

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-3-28-40

ПАНДЕМИЯ COVID-19: ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Е. Н. Карева^{1,2}, В. А. Булгакова^{2,3}, С. Ю. Сереброва^{1,4}, Н. Ю. Пшеничная⁵,
О. М. Олейникова², А. А. Поромов⁶, Е. В. Волчкова¹, В. П. Фисенко¹

Рассмотрены основные лекарственные средства, используемые для лечения COVID-19 и его осложнений. Приведена краткая информация о молекулярных механизмах действия лекарственных средств этиотропного, патогенетического и симптоматического типа действия. Проведен сравнительный анализ имеющихся данных об эффективности и безопасности лекарственных средств, рисков межлекарственных взаимодействий. В настоящее время не существует доказанных эффективных методов лечения COVID-19. Быстро расширяющиеся знания о природе SARS-CoV-2 создают условия для увеличения количества потенциальных мишеней для лекарственных средств при COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; лекарственные средства; этиотропные препараты; молекулярные механизмы действия.

ВВЕДЕНИЕ

История развития фармакологической стратегии в отношении SARS-CoV-2 является беспрецедентной по многим параметрам, и, в первую очередь по числу исследований и скорости появления публикаций. Вирусный геном SARS-CoV-2 был быстро секвенирован для диагностического тестирования, эпидемиологического контроля и разработки способов лекарственного лечения [64]. В настоящее время проводится более 300 активных клинических исследований эффективности и безопасности разных лекарственных средств. Представляют несомненный интерес данные о жизненном цикле вируса, молекулярных мишенях для существующих и потенциальных лекарственных препаратов. Подобные сведения несомненно окажутся полезными как для практических врачей, так и для специалистов, за-

нимающихся фундаментальными проблемами современной медицины.

Обзор литературы был выполнен с использованием данных PubMed для выявления соответствующих статей на русском и иностранных языках, опубликованных до 15 января 2021 г. Всего включено 101 статья. Отбор проводился по сочетаниям ключевых слов: SARS-CoV2 или COVID-19 и “терапия”, “препараты”, “лекарственные средства”, “фармакологические мишени”, механизмы действия.

SARS-CoV-2 — жизненный цикл — фармакологические мишени

SARS-CoV-2 — вирус с одноцепочечной РНК, с помощью поверхностного структурного белка (S) связывается с собственным рецептором — молекулой ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2) на поверхности клетки человека. Наибольшая плотность этих молекул-рецепторов при COVID-19 обнаружена в пневмоцитах II типа, эндотелиоцитах, кардиомиоцитах, нефро- и энтероцитах [66, 68]. После связывания с рецептором вирусная частица в составе эндосомы проникает в клетки хозяина (рис. 1).

S-гликопротеин содержит две протеолитически активные субъединицы: субъединицу S1, включающую N-концевой домен, и рецептор-связывающий домен, также известный как C-концевой домен, и субъединицу S2 [25]. S1 участок связывает рецептор хозяина, тогда как субъединица S2 отвечает за слияние мембран [70]. Кристаллическая и крио-электронная микроскопия S-гликопротеина показала его гомотримерную структуру [80]. После этапа присоединения S-гликопротеина к рецептору процесс проникновения требует сопряжения белка S и клеточных протеаз

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Россия, 119992, Москва, Трубецкая улица, 8 – 2.

² ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Минздрава России, Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

³ Центральная клиническая больница Российской академии наук, Россия, 119333, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1.

⁴ ФГБУ “Научный центр экспертизы средств медицинского применения” Минздрава России, Россия, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2.

⁵ ФБУН “Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии” Роспотребнадзора, Россия, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а.

⁶ ФГБНУ “Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова”, Россия, 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а, тел. 8 (495) 674-76-91.

