



ЗНАЧЕНИЕ АМБУЛАТОРНОЙ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С COVID-19

Ж.Ж. Жанибеков¹, П.В. Чухляев², Д.А. Хавкина², М.Д. Ахмедова³, Т.А. Руженцова²

¹ Республиканская детская инфекционная больница Республики Каракалпакстан, Нукус, Узбекистан

² Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, Москва, Россия

³ Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

The importance of outpatient etiotropic therapy in patients hospitalized with COVID-19

Zh.Zh. Zhanibekov¹, P.V. Chukhliaev², D.A. Khavkina², M.D. Akhmedova³, T.A. Ruzhentsova²

¹Republican Children's Infectious Diseases Hospital of the Republic of Karakalpakstan, Nukus, Uzbekistan

²Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky, Moscow, Russia

³Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

Резюме

Цель: оценить влияние противовирусной терапии, назначенной на амбулаторном этапе, на течение и исходы COVID-19 у госпитализированных пациентов.

Материалы и методы: в ретроспективное исследование включили 182 госпитализированных пациента с COVID-19 средней степени тяжести, получавших различную стартовую терапию в период до госпитализации. В основной группе (91 пациент) терапия включала противовирусные препараты: фавипиравир или умифеновир, в группе сравнения (тоже 91 пациент) схемы лечения не содержали препаратов этиотропного действия против SARS-CoV-2.

Группы были сопоставимы по возрасту, полу и степени тяжести заболевания. Все пациенты получали жаропонижающие препараты (парацетамол), витаминотерапию, по показаниям — местные антисептики, муколитики, антиагреганты и антибактериальные препараты. Эффективность лечения оценивали на 7-е и на 14-е сутки.

Результаты: среди пациентов, получавших противовирусную терапию, достоверно реже выявляли наличие вируса на 7-й день — у 15,38 % и на 14-й день заболевания — у 2,20 %, а в группе сравнения — у 82,42 % и 39,56 % соответственно. Средняя длительность заболевания в основной группе была более чем на 5 суток меньше — $8,28 \pm 3,74$ дня. Доля пациентов с ухудшением клинического состояния до 3–4 баллов достоверно больше в группе, не получавшей противовирусных препаратов, — 61,54 %, а при применении фавипиравира или умифеновира — 2,2 %.

Выводы:

1. Своевременное назначение противовирусной терапии при COVID-19 на амбулаторном этапе предотвращает нарастание степени тяжести, развитие осложнений, способствует более ранней элиминации вируса и сокращению длительности заболевания при госпитализации пациента.

2. Отсутствие противовирусной терапии при средней степени тяжести COVID-19 на амбулаторном эта-

Abstract

The aim of the study was to evaluate the effect of antiviral therapy prescribed at the outpatient stage on the course and outcomes of COVID-19 in hospitalized patients.

Materials and methods. The retrospective study included 182 hospitalized patients with COVID-19 of moderate severity who received various initial therapy in the period before hospitalization. In the main group (91 patients), therapy included antiviral drugs: favipiravir or umifenovir, in the comparison group (also 91 patients), the treatment regimens did not contain etiotropic drugs against SARS-CoV-2.

The groups were comparable in age, gender and severity of the disease. All patients received antipyretic drugs (paracetamol), vitamin therapy, according to indications — local antiseptics, mucolytics, antiplatelet agents and antibacterial drugs. The effectiveness of treatment was evaluated on days 7 and 14.

Results. The presence of the virus was significantly less frequently detected on day 7 — in 15.38 % and on day 14 of the disease — in 2.20 % among patients receiving antiviral therapy, 82.42 % and 39.56 %, respectively in the comparison group. The average duration of the disease was more than 5 days less — 8.28 ± 3.74 days. The proportion of patients with a deterioration in their clinical condition to 3-4 points was significantly higher in the group that did not receive antiviral drugs — 61.54 %, and with the use of favipiravir or umifenovir — 2.2 %.

Conclusions:

1. Timely administration of antiviral therapy for COVID-19 at the outpatient stage prevents the increase in severity, the development of complications, promotes earlier elimination of the virus and shortens the duration of the disease during hospitalization of the patient.

