Возможность и перспективы применения препарата умифеновир у пациентов с COVID-19

Киселёв Ю. Ю.¹, Загородникова К. А.², Иващенко Д. В.³, Крюков А. В.³, Сычёв И. Н.^{3,4},
Матвеев А. С.³, Мирзаев К. Б.³, Отделенов В. А.³, Цветов В. М.⁵,
Дмитриев А. В.⁶, Поройков В. В.⁶, Сычёв Д. А.³

¹ — Университет Осло Метрополитен, Осло, Норвегия

² — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Россия, Санкт-Петербург

³ — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

⁴ — ГБУЗ ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ, Россия, Москва

⁵ — ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, Челябинск

⁶ — ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», Россия, Москва

Аннотация. На момент публикации обзора основания для применения умифеновира при COVID-19 носят в основном теоретический характер. Результаты опубликованных клинических исследований эффективности умифеновира при COVID-19 противоречивы. Решение о применении умифеновира при COVID-19 должно приниматься индивидуально, принимая во внимание «экспериментальный» характер подобного рода терапии.

Ключевые слова: коронавирус; умифеновир; COVID-19

Для цитирования:

Киселёв Ю.Ю., Загородникова К.А., Иващенко Д.В., Крюков А.В., Сычёв И.Н., Матвеев А.С., Мирзаев К.Б., Отделенов В.А., Цветов В.М., Дмитриев А.В., Поройков В.В., Сычёв Д.А. Возможность и перспективы применения препарата умифеновир у пациентов с COVID-19 // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №S4. — С.75-80. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-75-80

Current and future use of umifenovir in patients with COVID-19

Kiselev YuYu¹, Zagorodnikova KA², Ivashchenko DV³, Krykov AV³, Sychev IN^{3,4}, Matveev AS³, Mirzaev KB³, Otdelenov VA³,
Tsvetov VM⁵, Dmitriev AV⁶, Poroikov VV⁶, Sychev DA³

¹ — Oslo Metropolitan University, Oslo, Norway

² — National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia, Russia, St. Petersburg

³ — Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

⁴ — State budgetary institution of health care of the Clinical hospital named after S. S. Yudin of the Moscow city department of health care, Russia, Moscow

⁵ — Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia, Russia, Chelyabinsk

⁶ — Institute of Biomedical Chemistry, Russia, Moscow

Abstract. At the time of print, the evidence for using umifenovir in COVID-19 is mainly theoretical. The published clinical trials have contradicting results. The decision to use umifenovir in COVID-19 should be individualized, considering the “experimental” nature of this treatment.

Keywords: coronavirus; umifenovir; COVID-19

For citations:

Kiselev YuYu, Zagorodnikova KA, Ivashchenko DV, Krykov AV, Sychev IN, Matveev AS, Mirzaev KB, Otdelenov VA, Tsvetov VM, Dmitriev AV, Poroikov VV, Sychev DA. Current and future use of umifenovir in patients with COVID-19. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;S4:75-80. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-75-80

Введение

Лекарственный препарат умифеновир (арбидол) (код АТХ: J05AX13) зарегистрирован в Российской Федерации (ЛСР-003900_07) для профилактики и лечения гриппа А и В, других ОРВИ у взрослых и детей; комплексной терапии острых кишечных инфекций ротавирусной этиологии у детей старше 3 лет; комплексной терапии хронического бронхита, пневмонии и рецидивирующей герпетической инфекции; профилактики послеоперационных инфекционных осложнений [1]. Умифеновир также зарегистрирован в Китае, Грузии и Белоруссии.

По механизму противовирусного действия умифеновир относится к ингибиторам слияния, взаимодействует с гемагглютинином вируса и препятствует слиянию липидной оболочки вируса и клеточных мембран. Обладает интерферон-индуцирующей активностью, повышает число лимфоцитов в крови, в особенности Т-клеток (CD3), повышает число Т-хелперов (CD4), не влияя на уровень Т-супрессоров (CD8), нормализует иммунорегуляторный индекс, стимулирует фагоцитарную функцию макрофагов и повышает число естественных киллеров (NK-клеток) [1].

