УДК 616.99-085.371-097.22

Скворцов Всеволод Владимирович,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры внутренних болезней
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ
Россия, г. Волгоград
Карчевский Александр Андреевич,
студент,
3 курс, лечебный факультет
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ
Россия, г. Волгоград
Чурюмов Александр Алексеевич,
студент,
4 курс, лечебный факультет
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ
Россия, г. Волгоград

К ВОПРОСУ О СОВРЕМЕННОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ COVID-19

Аннотация: *COVID-19 – новая коронавирусная инфекция, после объявления ее пандемии в 2020 г., мир продолжает сталкиваться с угрозой общественному здравоохранению. Основным направление противодействия является лечение инфицированных пациентов противовирусными препаратами. Накопление практического опыта и результатов научных исследований позволило усовершенствовать терапевтические стратегии и послужило основой для разработки нового типа противовирусных препаратов, специфически блокирующих репликацию вируса путем подавления активности соответствующих участков генома вируса. В*

статье рассматриваются различные типы противовирусных препаратов, используемых при лечении пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: *COVID-19, фавипиравир, ремдесивир, лопинавир, молнупиравир.*

Annotation: *COVID-19 is a new coronavirus infection, and after its pandemic was declared in 2020, the world continues to face a threat to public health. The main line of counteraction is the treatment of infected patients with antiviral drugs. The accumulation of practical experience and research results has improved therapeutic strategies and served as the basis for the development of a new type of antiviral drugs that specifically block viral replication by suppressing the activity of the corresponding regions of the virus genome. The article discusses the different types of antiviral drugs used in the treatment of COVID-19 patients.*

Keywords: *COVID-19, antiviral treatment, favipiravir, remdesivir, lopinavir, molnupiravir.*

Коронавирусная инфекция - группа острых инфекционных заболеваний, вызываемых различными серотипами коронавирусов. Характеризуется синдромом интоксикации и поражением респираторного тракта - носа, глотки, гортани, трахеи и бронхов [1].

Заболевание COVID-19 (вирус SARS-CoV-2) — новый вид коронавирусной инфекции, вызвавший пандемию в 2020 гг. Относится к штаммам 2-й группы, приводящим к тяжёлым поражениям нижних дыхательных путей.

Симптомы и признаки коронавируса у человека

Высокая температура; затрудненное дыхание; нарушенное обоняние (дизосмия) и вкус (дисгезия), чихание, кашель и заложенность носа; боли в мышцах и в груди; головная боль и слабость; возможна тошнота, рвота и диарея, развитие ковидной пневмонии и цитокинового шторма [**2**].

Какие ключевые противовирусные препараты предназначены для борьбы с вирусом SARS-CoV-2?

К ним относятся:

Фавипиравир (авиган) — противовирусный препарат широкого спектра действия, аналог гуанина, изначально был разработан для лечения гриппа в Японии. Несколько исследований показали, что данный препарат может оказывать действие против коронавируса, особенно в ранних стадиях болезни. Действует как пролекарство, внутриклеточно метаболизируется с образованием активного метаболита фавипиравира рибофуранозил-5'-трифосфата. Метаболит конкурентно ингибирует активность РНК-полимеразы РНК-вирусов и препятствует репликации вируса за счет включения в вирусную РНК, действуя как терминатор цепи. Когда вирус попадает в клетку человека, он использует вирусную РНК-полимеразу для копирования своей генетической информации и производства новых вирусных частиц. Подавляя активность этой РНК-полимеразы, авиган затрудняет процесс репликации вируса. Обладает вирус-специфичностью внутриклеточного действия и низким уровнем цитотоксичности [2]. Хорошо абсорбируется при пероральном применении.

Ремдесивир представляет собой аналог аденозина, встраивающийся в цепь геномной РНК вируса в процессе его репликации, что в конечном итоге приводит к обрыву синтезированной цепи, и, как следствие, нарушению процесса размножения вируса. Вводится внутривенно, что обеспечивает быстрое поступление в системный кровоток. Был разработан компанией GileadSciences для лечения инфекций, вызываемых вирусами Эбола и Марбург. Позже его способность подавлять репликацию SARS-CoV-2 была продемонстрирована в экспериментах in vitro на культуре клеток и in vivo на инфекции у макаки-резуса. Были проведены многоцентровые клинические испытания ремдесивира с участием пациентов с COVID-19 [2]. Результаты показали улучшение клинического состояния у 36 из 53 пациентов (68%),

получавших ремдесивир. Также было показано, что и позднее начало противовирусной терапии ремдесивиром дает эффект в лечении пациентов с тяжелой формой COVID-19 [2]. Прием следует рекомендовать в течение недели после появления симптомов коронавирусной инфекции. Обосновано его применение для лечения людей, заболевшихтяжёлым COVID-19, предложен 10-дневный режим лечения: в 1-й день 200 мг, а затем поддерживающие дозы 100 мг внутривенно 1 раз в день на протяжении 9 дней [2].

