

Фармакотерапия острых респираторных инфекций, вызванных вирусами гриппа

С.К. Зырянов^{1,2}, О.И. Бутранова¹, Д.С. Гайдай³, К.Л. Крышень³

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ГБУ «Городская клиническая больница №24» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации», г.п. Кузьмоловский, Ленинградская область, Россия

Аннотация

Вирус гриппа рутинно вносит наиболее весомый вклад в формирование ежегодного уровня заболеваемости острыми респираторными инфекциями с пиком в зимний период. Высокий уровень мутагенного потенциала вирусов гриппа является стандартным фактором, определяющим сложность рационального выбора фармакотерапии. Предстоящий эпидемиологический сезон 2020–2021 гг. несет для практического звена здравоохранения дополнительные вызовы, связанные с широким распространением в человеческой популяции новой инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 и поражающей в числе многих органов и систем респираторную систему. Адекватный выбор инструментов фармакотерапии должен базироваться на высокой эффективности и безопасности применяемых препаратов, с возможным снижением таких отрицательных факторов, как полипрагмазия. Настоящий обзор включает сравнительные фармакологические характеристики препаратов, обладающих активностью в отношении РНК-содержащих вирусов, наряду с параметрами их клинической эффективности.

Ключевые слова: вирус гриппа, COVID-19, ингибиторы нейраминидазы, балоксавир, фавипиравир, умифеновир, ингавирин, энисамия йодид

Для цитирования: Зырянов С.К., Бутранова О.И., Гайдай Д.С., Крышень К.Л. Фармакотерапия острых респираторных инфекций, вызванных вирусами гриппа. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (1): 114–124. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200551

Pharmacotherapy for acute respiratory infections caused by influenza viruses: current possibilities

S.K. Zyryanov^{1,2}, O.I. Butranova¹, D.S. Gaidai³, K.L. Kryshen³

¹People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²City Clinical Hospital №24, Moscow, Russia;

³Saint Petersburg Institute of Pharmacy, Kuzmolovsky, Leningrad Region, Russia

Routinely the influenza virus significantly contributes to the formation of the annual incidence of acute respiratory infections, with a peak in winter season. The high level of mutagenic potential of influenza viruses is a standard factor determining the complexity of the rational choice of pharmacotherapy. The upcoming epidemiological season 2020–2021 brings additional challenges for health care practitioners mediated by the widespread prevalence in the human population of a new infection caused by the SARS-CoV-2 virus affecting the respiratory system among many organs and systems. An adequate choice of pharmacotherapy tools should be based on high efficiency and safety of drugs, with a possible reduction in such negative factors as polypharmacy. This review includes comparative pharmacological characteristics of drugs with activity against RNA viruses, along with parameters of their clinical efficacy.

Keywords: influenza virus, COVID-19, neuraminidase inhibitors, baloxavir, favipiravir, umifenovir, ingavirin, enisamium iodide

For citation: Zyryanov S.K., Butranova O.I., Gaidai D.S., Kryshen K.L. Pharmacotherapy for acute respiratory infections caused by influenza viruses: current possibilities. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (1): 114–124. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200551

ДИ – доверительный интервал

ИЛ – интерлейкин

ИНА – ингибитор нейраминидазы

ИФН – интерферон

МНН – международное непатентованное наименование

НЯ – нежелательное явление

ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции

ОШ – отношение шансов

ФНО-α – фактор некроза опухоли α

в/ж – внутривенно

FDA (Food and Drug Administration) – Управление по контролю

пищевых продуктов и лекарств в США

Введение

Вирус гриппа характеризуется активной сезонной циркуляцией, затрагивающей большую часть населения Земли (до 1 млрд случаев гриппа ежегодно), группы риска – дети раннего возраста, пожилые люди, лица с сопутствующими хроническими заболеваниями и ослабленным иммунитетом [1]. Согласно данным промежуточного анализа эпидемии гриппа в 2019–2020 гг. в США, старт сезона был максимально ранним за последние 11 лет; итоговый уровень эффективности вакцинации в отношении любого вируса гриппа составил 45% (95% доверительный интервал – ДИ

36–53%) [2]. Высокий уровень генетической изменчивости вирусов гриппа является основой отсутствия 100% эффективной вакцины и формирует вызовы фармакотерапии данного заболевания вследствие генерации резистентных к рутинным видам терапии штаммов [3–5].

Современная эпидемиологическая ситуация – распространение новой инфекции, вызванной SARS-CoV-2, – диктует новый уровень тяжести ожидаемого сезона гриппа 2020–2021 гг., прежде всего для пациентов групп риска. Вирусы гриппа и SARS-CoV-2 являются РНК-содержащими вирусами. Большое значение в течении инфекционного процесса в случае обоих возбудителей имеют параметры

иммунного ответа, исходно играющего роль защитного механизма, направленного на ограничение распространения вирусных частиц, но в ряде случаев принимающего крайние формы и обуславливающего повреждение клеток жизненно важных органов. В случае тяжелых форм гриппа, например птичьего гриппа А (H5N1) и А (H1N1)pdm09, возможно возникновение гиперпродукции цитокинов – «цитокинового шторма», в итоге ведущего к повреждению тканей (поражение альвеол и сосудов легких, развитие пневмонии, отека легких, остро респираторного дистресс-синдрома).

Фактор некроза опухоли α (ФНО- α) является одним из центральных элементов «цитокинового шторма» при гриппе [6]. Первыми цитокинами, синтезируемыми после контакта с вирусами гриппа, являются интерфероны – ИФН- α , ИФН- β (ИФН 1-го типа, образуются в дендритных клетках и альвеолярных макрофагах) и ИФН- λ (ИФН 3-го типа, образуются в эпителиоцитах дыхательных путей). ИФН 2-го типа (ИФН- γ) имеют меньшее значение и секретируются активированными Т-лимфоцитами и NK-клетками [7]. Повышение уровней ФНО- α и интерлейкинов (ИЛ-1 β и ИЛ-6) связано с рисками тяжелого повреждения легких [8]. Высокие концентрации ИЛ-6, как правило, свидетельствуют о воспалительном процессе, в то же время этот цитокин является одним из ключевых в реализации иммунного ответа и способствует выведению вируса гриппа H1N1 из организма [9, 10].

В качестве инструмента воздействия на «цитокиновый шторм» при гриппе в различное время предложены препараты, способные модифицировать пути иммунного ответа и этапы реализации воспалительных реакций: агонисты рецептора SIP1, ингибиторы циклооксигеназы, препараты с активностью против ФНО- α , агонисты рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR), и антиоксиданты [6]. Клиническая эффективность данных препаратов в настоящее время не имеет однозначной доказательной базы, свидетельствующей об очевидной выгоде для пациента, в отличие от препаратов противовирусного действия и вакцинации.

При инфицировании SARS-CoV-2 принципиальное значение для прогноза также имеет выраженность воспалительного ответа пациента. У пациентов наблюдается «запаздывание» продукции ИФН 1-го типа, приводящее к цитопатическим реакциям, связанным с активной миграцией моноцитов в ткани легких и превращением в макрофаги с последующей гиперсекрецией цитокинов и хемокинов [11]. Уровень летальности пациентов с COVID-19 напрямую связан с концентрациями таких воспалительных маркеров, как С-реактивный белок, ферритин, D-димеры, ИЛ-6, 7, ФНО- α и ряд хемокинов. Картина изменения содержания цитокинов при COVID-19 схожа с синдромом активации макрофагов. Изменения клеточного иммунитета включают Т-клеточную лимфопению (преимущественно CD8+). Фармакотерапия COVID-19 в настоящее время не имеет однозначной трактовки, показатели клинической эффективности противови-

русных препаратов динамически переосмысляются, в то же время формируется новый подход, включающий механизмы воздействия на параметры иммунного ответа. Помимо дексаметазона, определенную эффективность показали моноклональные антитела, в частности блокирующие ИЛ-6 (тоцилизумаб – эффективность 75% в исследовании X. Xu и соавт. [12]; силтуксимаб – 33% в исследовании G. Gritti и соавт. [13]).

Рациональная фармакотерапия пациентов, инфицированных как вирусами гриппа, так и SARS-CoV-2, является первоочередной задачей для всех участников системы здравоохранения, решение которой невозможно без динамической оценки постоянно обновляемого массива данных, посвященного клиническо-фармакологическим характеристикам различных групп противовирусных препаратов.

Клинико-фармакологические характеристики основных групп препаратов, применяемых у пациентов с инфекцией, вызванной вирусами гриппа

Все препараты, используемые для лечения инфекции, вызванной вирусами гриппа, можно подразделить на препараты, мишени действия которых относятся исключительно к вирусу (препараты прямого противовирусного действия), и препараты, мишени действия которых могут относиться как к организму человека, так и к вирусу (сочетание иммуномодулирующего и противовирусного эффектов).

Препараты прямого действия

Производные адамантана (ингибиторы M_2 -каналов)

Производные адамантана долгое время являлись практически единственной группой классических противовирусных препаратов прямого действия: с 1966 г. использовался амантадин, с 1993 г. – римантадин; оба не рекомендованы Всемирной организацией здравоохранения к применению начиная с сезона гриппа 2004–2005 гг. Мишень производных адамантана – M_2 -ионный канал вируса гриппа, связывание с которым предотвращает высвобождение генома вирусного рибонуклеопротеина; для некоторых штаммов гриппа А в качестве мишеней используются этапы сборки вириона [14]. Сверхвысокие уровни резистентности вирусов гриппа к производным адамантана (резистентность штаммов H3N2 и H1N1 в 2019 г. >99%) делают невозможными их клиническое применение [14].