Быстро абсорбируется и распределяется по органам и тканям. Метаболизируется в печени. Период полувыведения равен 17—21 ч. Около 40 % выводится в неизменённом виде, в основном с желчью и в незначительном количестве почками [1].

Помимо вируса гриппа, в лабораторных условиях препарат демонстрирует активность против вируса Зика [2], возбудителей лихорадок Ласса и Эбола [3], вируса простого герпеса [4], а также вирусов гепатитов В и С, Чикунгуньи, хантавирусов и вируса Коксаки В5 [5, 6]. В инструкции к лекарственному средству указывается также на активность умифеновира против вируса парагриппа и коронавируса SARS-CoV-1 [1, 7]. Опубликованы экспериментальные данные, свидетельствующие о наличии взаимодействия умифеновира с гемагглютинином вируса гриппа [8]. Существуют сведения о наличии у умифеновира активности против SARS-CoV-2 *in vitro* [9]. По результатам анализа опубликованных на сегодня данных, выполненного Лабораторией структурно-функционального конструирования лекарств НИИ биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича (ИБМХ), выявлен ряд расчётных работ, согласно которым умифеновир может связываться с различными мишенями, связанными с инфекцией SARS-CoV-2: spike glycoprotein [10], ACE2 [11], RNA dependent RNA polymerase [11, 12], 3CLpro [12] и др. Эти расчётные результаты, однако не согласуются друг с другом и не подтверждены экспериментальными данными.

Учитывая данные о широком спектре противовирусной активности препарата, он был включён в ряд клинических исследований, локальных и национальных рекомендаций.

Возможность применения при COVID-19

На 14 июня 2020 года умифеновир рекомендован в РФ для лечения лёгкой формы COVID-19 по следующей схеме: 200 мг 4 р/д в течение 5—7 дней [7]. В 7-м издании Китайских национальных рекомендаций разрешается использование умифеновира в стационарах в дозе 200 мг 3 р/д до 10 суток включительно [13]. Умифеновир не упоминается в рекомендациях США [14], Италии [15], Канады [16] и Австралии [17]. Во временных клинических рекомендациях ВОЗ указано, что использование противовирусных средств в лечении COVID-19, включая умифеновир, не рекомендуется, за исключением применения в клинических исследованиях (КИ) [18].

Нами обнаружено несколько публикаций, содержащих оценку эффективности умифеновира в лечении COVID-19. *Zhu Z и соавт.* сравнили эффективность лопинавира/ритонавира и умифеновира (0,2 г 3 р/д) у госпитализированных пациентов с лёгким и среднетяжёлым течением заболевания [19]. Число пациентов в группах составило, соответственно, 34 и 16. Не было выявлено различия в длительности лихорадки, однако на 14-й день после госпитализации ни у кого из пациентов в группе умифеновира не было выявлено РНК вируса, в сравнении с 44 % в группе лопинавира/ритонавира.

В нерандомизированном исследовании *Chen W и соавт.* умифеновир 0,2 г 3 р/д в сравнении со стандартной терапией не ускорил вирусный клиренс, а незначительное уменьшение длительности госпитализации ($16,5 \pm 7,14$ и $18,55 \pm 7,52$ дней) не было статистически достоверным [20]. Обращает на себя внимание более высокая частота брадикардии и тошноты в группе умифеновира в сравнении с контролем.

Deng L и соавт. ретроспективно проанализировали вирусный клиренс и клиническую динамику у 16 пациентов, получавших умифеновир (0,2 г 3 р/д) с лопинавиром/ритонавиром в течение 5—21 дней, и 17 пациентов, получавших монотерапию лопинавиром/ритонавиром [21]. В группе комбинированной терапии отмечался ускоренный вирусный клиренс и более быстрое улучшение рентгенологической картины.