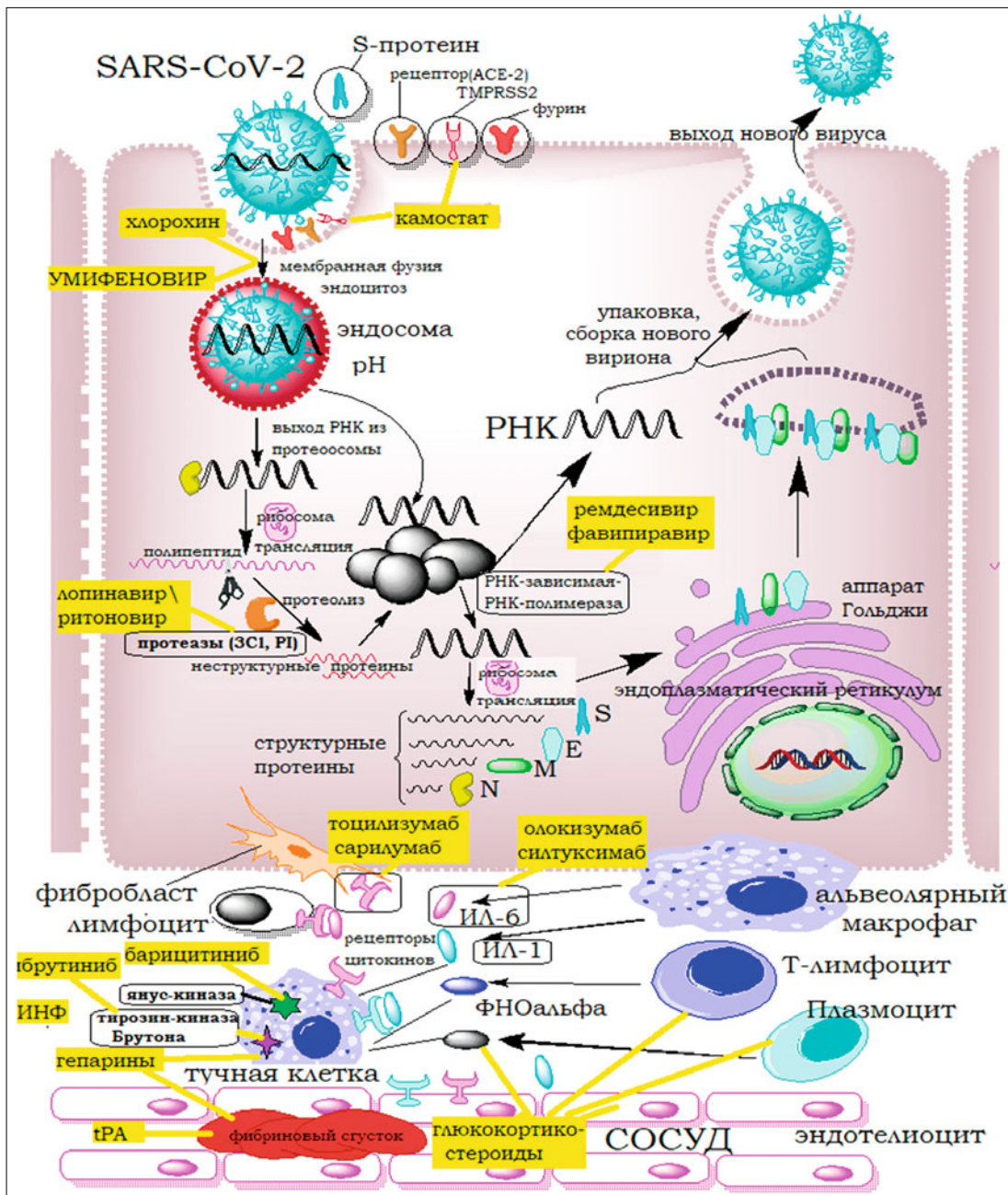


Рис. 1. Жизненный цикл SARS-CoV-2 и потенциальные мишени для лекарств [63 – 65, 68]:

трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2); ACE2 — рецептор для коронавируса — мембранно-связанный ангиотензин-превращающий фермент второго типа; P1pro и 3CLpro — вирусные протеазы; структурные белки (S-шип, М-мембрана, N-нуклеокапсид и E-оболочка).

(TMPRSS2, катепсин L, фурин и др.). Для этого необходимо, чтобы S-гликопротеин претерпел конформационные изменения (результат связывания с АПФ2), “обнажая” сайт расщепления рядом с С-концом, и трансмембранная сериновая протеаза 2 (TMPRSS2) расщепляет его [41, 55]. Так запускается второй этап захвата вируса клеткой — слияние мембран. В целом, SARS-CoV проникает в клетку-хозяина через рецепторный и рН-зависимый (независимый от клатрина и кавеол) механизм эндоцитоза [77].