Ингибиторы нейраминидазы

Из двух основных поверхностных протеинов вирусов гриппа А и В, гемагглютинаина и нейраминидазы, именно последняя является основной мишенью для действия наиболее распространенных противовирусных препаратов прямого действия, объединенных в группу ингибиторов нейраминидазы (ИНА). Нейраминидаза функционирует как сиалидаза, расщепляя α -кетозидную связь, связывающую концевой остаток нейраминовой кислоты с соседним олигосахаридным фрагментом, что способствует выходу новых вирусных частиц из инфицированных клеток и их диссеминации в макроорганизме. ИНА включают осельтамивир, занамивир, перамивир,

Сведения об авторах:

Зырянов Сергей Кенсаринич – д.м.н., проф., зав. каф. общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, зам. глав. врача ГБУ ГКБ №24. ORCID: 0000-0002-6348-6867

Гайдай Дмитрий Сергеевич – биолог отд. токсикологии и микробиологии, рук. исследований, ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации». ORCID: 0000-0002-8773-5717

Крышень Кирилл Леонидович – к.б.н., ст. науч. сотр. – рук. отд. токсикологии и микробиологии ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации». ORCID: 0000-0003-1451-7716

Контактная информация:

Бутранова Ольга Игоревна – к.м.н., доц. каф. общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. Тел.: +7(903)376-71-40; e-mail: butranova-oi@rudn.ru; ORCID: 0000-0001-7729-2169

ланинамивир. Исходя из механизма действия ИНА являются аналогами сиаловой кислоты и способны конкурентно связываться с активным центром молекул нейраминидазы, ингибируя высвобождение новых вирусных частиц и, соответственно, снижая вирусную нагрузку [15]. Отсутствие нейраминидазы у SARS-CoV-2 лежит в основе неэффективности ИНА при COVID-19. Оценка *in vitro* противовирусного действия в отношении SARS-CoV-2 осельтамивира, ланинамивира, перамивира и занамивира обнаружила его отсутствие даже при использовании наивысших концентраций [16].

Осельтамивир. Наиболее назначаемым препаратом в ряду ИНА является осельтамивир. Осельтамивира фосфат – пролекарство, его активация с образованием осельтамивира карбоксилата достигается за счет гидролиза в печени под действием карбоксилэстеразы-1 [17]. Осельтамивира карбоксилат выводится в неизменном виде почками путем канальцевой секреции с участием системы транспортеров органических анионов. Препарат обладает достаточно высоким профилем безопасности и может быть назначен беременным и новорожденным детям (старше 2 нед) [14, 18, 19].

Клиническая эффективность осельтамивира стала предметом изучения в большом числе исследований, выполненных на протяжении более 20 лет. В отношении педиатрической практики интересны результаты метаанализа, выполненного R. Malosh и соавт. (2018 г.) и включавшего 5 исследований: $n=2561$ в группе пациентов с назначенным лечением (intention-to-treat population, ИТТ) и $n=1598$ в группе инфицированных с назначенным лечением (intention-to-treat infected, ИТТИ). Результаты свидетельствовали о значительном сокращении продолжительности заболевания в популяции ИТТИ (-17,6 ч; 95% ДИ -34,7–-0,62 ч), с большей разницей в случае пациентов без астмы (-29,9 ч; 95% ДИ -53,9–-5,8 ч). Риск серьезных побочных эффектов составил 1% для осельтамивира в сравнении с 0,4% для плацебо, частота отмены препарата из-за побочных эффектов идентична в обоих случаях (1%) [18].

Систематический обзор Т. Jefferson и соавт. (2014 г.) продемонстрировал, что у взрослых пациентов осельтамивир сокращал время до первого облегчения симптомов на 16,8 ч (95% ДИ 8,4–25,1 ч, $p<0,001$) [20]; эффективность осельтамивира для профилактики обнаружила снижение риска заболевания на 55%, что меньше цифр (70%), опубликованных в более ранней работе М. Ison (2012 г.) [21]. Определенную тревогу внушают современные данные о безопасности применения осельтамивира. В обширном анализе побочных эффектов ИНА, включая осельтамивир, подтверждена его способность вызывать психоневрологические побочные эффекты, как остро на фоне применения, так с отсроченным началом [22]. Осельтамивира фосфат может оказывать прямое воздействие на центральную нервную систему, вызывая острые реакции с возможным фатальным исходом (изменение поведения, делирий, галлюцинации и угнетение дыхания), осельтамивира карбоксилат может лежать в основе развития реакций с отложенным началом; в целом данные реакции более специфичны для азиатской популяции [23]. Механизм возникновения побочных эффектов связан со способностью осельтамивира фосфата ингибировать ацетилхолиновые никотиновые рецепторы [24] и моноаминоксидазу А, воздействовать на рецепторы γ -аминомасляной кислоты и N-метил-D-аспартат-рецепторы, Ca^{2+} -каналы L-типа и Na^{+} -каналы, что может опосредовать угнетение дыхания; изменения поведения у детей могут быть связаны с воздействием осельтамивира на дофаминовые D_2 -рецепторы [25]. Оценка побочных эффектов осельтамивира на основании анализа данных системы репортирования

о побочных эффектах FDA (Food and Drug Administration) в США выявила, что на первом месте по частоте встречаемости находились психиатрические нарушения (12,2%), часто регистрировались желудочно-кишечные (11,59%), дыхательные, торакальные и медиастанальные (8,79%) эффекты, а также нарушения неврологической сферы (7,59%) [26].

Первые данные о резистентности вирусов гриппа к осельтамивиру получены во время сезона 2007–2008 гг., при этом уже к сезону 2008–2009 гг. уровень резистентности вируса гриппа А H1N1 в ряде стран (Великобритания, США, Канада) значительно вырос [1], демонстрируя в ряде исследований практически абсолютную резистентность [27]. Основой резистентности вирусов гриппа А H1N1 к осельтамивиру является прежде всего мутация H275Y, состоящая в замене гистидина на тирозин в 275-й аминокислоте нейраминидазы (филогенетическая группа нейраминидаз N1), а также мутация H274Y [28, 29]. Для нейраминидаз филогенетической группы N2 основными мутациями являются R292K (замена аргинина в 295-й аминокислоте на лизин) и E119V (замена глутаминовой кислоты на валин в 119-й аминокислоте) [30].

С учетом распространения инфекции, вызванной SARS-CoV-2, необходимо отметить, что осельтамивир был одним из первых противовирусных препаратов, примененных у пациентов с COVID-19. Опубликованные работы не обнаружили значимой клинической эффективности препарата. W. Guan и соавт. [31] продемонстрирована неэффективность осельтамивира с позиций снижения частоты госпитализаций в отделение интенсивной терапии и реанимации, потребности в искусственной вентиляции легких и смертности пациентов (всего в исследовании 1099 пациентов, осельтамивир получали 393).

Занамивир. Это следующий широко применяемый ИНА, выпускаемый в форме порошка. Особенностью препарата является путь введения – пероральная ингаляция. Занамивир способен создавать высокие концентрации в верхних дыхательных путях (до 78% в ротоглотке), показатели для нижних дыхательных путей значительно меньше – 13% для бронхов и легких [32]. Оценка концентраций занамивира в жидкости эпителиальной выстилки при использовании различных путей введения продемонстрировала максимальные показатели именно для пероральной ингаляционного пути [33]. В настоящее время широко исследуется альтернативный путь введения – внутривенный, показавший результативность при терапии тяжелой формы гриппа А (H1N1)pdm09 [34]. Минимальная системная абсорбция при ингаляционном применении (<20%) лежит в основе относительной безопасности применения занамивира: режим дозирования не требует коррекции при почечной недостаточности, печеночной недостаточности, у детей (назначается с 5 лет) и пациентов пожилого и старческого возраста. Клиническая эффективность занамивира оценивалась в большом числе исследований, преимущественно обсервационных.

Согласно результатам систематического обзора, включавшего в формальный анализ 26 исследований, занамивир сокращал время до первого облегчения симптомов у взрослых на 0,6 дня (95% ДИ 0,39–0,81 дня, $p<0,00001$), что соответствовало сокращению средней продолжительности симптомов с 6,6 до 6,0 дня; в педиатрической популяции данный эффект не был выражен. На риск возникновения у взрослых больных как неverified пневмонии (разница рисков 0,17%, от -0,73% до 0,70%), так и рентгенологически подтвержденной (разница рисков -0,06%, от -6,56% до 2,11%) занамивир влияния не оказывал, аналогичный результат отмечен в отношении риска пневмонии у детей (разница рисков

0,56%, от -1,64% до 1,04%). Профилактическое назначение занамивира снижало риск симптоматического гриппа [разница рисков 1,98% (95% ДИ 0,98–2,54); число больных, которых необходимо пролечить, чтобы получить положительный исход, – 51 (от 40 до 103)] [35]. Профиль безопасности занамивира иллюстрируют данные, полученные при анализе системы репортирования о побочных эффектах FDA в США (N. Nap и соавт., 2020 г.): на первом месте по частоте встречаемости находились общие нарушения и нарушения, связанные с путем применения препарата (12,68%), второе место разделили респираторные, торакальные, медиастинальные нарушения и патология нервной системы (по 11,11%), третье – психоневрологические нарушения (9,09%) [26]. Уровень резистентности вирусов гриппа к занамивиру остается практически на нулевом уровне [1], данные об одновременной резистентности вирусов гриппа к осельтамивиру и занамивиру базируются на анализе 14 случаев (из них 12 пациентов с иммунодефицитными состояниями), вирусы относились к штамму А (H1N1)pdm09 и несли мутацию H274Y совместно с I222R и E119D/G [36].