В ретроспективном исследовании *Lian N и соавт.* [22], умифеновир (45 пациентов) сравнивался со стандартной терапией (36 пациентов). Пациенты получали стационарное лечение, доза умифеновира составляла 0,2 г 3 р/д. Не было выявлено различия в клиренсе вируса, а длительность госпитализации была несколько выше в группе умифеновира (11 дней против 13).

Препринт *Liu Q и соавт.*, не прошедшей рецензирование на момент подготовки обзора, описыва-

ет результаты ретроспективного анализа когорты из 504 госпитализированных пациентов [23]. При оценке смертности, в сравнении с пациентами, не получавшими ни умифеновира, ни осельтамивира, отношение шансов составило 0,253 (95 % ДИ — 0,064—1,001; $p=0,050$) для осельтамивира; и 0,190 (95 % ДИ — 0,076—0,473; $p>0,001$) для умифеновира, а при сочетанном применении обоих препаратов отношение шансов составило до 0,03 (95 % ДИ — 0,003—0,310; $p=0,003$).

В исследовании Zhang JN и соавт. ретроспективно оценивалась эффективность постконтактной профилактики COVID-19 с помощью умифеновира среди двух категорий лиц: членов семьи заболевших и медицинских работников, контактировавших с подтверждёнными случаями заболевания [24]. Из 52 семейных контактов, 45 человек принимали умифеновир, а среди медицинских работников показатели составили 124 и 55, соответственно. Для семейных контактов отношение шансов составило 0,025 (95 % ДИ — 0,003—0,209; $p=0,0006$), а для медицинских работников — 0,056 (95 % ДИ — 0,005—0,662; $p=0,0221$).

В российском реестре разрешений на проведение клинических испытаний, а также в реестре КИ Европейского Союза не обнаружено исследований умифеновира при COVID-19 [25, 26]. В реестре ClinicalTrials.gov выявлено 8 КИ, из которых завершено одно, а включение пациентов происходит только в двух КИ. В завершённом КИ NCT04306497 умифеновир использовался в группе сравнения, режим дозирования не приводится, результаты не опубликованы. В исследовании NCT04350684 (Иран) оценивается эффективность умифеновира в сочетании с комбинированной терапией, включающей однократную дозу гидроксихлорохина, лопинавир/ритонавир и интерферон бета-1а, а также поддерживающее лечение. Режим дозирования умифеновира не указан. Критерии включения: ПЦР-или КТ-подтверждение диагноза, наличие симптомов при поступлении, время от дебюта не более 9 дней, $SpO_2 \leq 93$ %, частота дыхания ≥ 22 . Клиническое исследование NCT04260594 (Китай) оценивает эффективность умифеновира в лечении лёгкой и среднетяжёлой форм COVID-19 с подтверждением диагноза по данным КТ или ПЦР, режим дозирования указан следующим образом: «2 таблетки 3 р/д в течение 14—20 дней».

Безопасность умифеновира

Согласно инструкции по медицинскому применению, из нежелательных эффектов отмечаются только редкие аллергические реакции. Применение противопоказано в первом триместре беременности, в период лактации, а также у детей до 3 лет [1].

Умифеновир является ингибитором фермента глюкуронирования UGT1A9 и UGT2B7 [27]. Результаты анализа *in silico* с применением разработанных ИБМХ методов [28] указывают на низкую вероятность лекарственного взаимодействия с парацетамолом и дабига-траном. Однако для антикоагулянтов аценокумарола и варфарина предсказывается максимальная тяжесть возможного взаимодействия с умифеновиром (класс 1 по ORCA классификации), которые могут быть обусловлены ингибированием CYP2C9.