2. The absence of antiviral therapy with moderate severity of COVID-19 at the outpatient stage significantly increases the risk of deterioration of the patient's condition.

не существенно повышает риск ухудшения состояния пациента.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, противовирусная терапия, умифеновир, фавипиравир, элиминация вируса.

Введение

В течение многих лет во всём мире симптоматическое лечение оставалось основной терапией для пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями в схемах как для амбулаторного, так и для стационарного лечения. Эффективность и необходимость применения противовирусных препаратов многократно подвергалась сомнению вследствие незначительного влияния на выраженность и длительность симптоматики, наряду с побочными действиями применяемых лекарственных средств. Однако распространение нового вируса SARS-CoV-2, обладающего рядом новых особенностей, обуславливающих быстрое поражение ткани лёгких, нарушение кровотока с тромбообразованием и последующим нарушением функции сердечно-сосудистой и других систем организма, продиктовали необходимость поиска эффективной противовирусной терапии [1]. Уже в первый год пандемии было показано благоприятное влияние ряда препаратов с прямым противовирусным действием: фавипиравира и умифеновира [2–4]. В то же время были показаны отсутствие положительного влияния на исходы у больных новой коронавирусной инфекцией комбинированного препарата лопинавир/ритонавир [5], низкая эффективность бета-интерферона, гидроксихлорохина и хлорохина с частым проявлением побочных действий [6–9]. В Республике Узбекистан для лечения лёгких и средне-тяжелых форм COVID-19, согласно большинству версий протоколов лечения и временных рекомендаций, применялся фавипиравир. Умифеновир рекомендовался только в некоторых первых версиях, затем был исключен из-за неоднозначности данных проведенных исследований. Однако препарат применялся согласно инструкции, нередко при наличии острой респираторной симптоматики до подтверждения диагноза или при отказе пациентов от приёма фавипиравира, учитывая результаты проведенных исследований, подтвердивших эффективность умифеновира при новой коронавирусной инфекции [2, 4].

Несмотря на проведенные рандомизированные многоцентровые исследования, подтвердившие эффективность и необходимость применения противовирусных препаратов при COVID-19, доказанное их действие против репликации вируса [2, 4, 10], у ряда врачей по-прежнему остаются вопросы и сомнения о целесообразности включения противовирусной терапии в схемы лечения амбу-

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, antiviral therapy, umifenovir, favipiravir, virus elimination.

латорных пациентов. В то же время у госпитализированных больных препараты с противовирусной активностью нередко не оказывают ожидаемого действия из-за преобладания симптоматики развившихся бактериальных, тромботических и других осложнений, требующих применения комплекса препаратов различного действия для достижения критериев выздоровления на поздних этапах.

Изменчивость коронавируса диктует необходимость практически постоянного мониторинга чувствительности возбудителя к применяемым препаратам. Территориальные и генетические особенности населения в том или ином регионе требуют проведения дополнительных исследований по оценке действия и безопасности лекарственных средств для определения оптимальных сроков назначения и выбора наиболее целесообразных схем лечения.

Цель исследования — оценить влияние противовирусной терапии, назначенной на амбулаторном этапе, на течение и исходы COVID-19 у госпитализированных пациентов.

Материалы и методы исследования

Проанализированы данные 182 пациентов, госпитализированных в инфекционную больницу города Нукус (Республика Каракалпакстан) в 2021 г. с диагнозом «Коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2», которые начали получать лечение на амбулаторном этапе. Подбор пациентов проводили методом сплошного скрининга. В исследование были включены только случаи с подтверждением выделения возбудителя методом ПЦР, средней степени тяжести с наличием 2 баллов по шкале оценки клинического статуса ВОЗ (табл. 1) на момент начала терапии — симптомы, ограничивающие повседневную активность, но не требующие срочной или экстренной госпитализации. Причиной поступления в стационар спустя более чем 3 суток от начала терапии на дому служила недостаточная эффективность лечения, по мнению лечащего врача или больного.

В основной группе (91 пациент) терапия включала противовирусные препараты: фавипиравир (у 79 пациентов) или умифеновир (у 12 пациентов). В группе сравнения, в которую вошел 91 пациент, схемы лечения не содержали препаратов этиотропного действия против SARS-CoV-2.