Перамивир (зарегистрирован FDA в 2014 г.). Это циклопентан, отличающийся по строению от прочих ИНА (в молекуле содержится карбоксилатная группа, гуанидиногруппа и липофильные боковые цепи), что приводит к более мощному взаимодействию с активным центром нейраминидазы [37]. Дополнительным фармакодинамическим преимуществом является медленная скорость диссоциации с мишенью (период полувыведения >24 ч), превосходящая таковую для осельтамивира и занамивира (период полувыведения – 1,25 ч) [38]. Согласно исследованиям *in vitro* активность перамивира против гриппа В выше, чем у осельтамивира и занамивира, что подтверждается данными о величине IC50 (концентрация полумаксимального ингибирования) [39], препарат также активен в отношении штаммов гриппа H5N1, H7N9 и H9N2 [37]. Предназначен для внутривенного введения, в исследованиях продемонстрирована хорошая переносимость (800 мг 1 раз в день либо 400 мг 2 раза в день, 6 дней) [40].

Клиническая эффективность и безопасность представлены в нескольких систематических обзорах и метаанализах. В работе J. Lee и соавт. (2017 г.) представлены результаты сравнения перамивира с осельтамивиром: систематический обзор и метаанализ 2 рандомизированных клинических исследований и 5 нерандомизированных наблюдательных исследований (перамивир, $n=956$, осельтамивир, $n=720$). Время до облегчения лихорадки было меньше в группе, получавшей перамивир, по сравнению с группой, получавшей осельтамивир (средняя разница – 7,17 ч; 95% ДИ -11,00–3,34). Объединенный анализ observational исследований ($n=4$) и исследований амбулаторных пациентов ($n=4$) по аналогичному параметру также продемонстрировал превосходство перамивира над осельтамивиром (средняя разница -7,83 ч; 95% ДИ -11,81–3,84; средняя разница -7,71 ч; 95% ДИ -11,61–3,80 соответственно). Существенных отличий по таким параметрам, как смертность, продолжительность госпитализации, изменение титра вируса через 48 ч после госпитализации и частота нежелательных явлений (НЯ), между группами перамивира и осельтамивира не выявлено [41]. Метаанализ 12 публикаций ($n=2681$) свидетельствовал о превосходстве перамивира над другими ИНА (время до облегчения симптомов: средняя разница -11,214 ч, 95% ДИ -19,119–-3,310). Частота НЯ (отношение рисков – ОР 1,023, 95% ДИ 0,717–1,460) и серьезных НЯ (ОР 1,068, 95% ДИ 0,702–1,625) в группах перамивира и осельтамивира значимых отличий не имела [42]. По данным анализа сведений системы

репортирования о НЯ FDA, перамивир находится на третьем месте по частоте возникновения побочных эффектов (2,6%), уступая занамивиру (5,33%) и осельтамивиру (92,11%). Наиболее распространенные побочные эффекты включают кардиальные нарушения (9,57%), общие реакции, связанные с путем введения препарата, и сосудистые нарушения (по 9,28%), побочные эффекты со стороны нервной системы (7,25%) [26]. Резистентность к перамивиру среди вирусов гриппа А H1N1pdm09 составляет от 1,3 до 3,2%, среди вирусов гриппа А H3N2 и В <1%, для штаммов H3N2 механизмы устойчивости связаны с мутацией K189E в гемагглютинине [37].

Ланинамивир. Представляет собой новый длительно действующий препарат в группе ИНА, предназначенный для однократного ингаляционного введения. Ланинамивир обладает активностью в отношении вирусов гриппа А и В, в том числе устойчивых к осельтамивиру (действует на нейраминидазы подтипы N1–N9), особо активен против вируса А H1N1, высокопатогенных вирусов птичьего гриппа H5N1 [43, 44]. Ланинамивир октаноат – пролекарство, превращается в активный ланинамивир под действием эстераз в эпителиоцитах дыхательных путей. Период полувыведения пролекарства – 2 ч, активного ланинамивира в дыхательных путях – около 3 дней [45]. Концентрация в жидкости эпителиальной выстилки и бронхоальвеолярном лаваже остается на высоком уровне до 10 дней после однократной ингаляции 40 мг [46]. Ланинамивир может быть использован для терапии как взрослых, так и детей. Применение при беременности ($n=112$), по данным H. Minakami и соавт. (2014 г.), не сопровождалось повышенным риском выкидыша, преждевременных родов, пороков развития плода или неонатальных НЯ по сравнению популяцией беременных в целом [47].

По данным 8-летнего наблюдательного перекрестного исследования назначений ИНА при гриппе Y. Tochino и соавт. (2019 г.), ланинамивир является самым назначаемым ИНА в Японии у пациентов ≥ 10 лет, при этом в большинстве сезонов эффективность всех ИНА была сравнимой [48]. Сравнительная клиническая эффективность в педиатрической популяции (5–18 лет) оценивалась в проспективном многоцентровом наблюдательном исследовании (группа ланинамивира, $n=314$, группа занамивира, $n=338$). Значимых отличий между группами по средней длительности лихорадки после приема первой дозы не отмечено (логарифмический тест, $p=0,117$): в группе ланинамивира – 28,8 ч, в группе занамивира – 29,5 ч [49]. Метаанализ 9 исследований терапии гриппа и 3 по профилактике обнаружил отсутствие значимых различий в отношении облегчения лихорадки между ланинамивиром октаноатом и осельтамивиром (8 исследований, логарифмическое медианное время для относительных событий – $\log MRs$ 0,04, 95% ДИ -0,05–0,14; $p=0,36$), занамивиром (4 исследования, $\log MR$ -0,01, 95% ДИ -0,12–0,11; $p=0,93$) [50]. Анализ побочных эффектов ланинамивира свидетельствует о том, что среди всех ИНА он является наиболее безопасным, по данным системы репортирования FDA, на его долю приходится всего 0,5% случаев в сравнении с 92,11% для осельтамивира, 5,33% для занамивира и 2,60% для перамивира [26]. Основная часть побочных эффектов связана с желудочно-кишечным трактом (21,43%), общими нарушениями и эффектами, связанными с путем введения препарата (8,33%), распространены нарушения со стороны нервной системы (7,14%) и сосудов (4,76%). Резистентность к ланинамивиру не является распространенным явлением, что в текущий момент связано прежде всего с локальным применением препарата в Японии. Резистентность связана с мутациями D197E вируса гриппа В и E119G в N9 подтипе

нейраминидазы, они опосредуют 15- и 150-кратный рост резистентности соответственно [51].

Ингибитор кэп-зависимой эндонуклеазы балокасавир

Балокасавир – один из последних зарегистрированных препаратов прямого действия, предназначенных для лечения гриппа (регистрация FDA – октябрь 2018 г.). Балокасавира марбоксил – пролекарство, после перорального приема гидролизует под действием эстераз с образованием активного балокасавира, оказывающего противовирусное действие за счет селективного угнетения кэп-зависимой эндонуклеазы (полимеразной кислотой эндонуклеазы) вируса гриппа, что блокирует функцию полимеразы и репликацию вирусной мРНК [52]. Особенностью фармакокинетики балокасавира является длительный период полувыведения (79,1 ч), что позволяет назначать его однократно. Высокий уровень связывания с белками плазмы (~93%), в отличие от прочих ИНА, повышает потенциал межлекарственного взаимодействия.

Клиническая эффективность и безопасность балокасавира продемонстрированы в сетевом метаанализе V. Taieb и соавт. (2019 г.), включавшем 22 исследования [53]. Для балокасавира характерно значительно меньшее время до облегчения всех симптомов по сравнению с занамивиром (разница в среднем времени до облегчения всех симптомов -19,96 ч, 95% ДИ 3,23–39,07) и плацебо (29,36 ч, 95% ДИ 15,34–45,82), для анализа использовались данные 14 исследований ($n=5403$). По отношению к ланинамивиру, осельтамивиру и перамивиру значимых отличий по данному параметру не обнаружено (6,41 ч, 95% ДИ -15,48–32,10; 6,33 ч, 95% ДИ -6,89–19,54; 7,60 ч, 95% ДИ -8,49–24,78 соответственно). Время до купирования лихорадки в случае балокасавира было значительно короче в сравнении с плацебо (разница в среднем времени до исчезновения лихорадки 19,12 ч, 95% ДИ 6,44–33,25); значимых отличий с прочими ИНА не отмечено (в анализ вошло 9 исследований, $n=3772$). Время до прекращения выделения вируса было значительно меньше для балокасавира в сравнении с занамивиром (разница в среднем времени до прекращения выделения вируса 47,00 ч, 95% ДИ 28,18–73,86), осельтамивиром (56,03 ч, 95% ДИ 33,74–87,86) и плацебо (84,04 ч, 95% ДИ 50,65–131,90), в анализ вошло 3 исследования ($n=1078$). В анализ НЯ вошло 10 исследований ($n=5628$ пациентов), риск не имел значимых отличий между занамивиром и балокасавиром (ОШ 1,01, 95% ДИ 0,72–1,42), ланинамивиром и балокасавиром (1,02, 95% ДИ 0,65–1,57), осельтамивиром и балокасавиром (1,12, 95% ДИ 0,85–1,47), перамивиром и балокасавиром (1,02, 95% ДИ 0,70–1,50), балокасавиром и плацебо (1,28, 95% ДИ 0,96–1,69).