Заключение

1. Существуют теоретические предпосылки к применению умифеновира как противовирусного средства с широким спектром активности *in vitro* в лечении пациентов с COVID-19. Имеются данные об активности умифеновира против SARS-CoV-2 *in vitro*.
2. На сегодня отсутствуют данные рандомизированных клинических исследований, позволивших бы надёжно подтвердить эффективность и безопасность применения умифеновира при COVID-19, а данные опубликованных исследований противоречивы как в отношении клиренса вируса, так и в отношении клинического улучшения.
3. По данным компьютерного прогнозирования биологической активности (исследование *in silico*) существует вероятность лекарственного взаимодействия между умифеновиром и отдельными антикоагулянтами (варфарин, аценокумарол).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Киселёв Ю.Ю. — написание текста; Загородникова К.А., Иващенко Д.В., Крюков А.В., Сычёв И.Н., Матвеев А.С., Мирзаев К.Б., Отделёнов В.А., Цветов В.М., Дмитриев А.В., Поройков В.В., Сычёв Д.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Киселёв Юрий Юрьевич

ORCID ID: 0000-0002-6753-8572

PhD, доцент факультета наук о здоровье OsloMet — Oslo Metropolitan University (Норвегия)

Загородникова Ксения Александровна

ORCID ID: 0000-0002-5251-5319

SPIN-код: 4669-2059

к. м. н., PhD, зав. отделом клинической фармакологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Россия, Санкт-Петербург

Ивашенко Дмитрий Владимирович

ORCID ID: 0000-0002-2295-7167

SPIN-код: 9435-7794

к. м. н., с. н. с. отдела персонализированной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Крюков Александр Викторович

ORCID ID: 0000-0001-7903-2977

SPIN-код: 1568-4967

к. м. н., ассистент кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Сычёв Игорь Николаевич

ORCID ID: 0000-0002-2970-3442

SPIN-код: 7282-6014

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва; зав. отделением клинической фармакологии ГБУЗ ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ, Россия, Москва

Матвеев Александр Витальевич

ORCID ID: 0000-0002-6636-3950

SPIN-код: 8518-1320

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Мирзаев Карин Бадавинович

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN-код: 8308-7599

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Отделенов Виталий Александрович

ORCID ID: 0000-0003-0623-7263

SPIN-код: 8357-5770

доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Kiselev Yuri Yu.

ORCID ID: 0000-0002-6753-8572

PhD, Associate Professor at the Faculty of Health Sciences OsloMet — Oslo Metropolitan University (Norway)

Zagorodnikova Ksenia A.

ORCID ID: 0000-0002-5251-5319

SPIN code: 4669-2059

Candidate of Medical Sciences, PhD, Head of the Department of Clinical Pharmacology of National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of Russia, Russia, St. Petersburg

Ivashchenko Dmitriy V.

SPIN code: 9435-7794

ORCID ID: 0000-0002-2295-7167

Candidate of Medical Sciences of the Department of personalized medicine of the research Institute of molecular and personalized medicine Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Kryukov Alexander V.

ORCID ID: 0000-0001-7903-2977

SPIN code: 1568-4967

Candidate of Medical Sciences, assistant of the Department of Oncology and palliative medicine of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Sychev Igor N.

ORCID ID: 0000-0002-2970-3442

SPIN code: 7282-6014

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow; Head Department of clinical pharmacology State budgetary institution of health care of the city of Moscow «city clinical hospital named after S. S. Yudin of the department of health care of the city of Moscow» Russia, Moscow

Matveev Alexander V.

ORCID ID: 0000-0002-6636-3950

SPIN code: 8518-1320

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Mirzaev Karin B.

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN code: 8308-7599

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Otdelenov Vitaly A.