Таблица 1

**Порядковая шкала клинического улучшения (Ordinal Scale for Clinical Improvement),
рекомендованная ВОЗ, 2020**

Статус пациента	Описание	Оценка
Здоров*	Отсутствие клинических проявлений** и лабораторного подтверждения отсутствия инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19)	0
Амбулаторный	Нет ограничений повседневной активности	1
	Повседневная активность ограничена	2
Госпитализирован, средняя тяжесть состояния	Оксигенотерапия не требуется	3
	Требуется оксигенотерапия через маску или носовые канюли	4
Госпитализирован, тяжелое состояние	Неинвазивная вентиляция или высокопоточная оксигенация	5
	Интубация, ИВЛ	6
	ИВЛ + лечение органной недостаточности (вазопрессоры, экстракорпоральная мембранная оксигенация, заместительная почечная терапия)	7
	Летальный исход	8

* В случае отсутствия клинических проявлений и лабораторного подтверждения отсутствия инфекции SARS-CoV-2 у госпитализированных пациентов они также относятся к категории «0» — «Здоров».

** Допускается сохранение катарального симптома «Кашель», выраженностью не более 1 балла.

Группы были сопоставимы по возрасту, полу и степени тяжести заболевания, а также сопутствующей патологии и получаемой терапии по поводу хронических заболеваний. Средний возраст пациентов в основной группе составил $51,63 \pm 10,22$ лет, а в группе сравнения — $51,51 \pm 15,70$ лет ($p = 0,952$). В исследование не включались пациенты, имеющие декомпенсированные сопутствующие заболевания. Всю терапию пациенты получали в соответствии с действующими Протоколом и клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике COVID-19 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Все пациенты получали жаропонижающие препараты (парацетамол), витаминотерапию, по показаниям — местные антисептики, муколитики, антиагреганты, антикоагулянты, антиоксиданты и антибактериальные препараты. В основной группе пациенты амбулаторно, до момента госпитализации получали фавипиравир по рекомендованной схеме (нагрузочная доза в зависимости от массы тела 1600 — 1800 мг в 1 день, а со 2-го по 10-й день — по 600 — 800 мг в сутки) либо умифеновир 200 мг 4 раза в день до еды в течение 10 дней. Со дня госпитализации приём фавипиравира продолжался, умифеновир заменялся на фавипиравир. При развитии тяжелой формы, которая была зарегистрирована у 3 пациентов в основной группе и у 19 в группе сравнения на 2-й неделе от начала терапии, назначался, при положительном результате диагностики методом ПЦР на наличие SARS-CoV-2, ремдесивир с отменой фавипиравира в случаях его приёма. При отсутствии вируса, по данным лабораторной диагностики, курс фавипиравира продолжали до

10 дней, а коррекцию схемы терапии проводили в соответствии с выявленными осложнениями (антибактериальная терапия при симптоматике бактериальной инфекции, ингибиторы интерлейкина-6 и кортикостероиды — при признаках цитокинового шторма, антикоагулянтная терапия — при проявлениях тромбоза или тромбоземболии. Эффективность лечения оценивали на 7-е и на 14-е сутки от момента начала лечения.

Оценивали общую длительность заболевания, состояние пациентов по шкале клинического статуса ВОЗ, а также долю пациентов, имеющих положительный результат ПЦР-теста на наличие SARS-CoV-2 к 7-му и 14-му дню терапии.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета компьютерных программ SPSS Версия 23. Рассчитывали средние значения M , стандартное отклонение SD , частоту встречаемости качественного показателя в выборке. Достоверность различий между показателями в сравниваемых группах оценивали с помощью T -критерия для парных выборок.

Результаты исследования

Несмотря на идентичные исходные данные в сравниваемых группах пациентов, были получены существенные достоверные различия между сравниваемыми группами по оцениваемым показателям. Общая длительность заболевания в основной группе, получавшей противовирусную терапию с амбулаторного этапа, была более чем на 5 суток короче ($8,82 \pm 3,74$ дня), чем в группе сравнения, в которой не назначалась этиотропная терапия ($13,73 \pm 5,30$), $p < 0,05$.