Новые данные о клинической эффективности балокасавира получены в многоцентровом наблюдательном исследовании, выполненном в период сезона гриппа 2018–2019 гг. в Японии; $n=295$: из них 111 – группа балокасавира (средний возраст $26,32 \pm 20,40$ года, $\min - 2$, $\max - 72$ года), 184 – группа ИНА ($21,21 \pm 22,99$ года, $\min - 0$, $\max - 91$ год) [54]. Среднее время до уменьшения лихорадки \pm стандартное отклонение для балокасавира составило $1,94 \pm 0,09$ дня, для ИНА – $2,35 \pm 0,08$ дня ($p=0,002$). Эффективность и безопасность балокасавира в педиатрической практике освещены в рандомизированном двойном слепом активно контролируемом исследовании ($n=173$, из них 115 – группа балокасавира, 58 – группа осельтамивира). Среднее время до облегчения всех симптомов гриппа не имело значительных отличий между группами: 138,1 ч (95% ДИ 116,6–163,2) для балокасавира и 150,0 ч (95% ДИ 115,0–165,7) для осельтамивира. Всего зарегистрированы 122 нежелательные реакции у 48,6% детей, частота была

сходной для балокасавира и осельтамивира (46,1% против 53,4% соответственно). Наиболее частыми в обеих группах были желудочно-кишечные явления (рвота/диарея): 10,4% в группе балокасавира и 17,2% в группе осельтамивира, серьезных НЯ не зарегистрировано [55]. Анализ вирусов гриппа, циркулировавших в сезон 2017–2018 гг., обнаружил, что до 0,08% вирусов являлись носителями аминокислотных замен, потенциально опосредующих резистентность к балокасавиру [56].

Активность балокасавира в отношении SARS-CoV-2 подтверждена в эксперименте *in vitro*: препарат подавлял инфицирование культуры клеток на ~29% при высокой концентрации, 50 мкМ [16].

Ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы фавипиравир

Фавипиравир является противовирусным препаратом, активным в отношении ряда РНК-содержащих вирусов (вирусы гриппа, риновирусы и респираторно-синцитиальный вирус). Активность в отношении вирусов гриппа А и В включает штаммы, резистентные к осельтамивиру; исследования на животных моделях предполагают эффективность фавипиравира в отношении вируса Эбола, норовируса, вируса бешенства, лихорадки Ласса [57], текущие исследования оценивают его эффективность в отношении новой инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Механизм действия фавипиравира имеет важное отличие от ИНА и балокасавира – он выступает в роли терминатора синтеза цепей вирусной РНК, что предполагает минимизацию уровня резистентности к препарату. Фавипиравир – пролекарство, активируется внутри клеток путем рибозилирования и фосфорилирования с образованием активного метаболита фавипиравира ибифуранозил-5'-трифосфата. Активный метаболит конкурирует с пуриновыми нуклеозидами и препятствует репликации вируса за счет включения в вирусную РНК, вызывает ингибирование РНК-зависимой РНК-полимеразы [58, 59]. Клиническая эффективность оценивалась в рамках анализа данных 2 проспективных исследований: 40 пациентов получали комбинированную терапию фавипиравир + осельтамивир, 128 – только осельтамивир. В группе комбинированной терапии клиническое улучшение на 14-й день было значительно, чем в группе осельтамивира (62,5% против 42,2%; $p=0,0247$). Доля неопределяемой вирусной РНК на 10-й день была выше в группе комбинированной терапии, чем в группе осельтамивира (67,5% против 21,9%; $p<0,01$) [60]. Безопасность фавипиравира продемонстрирована в обзоре, включавшем 29 исследований, из них 6 – исследования II и III фазы ($n=4299$ участников, примерно 175 человеко-лет наблюдения, препараты сравнения – осельтамивир, умифеновир, лопинавир/ритонавир, плацебо). Доля НЯ 1–4-й степени для фавипиравира составила 28,2% по сравнению с 28,4% в группах сравнения; прекращение приема фавипиравира из-за НЯ отмечалось в 1,1% по сравнению с 1,2% случаев в группах сравнения; частота серьезных НЯ – по 0,4% в обеих группах. Фавипиравир характеризовался меньшей частотой НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с препаратами сравнения (8,7% против 11,5%; $p=0,003$), но значительно большей частотой случаев гиперурикемии (5,8% против 1,3%; $p<0,0001$) [61]. Потенциально низкая способность фавипиравира к генерации резистентности у вирусов гриппа подтверждается данными исследований III фазы, не выявившими снижения чувствительности к препарату после курса его применения [62].

Эксперименты *in vitro* показали, что фавипиравир обладает противовирусной активностью в отношении SARS-CoV-2,

ЕС50 составляет 61,88 мкМ [16]. Обзор клинических исследований, посвященный применению фавипиравира, обнаружил превосходство его эффекта над Арбидолом [63]. В настоящий момент проходят исследования II и III фазы, посвященные применению фавипиравира у пациентов с COVID-19 [64]. В России фавипиравир, согласно временным клиническим рекомендациям Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) версии 9, внесен в список препаратов для этиотропной терапии [65].

Препараты с двойным механизмом действия

Ингибитор слияния, ингибитор гемагглютинина умифеновир

Умифеновир (Арбидол) – российский противовирусный препарат широкого спектра действия, имеет длительную историю применения при гриппе. Эффективность препарата в профилактике гриппа имеет документальные подтверждения начиная с эпидемии 1988–1989 гг. [66]. Арбидол у взрослых применяется с 1988 г., у детей – с 1995 г., международное непатентованное название умифеновир присвоено в 2013 г. (код АТХ – J05AX13). Механизм действия включает два основных пути – прямое противовирусное действие и иммуномодулирующий эффект в отношении организма человека. Прямое противовирусное действие может быть опосредовано взаимодействием с аминокислотными остатками и ароматическими остатками в вирусных гликопротеинах, необходимых для слияния вируса с клеткой, препарат выступает в качестве ингибитора гемагглютинина [67, 68]. Иммуномодулирующий эффект состоит в индукции синтеза ИФН в организме человека и некоторой активации макрофагов [69]. Дополнительным эффектом умифеновира, согласно недавним исследованиям, является пролонгированный антиоксидантный эффект, что может быть дополнительным преимуществом противовирусной терапии на фоне окислительного стресса [70]. Фармакокинетические характеристики с детализацией путей метаболизма у человека представлены в работе Р. Deng и соавт. (2013 г.): определены 33 метаболита, основные пути биотрансформации (сульфоксидирование, N-деметилирование диметиламина, глюкуронирование и конъюгация сульфата) и экскреции – печень и кишечник. Основной метаболит в плазме крови – сульфиниларбидол (M6-1); в моче – глюкуронидные и сульфатные конъюгаты; в кале – неизмененный умифеновир. Основной фермент, ответственный за метаболизм, – CYP3A4. Период полувыведения – $15,7 \pm 3,8$ ч [71]. В работах отечественных ученых период полувыведения составлял от 17 до 21 ч, что свидетельствует о наличии популяционных различий [72]. Данные о клинической эффективности, широко представленные в отечественных работах раннего периода, характеризуются низким уровнем достоверности. В 2019 г. опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого многоцентрового исследования АРБИТР – A Study of Arbidol (Umifenovir) for Treatment and Prophylaxis of Influenza and Common Cold (ARBITR) – IV фазы (ноябрь 2011 – апрель 2016 г., 15 амбулаторных исследовательских центров, $n=359$, из них группа умифеновира ($n=181$) и группа плацебо ($n=178$). В группе умифеновира число случаев полного выздоровления через 96 ч составило 54,1% против 43,3% для плацебо ($p<0,05$), через 108 ч – 64,6% против 55,1% соответственно ($p<0,05$). Продолжительность интоксикационного синдрома в группе умифеновира достоверно ниже, чем в группе плацебо (77,76 ч против 88,91 ч, $p=0,013$). Частота развития осложнений в группе умифеновира значительно ниже (3,8%), чем в группе плацебо (5,62%)

[73]. Данные о безопасности препарата, полученные в исследовании АРБИТР, подтверждаются сведениями о малой токсичности препарата ($LD50>4$ г/кг) [72].

Исследования *in vitro* предполагают наличие у умифеновира способности предотвращать инфицирование культуры клеток вирусом SARS-CoV-2 [16]. Клиническая эффективность в терапии COVID-19 оценивалась в систематическом обзоре и метаанализе (12 исследований, 1052 пациента), представленном D. Huang и соавт. (2020 г.) [74]. Результаты свидетельствовали об отсутствии доказательств, подтверждающих пользу применения умифеновира у пациентов с COVID-19. Временные клинические рекомендации Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) версии 9 предлагают использовать умифеновир в качестве средства этиотропной терапии [65].