ORCID ID: 0000-0003-0623-7263

SPIN code: 8357-5770

Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Цветов Виталий Михайлович
ORCID ID: 0000-0003-4810-2295
SPIN-код: 3202-7659

к. м. н., врач — клинический фармаколог ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, Челябинск

Дмитриев Александр Викторович
ORCID ID: 0000-0002-2431-3429

к. б. н., с. н. с. отдела биоинформатики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», Россия, Москва

Поройков Владимир Васильевич
ORCID ID: 0000-0001-7937-2621

SPIN-код: 8272-7797
к. ф.-м. н., д. б. н., профессор, чл.-корр. РАН, руководи-
тель отдела биоинформатики, заведующий лабораторией
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомеди-
цинской химии имени В.Н. Ореховича», Россия, Москва

Сычёв Дмитрий Алексеевич
Автор, ответственный за переписку
e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-4496-3680
SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Tsvetov Vitaly M.
ORCID ID: 0000-0003-4810-2295
SPIN code: 3202-7659

Candidate of Medical Sciences, Doctor — Clinical
Pharmacologist of the Federal Center for Cardiovascular
Surgery of the Ministry of Health of Russia, Russia,
Chelyabinsk

Dmitriev Alexander V.
ORCID ID: 0000-0002-2431-3429
Candidate of Biology Sciences, Department of bioinformatics
Institute of Biomedical Chemistry, Russia, Moscow

Poroikov Vladimir V.
ORCID ID: 0000-0001-7937-2621
SPIN code: 8272-7797

Candidate of physical and mathematical Sciences, Doctor of Biology Sciences, Professor, Corresponding Member RAS, Head of the bioinformatics Department, Head of the laboratory Institute of Biomedical Chemistry, Russia, Moscow

Sychev Dmitry A.
Corresponding author
e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-4496-3680
SPIN code: 4525-7556

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Литература / References

1. Государственный реестр лекарственных средств. ЛСР-003900/07. [Электронный ресурс]. [State register of medicines. ЛСР-003900/07. (In Russ.)]. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/> Ссылка активна на 30.05.2020
2. Fink SL, Vojtech L, Wagoner J et al. The Antiviral Drug Arbidol Inhibits Zika Virus. *Sci Rep*. 2018 Jun 12;8(1):8989. DOI: 10.1038/s41598-018-27224-4
3. Hulseberg CE, Feneant L, Szymanska-de Wijs KM et al. Arbidol and Other Low-Molecular-Weight Drugs That Inhibit Lassa and Ebola Viruses. *J Virol*. 2019 Apr 3;93(8):e02185-18. DOI: 10.1128/JVI.02185-18
4. Li MK, Liu YY, Wei F et al. Antiviral activity of arbidol hydrochloride against herpes simplex virus *I* *in vitro* and *in vivo*. *Int J Antimicrob Agents*. 2018 Jan;51(1):98-106. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.09.001
5. Blaising J, Polyak SJ, Pecheur EI. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update. *Antiviral Res*. 2014 Jul;107:84-94. DOI: 10.1016/j.antiviral.2014.04.006
6. Pecheur EI, Borisevich V, Halfmann P, et al. The Synthetic Antiviral Drug Arbidol Inhibits Globally Prevalent Pathogenic Viruses. *J Virol*. 2016 Jan 6;90(6):3086-92. DOI: 10.1128/JVI.02077-15
7. ВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) 7-е изд., Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. [THE PROVISIONAL GUIDELINES. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) 7th ed., Moscow: Ministry of health of the Russian Federation, 2020 (In Russ.)]. Доступно по: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf Ссылка активна на 30.05.2020
8. Wright ZVF, Wu NC, Kadam RU, et al. Structure-based optimization and synthesis of antiviral drug Arbidol analogues with significantly improved affinity to influenza hemagglutinin. *Bioorg Med Chem Lett*. 2017;27(16):3744-3748. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.06.074
9. 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 May 2;6:28. DOI: 10.1038/s41421-020-0169-8
10. Naveen V. Arbidol: A potential antiviral drug for the treatment of SARS-CoV-2 by blocking trimerization of the spike glycoprotein. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Aug;56(2):105998. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105998
11. Atanu Barik, Geeta Rai, Gyan Modi. Molecular docking and binding mode analysis of selected FDA approved drugs against COVID-19 selected key protein targets: An effort towards drug repurposing to identify the combination therapy to combat COVID-19. *arXiv:2004.06447* [q-bio.BM] (or arXiv:2004.06447v1 [q-bio.BM] for this version)
12. Najim A. Al-Masoudi, Rita S. Elias, Bahjat Saeed. Molecular Docking Studies of some Antiviral and Antimalarial Drugs Via Bindings to 3CL-Protease and Polymerase Enzymes of the Novel Coronavirus (SARS-CoV-2). *Biointerfacerearch*. 6444 2020;10(5):6444-6459. DOI: 10.33263/BRIAC105.64446459
13. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia. [Internet]. [cited 2020 March 3]; Available from: [https://www.elotus.org/promo-files/COVID-19_resources/Guidance%20for%20Corona%20Virus%20Disease%202019%20\(English%207th%20Edition%20Draft\).pdf](https://www.elotus.org/promo-files/COVID-19_resources/Guidance%20for%20Corona%20Virus%20Disease%202019%20(English%207th%20Edition%20Draft).pdf)
14. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. [Internet]. [cited 2020 March 3]; Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
15. Nicastrì E, Petrosillo N, Bartoli TA. National Institute for the Infectious Diseases «L. Spallanzani», IRCCS. Recommendations for COVID-19 clinical management. *Infect Dis Rep*. 2020 Mar 16;12(1):8543. doi: 10.4081/idr.2020.8543
16. Clinical management of patients with COVID-19: Second interim guidance. [Internet]. [cited 2020 August 17]; Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirus-infection/clinical-management-covid-19.html>
17. <https://covid19evidence.net.au/>
18. Clinical management of COVID-19. [Internet]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19> WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5