Доля пациентов с ухудшением клинического статуса по шкале клинического состояния ВОЗ (см. табл. 1) к 7-му дню терапии была достоверно меньше в группе пациентов, начавших прием противовирусных препаратов на догоспитальном этапе, чем в группе сравнения (рис. 1). Баллы 3 и 4, соответствующие существенной отрицательной динамике: 3 балла — показания для госпитализации без кислородотерапии, 4 балла — необходимость стационарного лечения с применением кислорода неинвазивными способами, в основной группе были отмечены всего в 2,2% случаев (2 пациента с оценкой 4 балла, ни одного пациента с оценкой 3 балла).

В группе сравнения показатель 3 балла отмечался у большинства пациентов (61,54%), 4 балла — у 18,68% ($p < 0,05$). Как видно из таблицы 2, Средний балл по шкале клинического улучшения

был достоверно меньше у пациентов, получавших противовирусную терапию.

К 14-му дню от начала терапии в основной группе ухудшение состояния с прогрессированием до тяжелой формы отмечено у 3 (3,3%) пациентов, а в группе сравнения — у 19 (20,9%). В группе сравнения на 2-й неделе от начала терапии) назначался ремдесивир.

Результаты оценки доли пациентов, имеющих положительный результат ПЦР-диагностики на наличие вируса SARS-CoV-2, также показали достоверные различия между группами. При приеме противовирусной терапии признаки выделения вируса на 7-й день сохранялись лишь у 15,38% пациентов, а на 14-й день — у 2,2%. В отличие от них, в группе сравнения к 7-му дню терапии элиминации вируса не было достигнуто у 82,42%, а на 14-й день — у 39,56% ($p < 0,05$, рис. 2).

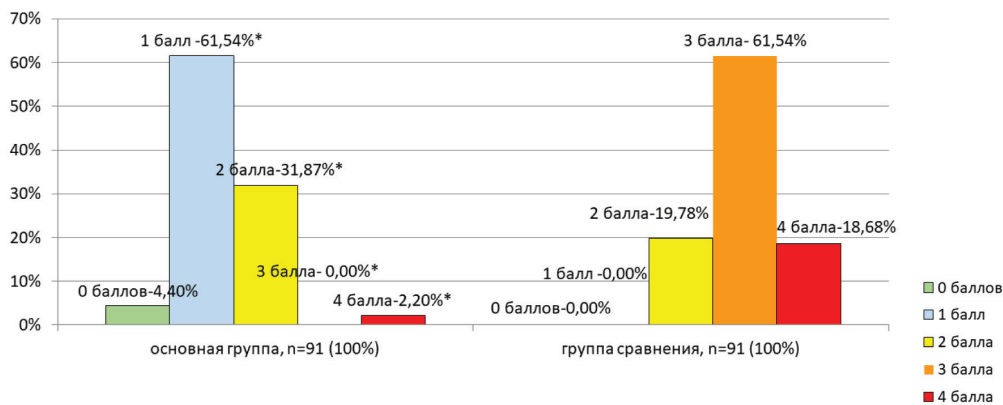


Рис. 1. Распределение пациентов в соответствии с баллами клинического состояния по шкале ВОЗ к 7-му дню заболевания в сравниваемых группах, n = 182, %, * — различия между сравниваемыми группами достоверны, $p < 0,05$

Таблица 2

Средние баллы по шкале клинического улучшения ВОЗ на 7-й день терапии у пациентов в сравниваемых группах, M±SD

Группы (n = 182)	Средний балл, M ± SD	Достоверность различий, p
Основная группа (пациенты, получавшие противовирусную терапию, n = 91)	1,34 ± 0,670	<0,05
Группа сравнения (пациенты, не получавшие противовирусную терапию, n = 91)	2,99 ± 0,624	