Имидазолэтанамид пентандиовой кислоты (Ингавирин)

Имидазолэтанамид пентандиовой кислоты (Ингавирин) – отечественный противовирусный препарат (применяется с 2008 г.), механизм действия которого рассматривается преимущественно с позиций модуляции иммунного ответа. Применение препарата у животных на фоне заражения вирусом гриппа характеризовалось выраженным цитопротекторным действием в отношении клеток легочной ткани и снижением уровня летальности, в некоторых случаях сопоставимым с эффектом осельтамивира [75]. Иммуномодулирующий компонент действия описан для различных клеточных моделей. При заражении вирусами гриппа A/Puerto-Rico/8/34 (H1N1) (PR8wt) и его мутантом delNS1 (делеция гена NS1) альвеолярных эпителиальных клеток человека (A549) и клеток MDCK (Madin Darby canine kidney – линии клеток почки собаки) обнаружено, что препарат способен усиливать синтез ИФН-рецепторов и повышать чувствительность клеток к сигналам ИФН, ингибируемым неструктурным белком NS1 вируса гриппа, способен стимулировать выработку инфицированными клетками противовирусных эффекторных белков PKR и MxA, что приводит к устранению подавляющего эффекта вируса гриппа в отношении ИФН [76]. В исследовании клеточной модели моноцитов линии THP-1 (острый моноцитарный лейкоз) и клеток крови здоровых доноров показано, что препарат обладал эффектами, схожими с тимогеном, которые опосредовались путем стимуляции экспрессии генов эндосомальных рецепторов TLR 3, 7, 8, 9, цитоплазматических сенсоров RIG1/MDA5 и сигнальных факторов NFκB1 и MAVS [77]. Предполагается наличие прямого противовирусного действия – взаимодействие с нуклеопротеином вирусом гриппа А и В с последующим нарушением репликации [75, 78]. Ингавирин характеризуется достаточно высоким профилем безопасности, что подтверждается данными полулетальной дозы LD50, превосходящей терапевтическую дозу более чем в 3 тыс. раз. Исследования продемонстрировали отсутствие мутагенного, иммунотоксического, канцерогенного, эмбриотоксического и тератогенного действия. Метаболизм для препарата не характерен, выводится из организма в неизменном виде почками (77,0%) и печенью (23,0%) [79]. Клиническая эффективность и безопасность продемонстрированы в ряде работ. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности Ингавирина для экстренной внутриочаговой профилактики в период подъема заболеваемости гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) у взрослых продемонстрировало эффективность

препарата (достоверное снижение заболеваемости среди контактных лиц на 63%, снижение риска развития ОРВ-заболеваний в 2,7 раза) [80]. Открытое проспективное сравнительное (в 2 параллельных группах) рандомизированное исследование IV фазы (167 пациентов с инфекционным обострением бронхиальной астмы, этиология: 55% – риновирус, 5% – вирусы гриппа А и В) обнаружило, что применение Ингавирина способствовало достоверному сокращению длительности лихорадки (1–2 дня), длительности и выраженности основных симптомов инфекции и частоты развития бактериальных осложнений (15%) [79].

Энисамия йодид

Энисамия йодид – низкомолекулярное соединение, производное изоникотиновой кислоты, используемое в качестве противовирусного средства, характеризующееся высокой растворимостью и низкой проницаемостью (III класс согласно Биофармацевтической классификационной системе) [81]. Единственный путь введения – внутрь, период полувыведения – 13,5–14 ч, метаболизм – в печени, выводится на 90–95% с мочой в виде метаболитов. В экспериментальных работах показано, что энисамия йодид и его вероятный активный метаболит VR17-04 могут подавлять активность синтеза РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса гриппа *in vitro*, предполагаемый механизм – прямое подавление элонгации [в исследовании использовались культура клеток MDCK и вирус гриппа A/WSN/33 (H1N1)]. A. Walker и соавт. (2020 г.) изучали активность энисамия йодид и его активного метаболита *in vitro* в отношении SARS-CoV-2: результаты обнаружили, что эффективность подавления РНК-полимеразы активным метаболитом VR17-04 сопоставима с эффективностью ремдесивира трифосфата [82].

В работе D. Cocking и соавт. (2018 г.) при инокуляции культуры дифференцированных нормальных клеток бронхиального эпителия человека вирусом гриппа A/Brisbane/59/2007 (H1N1) установлено, что энисамия йодид выражено нарушал репликации вируса гриппа, эффект подтверждался почти полным подавлением экспрессии вирусного *M*-гена, что является свидетельством подавления синтеза вирусной РНК; авторы данной работы также провели испытания *in vivo*, включавшие применение препарата в модели гриппа у хорьков, инфицированных вирусом гриппа A/Wisconsin/67/2005 (H3N2), в качестве препарата сравнения использован осельтамивир, контрольная группа получала стерильный физиологический раствор с фосфатным буфером. Результаты обнаружили, что прием энисамия йодид сопровождался статистически значимым снижением титра вирусов в носовых смывах животных по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) [83]. Согласно опубликованным данным, энисамия йодид может подавлять репликацию вирусов гриппа А [H1N1, H3N2, H5N1 и H7N9, включая штамм, резистентный к ИНА (замена H275Y)] и В; эффективные дозы препарата в 23–64 раза ниже цитотоксических концентраций. В опытах *in vitro* продемонстрировано, что нарушение синтеза вирусной РНК приводит к снижению синтеза вирусных белков, в частности к выраженному снижению геммагглютинаина. В работе D. Boltz и соавт. (2018 г.) добавление энисамия йодид к культуре дифференцированных нормальных клеток эпителия бронхов человека в течение 4 ч после инокуляции вирусом А (H1N1) приводило к более чем 100-кратному снижению титров вируса [84]. Иммуномодулирующий эффект состоит в увеличении концентрации эндогенного ИФН (ИФН- α и ИФН- γ) и ее сохранении в течение более 2 мес, ингибировании ФНО- α , повышением

числа Т-хелперов 1-го типа (Th1), увеличении активности макрофагов и оптимизации уровня лизоцима [85]. Фармакодинамические эффекты энисамия йодид включают также противовоспалительное действие, продемонстрированное в исследованиях *in vivo* на животных.

В работе I. Zupanets и соавт. (2020 г.) изучалась эффективность назального спрея энисамия йодид (10 мг/мл) у кроликов с экспериментальным риносинуситом ($n=24$), препарат сравнения – Синупрет®. Гистоморфологическое исследование выявило значительное уменьшение признаков воспаления в эпителии носовых полостей и слизистой оболочки придаточных пазух носа. Эффективность энисамия йодид не уступала препарату сравнения Синупрет® в таблетках, скорость начала действия была выше таковой для Синупрета [86]. Топическое применение энисамия йодид в модели зимозанового воспаления стопы у крыс обнаружило высокую скорость наступления антиэкссудативного эффекта, выраженность противовоспалительного действия на 30-й минуте превосходила ибупрофен в 1,5 раза, остальное время была сопоставима, что позволило авторам сделать вывод о возможном потенциале энисамия йодид для ингибирования липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты [87].

Исследование противовоспалительных эффектов энисамия йодид было предметом изучения команды ученых ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации» на классической модели каррагининового отека лапы у крыс. Научно-исследовательская работа рассмотрена на биоэтической комиссии и одобрена для проведения (№ БЭК 1.13/20 от 6 апреля 2020 г., присутствовали 9 человек). Всего сформировано 5 групп по 6 самок аутбредных крыс (питомник АО «НПО «Дом фармации»»), включая группу негативного контроля (патология + 1% крахмальная взвесь), группу положительного контроля (патология + международное непатентованное наименование – МНН: ибупрофен) и 3 экспериментальные группы (патология + МНН: энисамия йодид в 3 дозах).

Индукцию острого воспаления проводили путем плантарного введения в левую тазовую конечность 100 мкл 3% раствора λ -каррагинина (Sigma-Aldrich, США). Препарат Нобазит® (МНН: энисамия йодид, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг) вводили животным внутривенно (в/ж) с помощью зонда в виде суспензии таблеточной массы, приготовленной в 1% крахмальной взвеси, в 3 дозах: 17, 52 (доза, эквивалентная максимальной разовой дозе для человека с учетом метаболического коэффициента для крыс) и 156 мг/кг по схеме, учитывающей фармакокинетические параметры препарата; первое введение – за 1 ч до индукции патологии, второе – через 3 ч после инициации воспаления, третье и четвертое – на следующий день, аналогично дважды с интервалом 4 ч. Препарат положительного контроля Нурофен® Экспресс (МНН: ибупрофен, капсулы 200 мг) вводили по аналогичной схеме в/ж в виде суспензии капсульной массы в 1% крахмальной взвеси в дозе 20 мг/кг (эквивалентная разовая доза для человека с учетом метаболического коэффициента). Группе негативного контроля вводили в/ж 1% крахмальную взвесь. Животных подвергали эвтаназии через 48 ч с помощью постепенного наполнения камеры углекислым газом. Выявленность каррагинининдуцированной воспалительной реакции оценивали в динамике по объему пораженной конечности с помощью водной плетизмографии через 1, 3, 6, 24 и 48 ч после инициации воспаления, тактильную чувствительность конечности оценивали с помощью нитей фон Фрея через 5, 24 и 48 ч; сравнивали массу пораженной и «здоровой» конечностей

через 48 ч с последующим вычислением индекса реакции (%). Статистический анализ данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, США) при уровне значимости $p < 0,05$.

