendacii EMCrit po vedeniju pacientov s COVID-19 v otdelenijah intensivnoj terapii [At the forefront: EMCrit recommendations for the management of patients with COVID-19 in intensive care units]: per. s angl. E. Golovinoj. Moscow; 2020. Russian.
9. Stovba LF, Lebedev VN, Petrov AA, Ruchko VM, Kulish VS, et al. Novyj koronavirus, vyzyvajushhij zabolevanie cheloveka [New coronavirus that causes human disease]. Problemy osobo opasnyh infekcij. 2015;2:68-74. Russian.
10. Piskunov AV, Turkova MV, Artjuhova EE. Podtverzhdennye sluchai vyjavlenija rota-, koronavirusnoj infekcii za 2016-2017 gg. v RF [Confirmed cases of detection of rotavirus and coronavirus infection for 2016-2017 in the Russian Federation]. Agrarnik. 2018;2:26-8. Russian.
11. Boldyrev AN, Bodnev SA, Sokolov SN, Mikrjukova TP, Solodkij VV, Ternovoj VA, Tumanov JuV, P'jankov OV, et al. Razrabotka nabora reagentov dlja polimeraznoj cepnoj reakcii dlja vyjavlenija koronavirusa, vyzyvajushhego blizhnjestochnyj respiratornyj sindrom [Development of a set of reagents for polymerase chain reaction to detect coronavirus causing Middle East respiratory syndrome]. Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii. 2014;25:88-90. Russian.
12. Sukach MN. Novaja koronavirusnaja infekcija [New coronavirus infection]. Klinicheskaja infektologija i parazitologija. 2013;1:133-4. Russian.
13. Hadarcev AA. Biofizicheskie aspekty upravlenija zhiznedejatel'nost'ju koronavirusov (obzor literatury) [Biophysical aspects of coronavirus life management (literature review)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2020;27(1):119-24. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16610. Russian.
14. Chestnova TV, Podshibjakina AS. Issledovanie filogeneticheskix izmenenij koronavirusa s 2007 po 2020 god (obzor literatury) [Study of phylogenetic changes in coronavirus from 2007 to 2020 (literature review)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2020;27(2):19-25. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16635. Russian.
15. Cavalcanti AV, Zampieri FG, Rosa RG. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. The New England Journal of Medicine. 2020. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2019014>.
16. Gritti G, Raimondi F. Use of siltuximab in patients with COVID-19 pneumonia requiring ventilatory support. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.01.20048561.full.pdf>. DOI: 10.1101/2020.04.01.20048561.
17. Guo YR, Cao QD, Hong ZS. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. Mil Med Res. 2020;7(1):11. DOI:10.1186/s40779-020-00240-0.

18. Jin Y, Yang H, Ji W. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12(4):372. DOI: 10.3390/v12040372.
19. Li Y, Xie Z, Lin W, Zhang F, Deng X, Li L. Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in Adult Patients with Mild/Moderate COVID-19: An Exploratory Randomized Controlled Trial; 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.04.001>.
20. Ruan Q, Yang K, Wang W. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46:846-8.
21. Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol*. 2020;10:72-4. DOI:10.1002/jmv.25722.
22. Wimalawansa SJ. Global epidemic of coronavirus – COVID 19: what we can do to minimize risks. *Eur J Biomed Pharm Sci*. 2020;7:432-8.
23. World Health Organization. Corticosteroids for COVID-19: living guidance, 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334125>.
24. Yao X. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020;28:732-9. DOI: 10.1093/cid/ciaa237.

---

**Библиографическая ссылка:**

Честнова Т.В., Подшибякина А.С. Препараты, применяемые при лечении COVID-19: механизм воздействия и эффективность (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2021. №1. Публикация 3-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/3-4.pdf> (дата обращения: 25.01.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-3-4\*

**Bibliographic reference:**

Chestnova TV, Podshibiakina AS. Preparaty, primenjaemye pri lechenii COVID-19: mehanizm vozdejstvija i jeffektivnost' (obzor literatury) [Medications for the COVID-19 treatment: the mechanism of action and efficacy (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2021 [cited 2021 Jan 25];1 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/3-4.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-3-4

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/e2021-1.pdf>