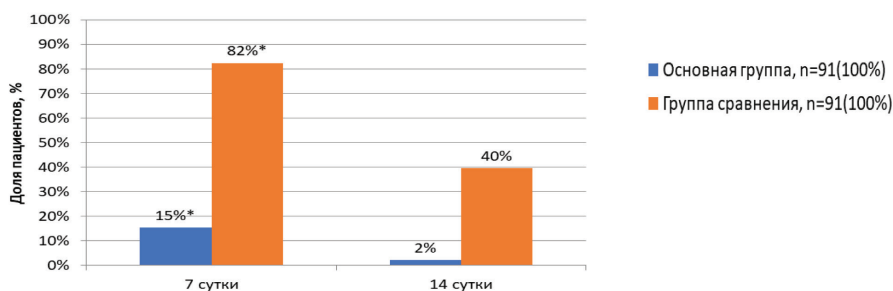


Рис. 2. Доля пациентов с положительным результатом ПЦР на наличие вируса SARS-CoV-2 к 7-му и 14-му дню, n = 182, %, * — различия достоверны между сравниваемыми группами, $p < 0,05$

Обсуждение

Полученные данные наглядно демонстрируют необходимость противовирусной этиотропной терапии у амбулаторных пациентов с COVID-19. Терапевтическая тактика, включающая только симптоматическое и патогенетическое лечение без противовирусных средств, существенно менее эффективна, приводит к более длительному течению заболевания, ухудшению клинического статуса пациента, увеличению риска неблагоприятных исходов. Полученные в Республике Каракалпакстан данные, в целом, сходны с ранее опубликованными данными, полученными по результатам исследований в других странах, и подтверждают эффективность противовирусной терапии при COVID-19 [2, 4, 11]. Однако, в отличие от них, нами проведен анализ влияния предшествующей терапии, полученной пациентами до момента госпитализации. Недостатком многих ранее проведенных зарубежных исследований была попытка оценить влияние этиотропных препаратов при позднем начале терапии среди пациентов с тяжелым и осложненным течением, что не позволяло подтвердить эффективность лечения [12].

Результаты проведенного нами исследования подчеркивают значимость раннего назначения препаратов, на амбулаторном этапе, до развития выраженной клинической симптоматики и объективных показаний к госпитализации. Даже при ухудшении клинического состояния у некоторых пациентов в первые дни приёма препаратов статистически значимые различия при оценке на 7-е и 14-е сутки в баллах позволили подтвердить эффективность применявшихся схем лечения. Очевидно, что для оценки подавления репликации вируса и развития устойчивого клинического улучшения при COVID-19 необходим более длительный период, чем при других ОРВИ: примерно к 7-м суткам от начала терапии можно говорить о предварительном результате проводимого лечения. Ухудшение состояния пациента к этому сроку свидетельствует о прогрессировании заболевания, как правило, с присоединением осложнений, требующих пересмотра терапии, что было отмечено у 22 пациентов, включенных в исследование, из которых 19 не получали противовирусных препаратов на амбулаторном этапе.

В Республике Узбекистан, в соответствии с протоколами лечения COVID-19, умифеновир при коронавирусной инфекции назначать не рекомендуется. Однако при отсутствии результатов лабораторной диагностики на наличие SARS-CoV-2 применение этого препарата в амбулаторных условиях у пациентов с нетяжелым течением вполне допустимо. Вместе с тем, нельзя не учитывать и выводы проведенных ранее исследований, под-

твердивших его эффективность [11, 13]. В то же время при сравнении эффективности умифеновира и фавипиравира были получены сопоставимые данные [14], что позволяет объединить пациентов, принимавших тот или другой препарат, для оценки влияния этиотропной терапии на течение COVID-19. На амбулаторном этапе для практики врачу крайне важно иметь возможность выбора препарата с учётом его доступности на данный момент в определенном регионе, наличия противопоказаний и индивидуальной переносимости пациентом. Анализ результатов назначения фавипиравира или умифеновира подчеркивает значимость этих препаратов для амбулаторных пациентов Узбекистана и других стран.

Безусловно, при появлении новых вариантов коронавируса исследования необходимо повторять. Также следует подчеркнуть необходимость комплексного подхода к лечению с применением как противовирусных, так и других препаратов патогенетического и симптоматического действия для обеспечения благоприятных результатов, сокращения сроков заболевания и числа осложнений.