Введение λ -каррагинина под подошвенный апоневроз задней конечности привело к развитию острого воспаления с сохранением отека и повышенной чувствительности к тактильным стимулам на протяжении 48 ч наблюдения. Ибупрофен – представитель нестероидных противовоспалительных средств – в дозе 20 мг/кг обладал значимым противовоспалительным и анальгетическим действием уже в первые временные точки наблюдения с сохранением фармакологических эффектов к концу эксперимента. Применение препарата Нобазит® (МНН: энисамия йодид) привело к дозозависимому снижению отека через 24 и 48 ч, увеличению порога болевой чувствительности через 48 ч после индукции острого воспаления с достижением статистической значимости в дозе 156 мг/кг. Эффекты, наблюдаемые через 48 ч для препарата Нобазит® в дозе 156 мг/кг, сопоставимы с действием ибупрофена. По результатам проведенного исследования удалось установить не только противовоспалительное, но и анальгетическое действие препарата Нобазит®. Разница в сроках и характере проявления эффектов, вероятно, свидетельствует о различных механизмах действия энисамия йодида и нестероидного противовоспалительного средства ибупрофена.

Клиническая эффективность энисамия йодида у человека может быть проиллюстрирована результатами недавнего проспективного рандомизированного исследования ($n=134$, сезон гриппа и ОРВИ 2018–2019 гг.) [88]. Пациенты получали энисамия йодид в сочетании с симптоматической терапией (основная группа) либо только симптоматическую терапию (контрольная группа). Первичным критерием эффективности терапии являлась оценка по шкале общей тяжести проявлений ОРВИ (Total Symptom Score, TSS) со 2-го по 4-й день, вторичные критерии включали длительность ОРВИ, выраженность лихорадки, долю пациентов с нормальной температурой тела, длительность основных клинических симптомов ОРВИ, долю пациентов с осложнениями, требующих применения антибиотиков, динамику ИФН-статуса на 6-е сутки. Результаты обнаружили, что медиана (межквартильный диапазон) средней оценки по шкале TSS в основной группе составила 4,33 (3,67–5,83), в группе сравнения – 6,0 (4,67–7,25); $p < 0,001$; продолжительность системных и местных проявлений ОРВИ достоверно меньше в основной группе ($p=0,002$ и $p=0,019$ соответственно); дополнительная терапия (назначение антибактериальных препаратов) потребовалась 2,9% пациентов основной группы против 11,9% пациентов контрольной группы. Переносимость терапии значительно лучше в группе энисамия йодида как по оценкам пациентов ($p < 0,001$), так и врачей ($p < 0,002$). Работа авторов также продемонстрировала влияние препарата на параметры интерфероновый статус пациентов: концентрации ИФН- α и ИФН- γ на последний день терапии энисамия йодидом достоверно превосходили значения контрольной группы ($p < 0,001$ в обоих случаях). НЯ, зарегистрированные у пациентов основной группы (1 острый пиелонефрит и 1 синусит) и контрольной (7 – острый бронхит, 1 – наружный отит), имели легкую степень тяжести и не связаны с получаемым лечением. Отсутствие эпизодов острого бронхита в основной группе может служить дополнительным свидетельством более высокой эффективности энисамия йодида и отражать многоплановый механизм действия, включающий, помимо противовирусного и иммуномодулирующего эффектов, потенциальный противовоспалительный. Способность препарата генерировать указанные

эффекты может способствовать борьбе с полипрагмазией: в работе авторов продемонстрирована тенденция снижения частоты применения препаратов симптоматической терапии в группе энисамия йодида в сравнении с контролем. Частота использования симптоматических препаратов имела следующую картину (основная группа против контрольной): ксилотетазолин – 25,4% против 32,5%, гексэтидин – 20,9% против 16,4%, витамин С – 17,9% против 31,3%, парацетамол – 4,5% против 1,5%, нитрофурал – по 3,0%, амброксол – 3,0% против 1,5%, ацетилцистеин – 1,5% против 9,0%, оксиметазолин – 0% против 1,5% [89].

Клиническая эффективность энисамия йодида у пациентов с COVID-19 будет оценена в рандомизированном клиническом многоцентровом исследовании III фазы «Адаптивное, рандомизированное, открытое, контролируемое исследование для оценки эффективности и безопасности препарата Нобазит®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг (ОАО Авексима, Россия) в лечении госпитализированных больных с инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19)», старт которого состоялся 27.10.2020.

Заключение

Основными группами противовирусных препаратов, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения и Минздравом России для лечения гриппа, остаются препараты прямого противовирусного действия, ИНА, а также умифеновир. Применение римантадина и амантадина в настоящее время не рекомендовано вследствие высоких значений резистентности и распространения вируса гриппа В. Согласно обзору для клиницистов, подготовленному Центром по контролю и профилактике заболеваний (США, август 2020 г.), для терапии гриппа в сезон 2020–2021 гг. должны использоваться такие препараты, как осельтамивир, занамивир, перамивир и балоксавир [89]. Временные методические рекомендации по лекарственной терапии ОРВИ в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19 [90] в качестве препаратов прямого противовирусного действия рекомендуют ИНА, умифеновир, энисамия йодид, римантадин, а также препараты с иммуномодулирующим эффектом (ИФН и индукторы ИФН). Тяжесть течения как гриппа, так и COVID-19 во многом определяется параметрами избыточной воспалительной реакции, что указывает на необходимость применения противовоспалительных препаратов наряду с препаратами противовирусного действия. Перспективной дополнительной фармакотерапевтической опцией в данном случае может служить энисамия йодид, препарат, продемонстрировавший эффективность при гриппе в клинических исследованиях, механизм действия которого, согласно полученным данным, включает как прямое противовирусное действие, так и противовоспалительную активность. Возможная эффективность данного препарата у пациентов с COVID-19 будет продемонстрирована в результатах клинического исследования III фазы (старт – 27.10.2020, окончание – 10.06.2021) [91].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Заявленное в рамках обзора доклиническое исследование противовоспалительных свойств энисамия йодида, выполненное сотрудниками ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации» (Д.С. Гайдай, К.Л. Крышень) на классической модели каррагининового

отека лапы у крыс осуществлено при финансовой поддержке ОАО «Авексима». Собственно обзор противовирус-