Показано значение фурина в патогенезе вирусной инфекции. Во время развития COVID-19 происходит образование синцития [40] — когда инфицированные клетки сливаются с соседними клетками, в результате чего образуются большие многоядерные клетки — “фабрики” по производству новых вирусных частиц. Образование синцития принципиально отличает действие нового коронавируса от всех предшествующих его вариантов. В механизме слияния клеток принципиальное значение имеет сайт расщепления фурином в S-белке нового коронавируса, направленные модифи-

кации этого сайта резко снижают эффективность высокоточного протеолитического процессинга и способность вируса индуцировать образование синцития. Сам фурин в больших количествах экспрессируется в клетках легких, тонкого кишечника и печени [25]. Очевидна потенциальная польза разработки ингибиторов фурина в качестве лекарственных средств (ЛС) [32].

Слияние вируса и клеточных мембран происходит как на плазматической мембране (раннее слияние), так и на эндосомальном уровне (эндоцитоз), после чего происходит высвобождение нуклеокапсида в цитоплазму. Большая часть последовательности вирусного генома напрямую транслируется с образованием полипротеинов pp1a и pp1ab, которые превращаются вирусными протеазами (3CLpro/Mpro, PLpro) в 16 неструктурных белков (включая РНК-зависимую РНК-полимеразу) и другие белки, которые образуют комплекс репликации-транскрипции. Данный комплекс прикреплен к двойным мембранным везикулам, интегрированным в ретикуло-везикулярную сеть модифицированных мембран эндоплазматического ретикула. Вирусная РНК-зависимая РНК-полимераза синтезирует полноразмерную комплементарную РНК с отрицательной цепью в качестве матрицы для продукции генома новых количеств вируса и набора субгеномных мРНК [24]. Субгеномные мРНК транслируются в структурные белки в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме [шипиковые (S), мембранные (M), белки оболочки (E)] а также в цитозоле [нуклеокапсидный (N) белок]. S, E и M оказываются в промежуточном отделе эндоплазматической сети Гольджи. Наконец, происходит сборка и высвобождение вируса путем экзоцитоза [53].

Перечисленные этапы жизненного цикла вируса и ключевые молекулы данных этапов являются потенциальными мишенями для ЛС этиотропного действия.

ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ

ЛС, ранее использовавшиеся для лечения инфекций, вызванных SARS и MERS, являются потенциальными кандидатами в ЛС при COVID-19. Во время вспышек SARS и MERS использовали различные фармакологические вещества с доказанной *in vitro* активностью, однако мета-анализ исследований не выявил явных преимуществ какой-либо конкретной схемы [60]. Полезно рассмотреть некоторые наиболее изученные ЛС, применявшиеся для лечения COVID-19, классифицируя их по хронологии этапов-мишеней в жизненном цикле вируса.

Препараты, нарушающие проникновение вируса в клетку

В эту группу ЛС вошли фармакологические вещества, блокирующие молекулы, отвечающие за слияние мембран и транспорт эндосомы с вирусом внутрь клетки — хлорохин, умифеновир, камостат. Не обойден вниманием и тот факт, что SARS-CoV-2 использо-

ует в качестве рецептора АПФ2, что стимулировало дискуссии о том, могут ли ингибиторы АПФ и/или блокаторы рецепторов ангиотензина потенциально влиять на патогенез COVID-19 и эффективность его лекарственной терапии [39]. Несмотря на противоречивые данные, полученные *in vitro*, о потенциальном вреде или пользе этих ЛС у пациентов с COVID-19, клинические сообщества и действующие практические руководства рекомендуют продолжить терапию у пациентов, уже принимающих такие ЛС [16, 31].

Хлорохин и гидроксихлорохин

Хлорохин и гидроксихлорохин используются для профилактики и лечения малярии и лечения хронических воспалительных заболеваний, включая системную красную волчанку (СКВ) и ревматоидный артрит (РА). Хлорохин и гидроксихлорохин, по-видимому, блокируют проникновение вируса в клетки, ингибируя гликозилирование рецепторов хозяина, протеолитический процессинг и закисление эндосом. Эти ЛС также обладают иммуномодулирующим (противовоспалительным) действием за счет ослабления продукции цитокинов и ингибирования аутофагии и лизосомальной активности клетки-хозяина [27]. Хлорохин и гидроксихлорохин ингибируют SARS-CoV-2 *in vitro* с $EC_{50} = 23,90$ и $6,14$ мкМ, соответственно [85].