Выводы

1. Своевременное назначение противовирусной терапии при COVID-19 на амбулаторном этапе предотвращает нарастание степени тяжести, развитие осложнений, способствует более ранней элиминации вируса и сокращению длительности заболевания при госпитализации пациента.

2. Отсутствие противовирусной терапии при средней степени тяжести COVID-19 на амбулаторном этапе существенно повышает риск ухудшения состояния пациента.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Хавкина, Д.А. Роль дезинтоксикационной и антиоксидантной терапии в лечении COVID-19: теория и практика / Д.А. Хавкина [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2020. — Т.10, № 2. — С. 62–69. — <https://doi.org/10.18565/epidem.2020.2.62-695>.
2. Руженцова, Т.А. Эффективность и безопасность применения фавипиравира в комплексной терапии COVID-19 легкого и среднетяжелого течения / Т.А. Руженцова [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2020. — Т. 4, № 9. — С. 26–38. — <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-26-38>.
3. Furuta, Y. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase / Y. Furuta, T. Komeno, T. Nakamura // Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci. — 2017. — Vol. 93. — N. 7. — P. 449-463. <https://doi.org/10.2183/pjab.93.027>.
4. Ленева, И.А. Умифеновир и коронавирусные инфекции: обзор результатов исследований и опыта применения в клинической практике / И.А. Ленева, Н.Ю. Пшеничная, В.А. Булгакова // Терапевтический архив. — 2020. — Т. 92,

№ 11. — С. 91 — 97. — <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.11.000713>.

5. Cao, B. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 / B. Cao [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2020. — Vol. 382. — N. 19. — P. 1787-1799. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>.

6. Sun, J. Incidence of Adverse Drug Reactions in COVID-19 Patients in China: An Active Monitoring Study by Hospital Pharmacovigilance System / J. Sun [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* — 2020. — Vol. 108. — N. 4. — P. 791-797. <https://doi.org/10.1002/cpt.1866>.

7. Colson, P. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19 / P. Colson, J.M. Rolain, J.C. Lagier, P. Brouqui, D. Raoult // *International Journal of Antimicrobial Agents.* — 2020. — Vol. 55. — N. 4. — P. 105932. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932>.

8. Cortegiani, A. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19 / A. Cortegiani, G. Ingoglia, M. Ippolito, A. Giarratano, S. Einav // *J Crit Care.* — 2020. — N. 57. — P. 279-283. <https://doi.org/10.1016/j.jcrr.2020.03.005>.

9. Gao, J. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies / J. Gao, Z. Tian, X. Yang // *BioScience Trends.* — 2020. — Vol. 14. — N. 1. — P. 72-73. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>.

10. Belcaro, G. Virucidals Control the Presence of Covid in Mouth/Saliva / G. Belcaro // *Med Clin Res.* — 2020. — Vol. 5. — N. 5. — P. 76-79. <https://doi.org/10.33140/mcr.05.05.002>.

11. Чухляев, П.В. Эффективность и безопасность этиотропной противовирусной терапии при COVID-19 у амбулаторных пациентов / П.В. Чухляев [и др.] // *Медицинский алфавит.* — 2022. — № 14. — С. 23 — 26. — <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-18-23-26>.

12. Wang, Y. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial / Y. Wang [et al.] // *Lancet.* — 2020. — Vol. 395(10236). — P. 1569-1578. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9).

13. Nojomi, M. Effect of Arbidol (Umifenovir) on COVID-19: a randomized controlled trial / M. Nojomi [et al.] // *BMC Infectious Diseases.* — 2020. — N. 20. — P. 954. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05698-w>.

14. Chen, C. Favipiravir Versus Arbidol for Clinical Recovery Rate in Moderate and Severe Adult COVID-19 Patients: A Prospective, Multicenter, Open-Label, Randomized Controlled Clinical Trial / C. Chen [et al.] // *Front. Pharmacol.* — 2021. — Vol. 12. — P. 683296. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.683296>

References

1. Khavkina D.A., Ruzhentsova T.A., Chukhliayev P.V. et al. The role of detoxification and antioxidant therapy in the treatment of COVID-19: theory and practice. *Epidemiology and infectious diseases. Current issues.* — 2020. — Vol. 10. — N. 2. — P. 62-69. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/epidem.2020.2.62-695>.