19. Zhu Z, Lu Z, Xu T et al. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. *J Infect.* 2020 Jul;81(1):e21-e23. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.060
20. Chen W, Yao M, Fang Z et al. A study on clinical effect of Arbidol combined with adjuvant therapy on COVID-19. *J Med Virol.* 2020 Jun 8;10.1002/jmv.26142. DOI: 10.1002/jmv.26142
21. Deng L, Li C, Zeng Q et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort. *J Infect.* 2020 Jul;81(1):e1-e5. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.002
22. Lian N, Xie H, Lin S et al. Umifenovir treatment is not associated with improved outcomes in patients with coronavirus disease 2019: a retrospective study. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Jul;26(7):917-921. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.04.026
23. Liu Q, Fang X, Tian L et al. The effect of Arbidol Hydrochloride on reducing mortality of Covid-19 patients: a retrospective study of real world data from three hospitals in Wuhan. [Posted April 17, 2020]. *Medrxiv.* DOI: 10.1101/2020.04.11.20056523
24. Zhang JN, Wang WJ, Peng B, et al. Potential of Arbidol for Post-exposure Prophylaxis of COVID-19 Transmission-A Preliminary Report of a Retrospective Cohort Study. *Curr Med Sci.* 2020 Jun;40(3):480-485. DOI: 10.1007/s11596-020-2203-3
25. Реестр разрешений на проведение клинических исследований <https://grls.rosminzdrav.ru/CiPermissionReg.aspx>
26. Clinical trials for covid-19 and umifenovir. EU Clinical Trials Register. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=covid-19+and+umifenovir>
27. Liu X, Huang T, Chen JX et al. Arbidol exhibits strong inhibition towards UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A9 and 2B7. *Pharmazie.* 2013 Dec;68(12):945-950.
28. Dmitriev A, Filimonov D, Lagunin A et al. (2019). Prediction of severity of drug-drug interactions caused by enzyme inhibition and activation. *Molecules.* 2019 Oct 31;24(21):3955. DOI: 10.3390/molecules24213955

Материал подготовлен: 15.06.2020 г.