ных препаратов выполнен при отсутствии какой-либо финансовой поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lampejo T. Influenza and antiviral resistance: an overview. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(7):1201-08. doi: 10.1007/s10096-020-03840-9
- Dawood FS, Chung JR, Kim SS, et al. Interim Estimates of 2019–20 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness – United States, February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:177-82. doi: 10.15585/mmwr.mm6907a1
- Duwe S. Influenza viruses – antiviral therapy and resistance. *GMS Infect Dis.* 2017;5:Doc04. doi: 10.3205/id000030
- Esposito S, Molteni CG, Colombo C, et al. Oseltamivir-induced resistant pandemic A/H1N1 influenza virus in a child with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Clin Virol.* 2010;48(1):62-5. doi: 10.1016/j.jcv.2010.02.019
- Hurt AC, Ernest J, Deng YM, et al. Emergence and spread of oseltamivir-resistant A(H1N1) influenza viruses in Oceania, South East Asia and South Africa. *Antiviral Res.* 2009;83(1):90-3. doi: 10.1016/j.antiviral.2009.03.003
- Guo XJ, Thomas PG. New fronts emerge in the influenza cytokine storm. *Semin Immunopathol.* 2017;39(5):541-50. doi: 10.1007/s00281-017-0636-y
- Killip MJ, Fodor E, Randall RE. Influenza virus activation of the interferon system. *Virus Res.* 2015;209:11-22. doi: 10.1016/j.virusres.2015.02.003
- La Gruta NL, Kedzierska K, Stambas J, Doherty PC. A question of self-preservation: immunopathology in influenza virus infection. *Immunol Cell Biol.* 2007;85(2):85-92. doi: 10.1038/sj.icb.7100026
- Oshansky CM, Gartland AJ, Wong SS, et al. Mucosal immune responses predict clinical outcomes during influenza infection independently of age and viral load. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(4):449-62. doi: 10.1164/rccm.201309-1616OC
- Dienz O, Rud J, Eaton S, et al. Essential role of IL-6 in protection against H1N1 influenza virus by promoting neutrophil survival in the lung. *Mucosal Immunol.* 2012;5:258-66. doi: 10.1038/mi.2012.2
- Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:355-62. doi: 10.1038/s41577-020-0331-4
- Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117(20):10970-5. doi: 10.1073/pnas.2005615117
- Gritti G, Raimondi F, Ripamonti D, et al. Use of siltuximab in patients with COVID-19 pneumonia requiring ventilatory support. *Preprint at medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.04.01.20048561
- Toots M, Plempner RK. Next-generation direct-acting influenza therapeutics. *Transl Res.* 2020;220:33-42. doi: 10.1016/j.trsl.2020.01.005
- Davidson S. Treating Influenza Infection, From Now and Into the Future. *Front Immunol.* 2018;9:1946. doi: 10.3389/fimmu.2018.01946
- Wang X, Cao R, Zhang H, et al. The anti-influenza virus drug, arbidol is an efficient inhibitor of SARS-CoV-2 in vitro. *Cell Discov.* 2020;6:28. doi: 10.1038/s41421-020-0169-8
- Gibiansky L, Ravva P, Parrott NJ, et al. Mechanistic Population Pharmacokinetic Model of Oseltamivir and Oseltamivir Carboxylate Accounting for Physiological Changes to Predict Exposures in Neonates and Infants. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(1):126-35. doi: 10.1002/cpt.1791
- Malosh R, Martin E, Heikkinen T, et al. Efficacy and Safety of Oseltamivir in Children: Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Infect Dis.* 2018;66(10):1492-500. doi: 10.1093/cid/cix1040
- Chambers CD, Johnson D, Xu R, et al.; OTIS Collaborative Research Group. Oseltamivir use in pregnancy: Risk of birth defects, preterm delivery, and small for gestational age infants. *Birth Defects Res.* 2019;111(19):1487-93. doi: 10.1002/bdr2.1566
- Jefferson T, Jones M, Doshi P, et al. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ.* 2014;348:g2545. doi: 10.1136/bmj.g2545
- Ison MG. Clinical use of approved influenza antivirals: therapy and prophylaxis. *Influenza Other Respir Viruses.* 2012;7:7-13. doi: 10.1111/irv.12046
- Hama R, Bennett CL. The mechanisms of sudden-onset type adverse reactions to oseltamivir. *Acta Neurol Scand.* 2017;135(2):148-60. doi: 10.1111/ane.12629
- Nakamura K, Schwartz BS, Lindegårdh N, et al. Possible neuropsychiatric reaction to high-dose oseltamivir during acute 2009 H1N1 influenza A infection. *Clin Infect Dis.* 2010;50(7):e47-9. doi: 10.1086/651166
- Muraki K, Hatano N, Suzuki H, et al. Oseltamivir blocks human neuronal nicotinic acetylcholine receptor-mediated currents. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015;116(2):87-95. doi: 10.1111/bcpt.12290
- Suzuki M, Masuda Y. Effect of a neuraminidase inhibitor (oseltamivir) on mouse jump-down behavior via stimulation of dopamine receptors. *Biomed Res.* 2008;29(5):233-8. doi: 10.2220/biomedres.29.233
- Han N, Oh JM, Kim IW. Assessment of adverse events related to anti-influenza neuraminidase inhibitors using the FDA adverse event reporting system and online patient reviews. *Sci Rep.* 2020;10(1):3116. doi: 10.1038/s41598-020-60068-5
- Hurt AC. The epidemiology and spread of drug resistant human influenza viruses. *Curr Opin Virol.* 2014;8:22-9. doi: 10.1016/j.coviro.2014.04.009
- Kim HM, Lee N, Kim MS, et al. Characterization of neuraminidase inhibitor-resistant influenza virus isolates from immunocompromised patients in the Republic of Korea. *Virol J.* 2020;17(1):94. doi: 10.1186/s12985-020-01375-1
- Li TC, Chan MC, Lee N. Clinical Implications of Antiviral Resistance in Influenza. *Viruses.* 2015;7(9):4929-44. doi: 10.3390/v7092850
- Gillman A, Muradrasoli S, Söderström H, et al. Resistance mutation R292K is induced in influenza A(H6N2) virus by exposure of infected mallards to low levels of oseltamivir. *PLoS One.* 2013;8(8):e71230. doi: 10.1371/journal.pone.0071230
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
- Cass LM, Brown J, Pickford M, et al. Pharmacoscintigraphic evaluation of lung deposition of inhaled zanamivir in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet.* 1999;36(Suppl. 1):21-31. doi: 10.2165/00003088-199936001-00003
- Shelton MJ, Lovern M, Ng-Cashin J, et al. Zanamivir pharmacokinetics and pulmonary penetration into epithelial lining fluid following intravenous or oral inhaled administration to healthy adult subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(11):5178-84. doi: 10.1128/AAC.00703-11
- Torti C, Mazzitelli M, Longhini F, et al. Clinical outcomes of patients treated with intravenous zanamivir for severe influenza A(H1N1)pdm09 infection: a case report series. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):858. doi: 10.1186/s12879-019-4530-1
- Heneghan CJ, Onakpoya I, Thompson M, et al. Zanamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ.* 2014;348:g2547. doi: 10.1136/bmj.g2547
- Abed Y, Boivin G. A Review of Clinical Influenza A and B Infections With Reduced Susceptibility to Both Oseltamivir and Zanamivir. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(3):ofx105. doi: 10.1093/ofid/ofx105
- Alame MM, Massaad E, Zaraket H. Peramivir: A Novel Intravenous Neuraminidase Inhibitor for Treatment of Acute Influenza Infections. *Front Microbiol.* 2016;7:450. doi: 10.3389/fmicb.2016.00450

38. Bantia S, Arnold CS, Parker CD, et al. Anti-influenza virus activity of peramivir in mice with single intramuscular injection. *Antiviral Res.* 2006;69:39-45. doi: 10.1016/j.antiviral.2005.10.002
39. Ikematsu H, Kawai N, Iwaki N, Kashiwagi S. In vitro neuraminidase inhibitory activity of four neuraminidase inhibitors against clinical isolates of influenza virus in the Japanese 2012–2013 season. *J Infect Chemother.* 2015;21(1):39-42. doi: 10.1016/j.jiac.2014.08.030
40. Saisho Y, Ishibashi T, Fukuyama H, et al. Pharmacokinetics and safety of intravenous peramivir, neuraminidase inhibitor of influenza virus, in healthy Japanese subjects. *Antivir Ther.* 2017;22(4):313-23. doi: 10.3851/IMP3104
41. Lee J, Park JH, Jwa H, Kim YH. Comparison of Efficacy of Intravenous Peramivir and Oral Oseltamivir for the Treatment of Influenza: Systematic Review and Meta-Analysis. *Yonsei Med J.* 2017;58(4):778-85. doi: 10.3349/ymj.2017.58.4.778
42. Chen JY, Wei SK, Lai CC, et al. A Meta-Analysis Comparing the Efficacy and Safety of Peramivir with Other Neuraminidase Inhibitors for Influenza Treatment. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(2):63. doi: 10.3390/medicina56020063
43. Yamashita M. Laninamivir and its prodrug, CS-8958: long-acting neuraminidase inhibitors for the treatment of influenza. *Antivir Chem Chemother.* 2010;21(2):71-84. doi: 10.3851/IMP1688
44. Ikematsu H, Kawai N, Iwaki N, Kashiwagi S. The duration of fever and other symptoms after the initiation of laninamivir octanoate hydrate in the Japanese 2011–2012 influenza season. *J Infect Chemother.* 2014;20(2):81-5. doi: 10.1016/j.jiac.2013.07.013
45. Yoshihara K, Ishizuka H, Kubo Y. Population pharmacokinetics of laninamivir and its prodrug laninamivir octanoate in healthy subjects and in adult and pediatric patients with influenza virus infection. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2013;28(5):416-26. doi: 10.2133/dmpk.dmpk-12-rg-115
46. Ishizuka H, Toyama K, Yoshida S, et al. Intrapulmonary distribution and pharmacokinetics of laninamivir, a neuraminidase inhibitor, after a single inhaled administration of its prodrug, laninamivir octanoate, in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(7):3873-8. doi: 10.1128/AAC.06456-11
47. Minakami H, Kubo T, Nakai A, et al. Pregnancy outcomes of women exposed to laninamivir during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(10):1084-7. doi: 10.1002/pds.3684
48. Tochino Y, Yoshii N, Fujioka M, et al. Effect of four neuraminidase inhibitors on influenza in Osaka, Japan: An eight-year survey. *J Gen Fam Med.* 2019;21(1):18-23. doi: 10.1002/jgf2.286
49. Koseki N, Kaiho M, Kikuta H, et al. Comparison of the clinical effectiveness of zanamivir and laninamivir octanoate for children with influenza A(H3N2) and B in the 2011–2012 season. *Influenza Other Respir Viruses.* 2014;8(2):151-8. doi: 10.1111/irv.12147
50. Higashiguchi M, Matsumoto T, Fujii T. A meta-analysis of laninamivir octanoate for treatment and prophylaxis of influenza. *Antivir Ther.* 2018;23(2):157-65. doi: 10.3851/IMP3189
51. McKimm-Breschkin JL, Barrett S. Neuraminidase mutations conferring resistance to laninamivir lead to faster drug binding and dissociation. *Antiviral Res.* 2015;114:62-6. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.12.004
52. Ng KE. Xofluza (Baloxavir Marboxil) for the Treatment Of Acute Uncomplicated Influenza. *P T.* 2019;44(1):9-11. PMID: 30675086
53. Taieb V, Ikeoka H, Ma FF, et al. A network meta-analysis of the efficacy and safety of baloxavir marboxil versus neuraminidase inhibitors for the treatment of influenza in otherwise healthy patients. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(8):1355-64. doi: 10.1080/03007995.2019.1584505
54. Yoshii N, Tochino Y, Fujioka M, et al. The Comparison of the Efficacy of Baloxavir and Neuraminidase Inhibitors for Patients with Influenza A in Clinical Practice. *Intern Med.* 2020;59(12):1509-13. doi: 10.2169/internalmedicine.4117-19
55. Baker J, Block SL, Matharu B, et al. Baloxavir Marboxil Single-dose Treatment in Influenza-infected Children: A Randomized, Double-blind, Active Controlled Phase 3 Safety and Efficacy Trial (miniSTONE-2). *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(8):700-5. doi: 10.1097/INF.0000000000002747
56. Takashita E, Daniels RS, Fujisaki S, et al. Global update on the susceptibilities of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors and the cap-dependent endonuclease inhibitor baloxavir, 2017–2018. *Antiviral Res.* 2020;175:104718. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104718
57. Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther.* 2020;209:107512. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107512
58. Du YX, Chen XP. Favipiravir: Pharmacokinetics and Concerns About Clinical Trials for 2019-nCoV Infection. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(2):242-7. doi: 10.1002/cpt.1844
59. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2017;93(7):449-63. doi: 10.2183/pjab.93.027
60. Wang Y, Fan G, Salam A, et al. Comparative Effectiveness of Combined Favipiravir and Oseltamivir Therapy Versus Oseltamivir Monotherapy in Critically Ill Patients With Influenza Virus Infection. *J Infect Dis.* 2020;221(10):1688-98. doi: 10.1093/infdis/jiz656
61. Pilkington V, Pepperell T, Hill A. A review of the safety of favipiravir – a potential treatment in the COVID-19 pandemic? *J Virus Erad.* 2020;6(2):45-51. doi: 10.1016/S2055-6640(20)30016-9
62. Takashita E, Ejima M, Ogawa R, et al. Antiviral susceptibility of influenza viruses isolated from patients pre- and post-administration of favipiravir. *Antiviral Res.* 2016;132:170-7. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.06.007
63. Li H, Yang L, Liu FF, et al. Overview of therapeutic drug research for COVID-19 in China. *Acta Pharmacol Sin.* 2020;1-8. doi: 10.1038/s41401-020-0438-y
64. Nittari G, Pallotta G, Amenta F, Tayebati SK. Current pharmacological treatments for SARS-COV-2: A narrative review. *Eur J Pharmacol.* 2020;882:173328. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173328
65. Available from: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v%29.pdf?1603788097
66. Kotey E, Lukosaityte D, Quaye O, et al. Current and Novel Approaches in Influenza Management. *Vaccines (Basel).* 2019;7(2):53. doi: 10.3390/vaccines7020053
67. Blaising J, Polyak SJ, Pécheur EI. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update. *Antiviral Res.* 2014;107:84-94. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.04.006
68. Одноров А.И., Гребенникова Т.В., Плетенева Т.В. Специфическая терапия гриппа: современное состояние и перспективы (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2020;9(1):83-91 [Odnorovov AI, Grebennikova TV, Pleteneva TV. Specific Influenza Therapy: Current State and Prospects (Review). *Drug Development & Registration.* 2020;9(1):83-91 (In Russ.)]. doi: 10.33380/2305-2066-2020-9-1-83-91
69. Silin DS, Lyubomska OV, Ershov FI, et al. Synthetic and natural immunomodulators acting as interferon inducers. *Curr Pharm Des.* 2009;15(11):1238-47. doi: 10.2174/138161209787846847
70. Proskurnina EV, Izmailov DY, Sozarukova MM, et al. Antioxidant Potential of Antiviral Drug Umifenovir. *Molecules.* 2020;25(7):1577. doi: 10.3390/molecules25071577
71. Deng P, Zhong D, Yu K, et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of the antiviral drug arbidol in humans. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(4):1743-55. doi: 10.1128/AAC.02282-12
72. Шамшева О.В., Молочкова О.В. Спектр применения отечественного противовирусного препарата в педиатрии. *Детские инфекции.* 2015;14(4):26-30 [Shamsheva OV, Molochkova OV. The Range of Application of Domestic Antiviral Drug in Pediatrics. *Children Infections.* 2015;14(4):26-30 (In Russ.)]. doi: 10.22627/2072-8107-2015-14-4-26-30
73. Пшеничная Н.Ю., Булгакова В.А., Львов Н.И. и др. Клиническая эффективность умифеновира при гриппе и ОРВИ (исследование АР-БИТР). *Терапевтический архив.* 2019;91(3):56-63 [Pshenichnaya NY, Bulgakova VA, Lvov NI, et al. Clinical efficacy of umifenovir in influenza and ARVI (study ARBITR). *Terapevticheski Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2019;91(3):56-63 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.03.000127
74. 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.* 2020;10.1002/jmv.26256. doi: 10.1002/jmv.26256
75. Zarubae VV, Garshina AV, Kalinina NA, et al. Activity of Ingavirin (6-[2-(1H-Imidazol-4-yl)ethylamino]-5-oxo-hexanoic Acid) Against Human Respiratory Viruses in in Vivo Experiments. *Pharmaceuticals (Basel).* 2011;4(12):1518-34. doi: 10.3390/ph4121518