2. Ruzhentsova T.A., Khavkina D.A., Chukhliayev P.V. et al. Efficacy and safety of favipiravir in the complex therapy of

mild and moderate COVID-19. *Infectious diseases: news, opinions, training.* — 2020. — Vol. 4. — N. 9. — P. 26-38. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-26-38>.

3. 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. — Vol. 93. — N. 7. — P. 449-463. <https://doi.org/10.2183/pjab.93.027>.

4. Leneva I.A., Pshenichnaya N.Y., Bulgakova V.A. Umifenovir and coronavirus infections: a review of research results and clinical practice. *Therapeutic Archive.* — 2020. — Vol. 92. — N. 11. — P. 91 — 97. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.11.000713>.

5. Cao B., Wang Y., Wen D. et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* — 2020. — Vol. 382. — N. 19. — P. 1787-1799. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>.

6. Sun J., Deng X., Chen X. Incidence of Adverse Drug Reactions in COVID-19 Patients in China: An Active Monitoring Study by Hospital Pharmacovigilance System. *Clin Pharmacol Ther.* — 2020. — Vol. 108. — N. 4. — P. 791-797. <https://doi.org/10.1002/cpt.1866>.

7. Colson P., Rolain J.M., Lagier J.C., Brouqui P., Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents.* — 2020. — Vol. 55. N. 4. — P. 105932. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932>.

8. Cortegiani A., Ingoglia G., Ippolito M., Giarratano A., Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care.* — 2020. — N. 57. — P. 279-283. <https://doi.org/10.1016/j.jcrr.2020.03.005>.

9. Gao J., Tian Z., Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *BioScience Trends.* — 2020. — Vol. 14. — N. 1. — P. 72-73. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>.

10. Belcaro G. Virucidals Control the Presence of Covid in Mouth/Saliva. *Med Clin Res.* — 2020. — Vol. 5. — N. 5. — P. 76-79. <https://doi.org/10.33140/mcr.05.05.002>.

11. Chukhliayev P.V., Janibekov J.J., Ruzhentsova T.A., Khavkina D.A., Efficacy and safety of etiotropic antiviral therapy in COVID-19 in outpatient patient. *Medical alphabet.* — 2022. — № 14. — С. 23-26. (In Russ.). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-18-23-26>.

12. Wang Y., Zhang D., Du G. et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* — 2020. — Vol. 395(10238). — P. 1569-1578. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9).

13. Nojomi M., Yassin Z., Keyvani, H. et al. Effect of Arbidol (Umifenovir) on COVID-19: a randomized controlled trial. *BMC Infectious Diseases.* — 2020. — Vol. 20(1). — P. 954. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05698-w>.

14. Chen C., Zhang Y., Huang J. et al. Favipiravir Versus Arbidol for Clinical Recovery Rate in Moderate and Severe Adult COVID-19 Patients: A Prospective, Multicenter, Open-Label, Randomized Controlled Clinical Trial. *Front. Pharmacol.* — 2021. — Vol. 12. — P. 683296. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.683296>

Авторский коллектив:

Жанибеков Жанабай Жумабаевич — главный врач Республиканской детской инфекционной больницы Республики Каракалпакстан, к.м.н., главный инфекционист Республики Каракалпакстан; тел.: +998(61)224-35-86, e-mail: janibekov3001@gmail.com

Чухляев Павел Владимирович — младший научный сотрудник научного клинико-диагностического отдела Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского; тел.: 8(495)452-18-16, e-mail: pafachka@gmail.com

Хавкина Дарья Александровна – младший научный сотрудник клинического отдела Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского; тел.: 8(495)452-18-16, e-mail: havkina@gmail.com

Ахмедова Муборахон Джалиловна – профессор кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской медицинской академии, д.м.н.; тел.: + 998(71)243-44-02, e-mail: tmainfection@mail.ru

Руженцова Татьяна Александровна – заместитель директора по клинической работе Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, д.м.н.; тел.: 8(495)452-18-16, e-mail: ruzhencova@gmail.com