Лопинавир - ингибитор протеазы, первоначально синтезированный против вируса ВИЧ-1 и одобренный для его лечения в комбинации с ритонавиром, который продлевает период полувыведения лопинавира [3]. Препарат специфически ингибирует фермент M-Pro SARS-CoV-2, и ингибирование этого фермента не связано с побочными эффектами из-за отсутствия известных аналогов у человека. Добавляется к ритонавиру для усиления действия за счет ингибирования цитохрома P450 CYP3A4, который продлевает период его полувыведения, что приводит к более выраженному подавлению репликации SARS-CoV-2 [3].

Молнупиравир - противовирусный препарат широкого спектра действия. Этот пероральный капсульный препарат является пролекарством — нуклеозидным аналогом β-D-N4-гидроксицитидина (NHC). Молнупиравир способен вносить ошибки в геномную РНК коронавирусов путем замены нуклеотидов G на A и C на U во время репликации. Увеличение частоты мутаций патогена как раз и обеспечивает противовирусное действие препарата. Исследование влияния NHC-5'-трифосфата (NHC-TP) на активность РНК-зависимой РНК-полимеразы SARS-CoV-2 подтвердило этот механизм [3]. Эффективность молнупиравира в клинических испытаниях составила 90% [3]. Лечение молнупиравиром рекомендуется проводить как можно скорее после постановки диагноза COVID-19 и в течение 5 дней с

момента появления симптомов. Молнупиравир рекомендован для применения у пациентов с высоким риском госпитализации [3].

Паксловид - представляет собой комбинацию двух активных веществ: нираматрелвира и ритонавира. Исследования показали его эффективность в снижении риска госпитализации и смерти среди людей с высоким риском развития тяжелых форм COVID-19. Препарат продемонстрировал способность сокращать продолжительность заболевания и снижать вирусную нагрузку. Нираматрелвир блокирует фермент, необходимый вирусу SARS-CoV-2 для размножения, что помогает уменьшить вирусную нагрузку в организме. Ритонавир, в свою очередь, помогает увеличить уровень нираматрелвира в крови, замедляя его разрушение. Обычно назначается в форме таблеток, принимаемых дважды в день в течение 5 дней. Лечение следует начинать как можно быстрее после появления симптомов COVID-19, максимум в течение 5 дней [4-5].

После успешных клинических испытаний паксловид получил разрешение на экстренное использование от многих регуляторных органов, включая FDA в США, в конце 2021 года. Это стало важным шагом в борьбе с пандемией. Паксловид стал одним из первых пероральных противовирусных средств, одобренных для лечения COVID-19, что значительно расширило арсенал врача в амбулаторных условиях. Его использование помогло снизить нагрузку на здравоохранение во время пиковых вспышек коронавирусной инфекции [5].

Использованные источники:

1. Safiabadi Tali SH, LeBlanc JJ, Sadiq Z, Oyewunmi OD, Camargo C, Nikpour B, et al. Tools and techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 detection. Clin Microbiol Rev. 2021;34(3):e00228-20. https://doi.org/10.1128/CMR.00228-20

2. Гасич Е.Л., Кроткова Е.Н., Коско А.Д., Булда К.Ю., Красько А.Г., Дорофеева Е.А., Карпов И.А. Проблема лекарственной устойчивости вируса SARS-CoV-2 к препаратам прямого противовирусного действия. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2024;24(4):415-427. https://doi.org/10.30895/2221-996X-2024-569

3. Padmanabha Das KM. Antiviral drug discovery against pathogens of pandemic concern: advancements in target site identification and structure-based drug development. Front Mol Biosci.2023;10:1165208. https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1165208

4. Hashemian SMR, Sheida A, Taghizadieh M, Memar MY, Hamblin MR, Bannazadeh Baghi H, et al. Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir): a new approach to Covid-19 therapy? Biomed Pharmacother.2023;162:114367. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114367

5. Rahmah L, Abarikwu SO, Arero AG, Essouma M, Jibril AT, Fal A, et al. Oral antiviral treatments for COVID-19: opportunities and challenges. Pharmacol Rep. 2022;74(6):1255-78. https://doi.org/10.1007/s43440-022-00388-7