76. Ашахер Т., Крохин А., Кузнецова И. и др. Влияние препарата Ингавирин® (имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты) на интерфероновый статус клеток в условиях вирусной инфекции. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2016;21(4):196-205 [Aschacher T, Krokhin A, Kuznetsova I, et al. Effect of the antiviral drug Ingavirin® (imidazolyl ethanamide pentandioic acid) on the interferon status of cells under conditions of viral infection. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2016;21(4):196-205 (In Russ.)]. doi: 10.18821/1560-9529-2016-21-4-196-205
77. Соколова Т.М., Полосков В.В., Шувалов А.Н. и др. Сигнальные TLR/RLR-механизмы иммуномодулирующего действия препаратов ингавирин и тимоген. *Российский биотерапевтический журнал*. 2019;18(1):60-6 [Sokolova TM, Poloskov VV, Shuvalov AN, et al. Signaling TLR/RLR-mechanisms of immunomodulating action of ingavirin and thymogen preparations. *Rus J Biother*. 2019;18(1):60-6 (In Russ.)]. doi: 10.17650/1726-9784-2019-18-1-60-66
78. Nicholson EG, Munoz FM. A Review of Therapeutics in Clinical Development for Respiratory Syncytial Virus and Influenza in Children. *Clin Ther*. 2018;40(8):1268-81. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.06.014
79. Дзюблик А.Я., Симонов С.С., Ячник В.А. Клиническая эффективность и безопасность противовирусного препарата Ингавирин в комплексном лечении больных с обострением бронхиальной астмы, ассоциированным с ОРВИ. *Пульмонология*. 2013;(6):43-50 [Dzyublik AY, Simonov SS, Yachnik VA. Clinical efficacy and safety of antiviral drug Ingavirin in patients with asthma exacerbations caused by an acute respiratory viral infection (ARVI). *Pulmonologiya*. 2013;(6):43-50 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2013-0-6-765-775
80. Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Кузнецов В.И. и др. Клинико-эпидемиологическая эффективность противовирусного препарата Ингавирин®. *Пульмонология*. 2012;(4):62-9 [Shuldyakov AA, Lyapina EP, Kuznetsov VI, et al. Clinical and epidemiological efficacy of antiviral drug Ingavirin. *Pulmonologiya*. 2012;(4):62-9 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2012-0-4-62-69
81. Haltner-Ukomadu E, Gureyeva S, Burmaka O, et al. In Vitro Bioavailability Study of an Antiviral Compound Enisamium Iodide. *Sci Pharm*. 2018;86(1):3. doi: 10.3390/scipharm86010003
82. Walker AP, Fan H, Keown JR, et al. Enisamium is a small molecule inhibitor of the influenza A virus and SARS-CoV-2 RNA polymerases. Preprint. *bioRxiv*. 2020;2020.04.21.053017. doi: 10.1101/2020.04.21.053017
83. Cocking D, Cinatl J, Boltz DA, et al. Antiviral effect of a derivative of isonicotinic acid enisamium iodide (FAV00A) against influenza virus. *Acta Virol*. 2018;62(2):191-5. doi: 10.4149/av_2018_211
84. Boltz D, Peng X, Muzzio M, et al. Activity of enisamium, an isonicotinic acid derivative, against influenza viruses in differentiated normal human bronchial epithelial cells. *Antivir Chem Chemother*. 2018;26:2040206618811416. doi: 10.1177/2040206618811416
85. Пшеничная Н.Ю., Булгакова В.А., Волчкова Е.В. Обзор текущих и перспективных направлений противовирусной терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций в России. *Терапевтический архив*. 2019;91(11):105-9 [Pshenichnaya NY, Bulgakova VA, Volchkova EV, et al. Review of current and future directions of antiviral therapy of influenza and acute respiratory viral infections in Russia. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(11):105-9 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.11.000454
86. Zupanets I, Zhulai T, Shebeko S, et al. Histomorphological Study of a New Nasal Spray with Anti-inflammatory Properties Efficacy in Rabbits with Rhinosinusitis. *Med Arch*. 2020;74(1):8-13. doi: 10.5455/med-darh.2020.74.8-13
87. Zhulai TS. The preclinical study of a new nasal spray with the anti-inflammatory properties: the effect on the leukotriene-induced inflammation. *Clin Pharm*. 2018;22(4):27-33. doi: 10.24959/cphj.18.1473
88. Лиознов Д.А., Карнаухова Е.Ю., Зубкова Т.Г., Шахланская Е.В. Оценка эффективности схемы лечения ОРВИ, включающей этиотропную (энисамия йодид) и симптоматическую терапию. *Терапевтический архив*. 2020;92(3):50-5 [Lioznov DA, Karnaukhova EJ, Zubkova TG, Shakhlan'skaya EV. Evaluation of the effectiveness of ARVI treatment regimen including etiotropic (enisamium iodide) and symptomatic treatment. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(3):50-5 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.03.000572
89. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>
90. Available from: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/033/original/RESP_REC_V2.pdf
91. Available from: <https://clinline.ru/reestr-klinicheskikh-issledovanij/600-27.10.2020.html>

Поступила 03.12.2020