Хлорохин и гидроксихлорохин относительно хорошо переносятся, что подтверждается обширным опытом лечения пациентов с СКВ и малярией. Не было зарегистрировано выраженных побочных эффектов для хлорохина в режимах, предложенных для COVID-19 [36]. Однако оба ЛС могут вызывать редкие и серьезные побочные эффекты (< 10 %), включая удлинение интервала QT, гипогликемию, психотропные эффекты и ретинопатию [49]. Рекомендуется проводить ЭКГ для оценки удлинения интервала QT до и после начала применения этих ЛС из-за возможности возникновения аритмий, особенно у пациентов в критическом состоянии и у тех, кто одновременно принимает ЛС, удлиняющие интервал QT (макролиды фторхинолоны).

Умифеновир

Умифеновир (арбидол) — производное индола с широким спектром активности в отношении ДНК/РНК и вирусов с оболочкой/без оболочки [22]. Умифеновир является противовирусным средством с механизмом действия, направленным на блокирование этапов раннего и позднего слияния вирусных и клеточных мембран (взаимодействие S-протеина с АПФ2 и ингибирующим слияние мембран) [48, 64]. Он предотвращает захват вируса клеткой-хозяина (прикрепление и интернализация), при этом в качестве мишеней выступают как сам вирус, так и клетки человека [75]. В частности, из-за своей гидрофобности умифеновир проявляет высокое сродство к липидам мембран клеток-хозяина, изменяя их текучесть и делая их менее склонными к слиянию с вирусом [76]. Это ЛС также взаимодействует с ароматическими аминокислот-

ными остатками S-гликопротеина, “защищая” его от связывания с рецептором клетки (аналогично связыванию с геммаглютинином вируса гриппа) [75] и блокирует тримеризацию гликопротеина S, которая необходима для адгезии и проникновения вируса в клетку [75]. Кроме того, умифеновир выраженно влияет на клатрин-опосредованный эндоцитоз, препятствуя высвобождению покрытых клатрином ямок из плазматической мембраны с последующим замедлением внутриклеточного движения везикул и накоплением покрытых клатрином структур, в которых вирусные частицы остаются захваченными [21].

Умифеновир применяют для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ [1, 7]. Он также обладает активностью в отношении возбудителей гепатита С и В, лихорадки Эбола [61]. *In vitro* на клетках VeroE6 показана способность этого ЛС ингибировать репликацию SARS-CoV-2 на 21,7% в концентрации 3 мкМ, на 98,93% — в концентрации 30 мкМ [10, 29, 47].

Экспериментальное исследование *in vivo* показало, что пероральное введение умифеновира по лечебно-профилактической схеме достоверно снижает репродукцию вируса в легких [3]. Высокая активность препарата *in vivo* может объясняться тропностью к легочной ткани (способностью накапливаться в легких, которые являются основным органом-мишенью для SARS-CoV-2) [37].

На основании клинических данных в инструкцию к применению умифеновира включена информация о его активности в отношении вируса SARS-CoV-2, вызывающего COVID-19. Решение ГРЛС от 21.01.2021 г.

Камостата мезилат, нафамостата мезилат

Разрешенные для медицинского применения в Японии для лечения панкреатита, эти ЛС предотвращают проникновение коронавируса в клетки за счет ингибирования сериновой протеазы хозяина, TMPRSS2 [41], которая оказалась дополнительной мишенью для фармакологических веществ

TMPRSS2 представляет собой андроген-зависимый фермент, сверхэкспрессируемый при раке предстательной железы и участвующий в воспалении, в том числе, при панкреатите. Этот фермент также присутствует в эпителиальных клетках дыхательных путей, эндотелии, почках и пищеварительном тракте — всех возможных мишенях для SARS-CoV-2. Поскольку SARS-CoV-2 способен вызывать эндотелиальную дисфункцию, которая может приводить к системному тромбозу и связанным с ним осложнениям, “нацеливание” на TMPRSS2 может представлять собой перспективную возможность не только предотвращения вирусной инфекции, но и лечения тяжелых форм COVID-19 [72]. Ранее было обнаружено, что неселективные ингибиторы TMPRSS2 — камостатамезилат и нафамостатамезилат препятствуют инфицированию клеток SARS-CoV на экспериментальных моделях [83], при этом нафамостат обладает более высокой ак-

тивностью [42]. Кроме того, у нафамостата и камостата обнаружены противовоспалительная активность в дыхательных путях, антикоагулянтные и фибринолитические свойства [50].

Лекарственные средства, нарушающие выход вируса из эндосомы

В отличие от вируса гриппа, для которого подробно описан процесс выхода РНК вируса из эндосомы (ключевую роль в этом процессе играет белок М — мишень для производных адамантана), для коронавируса этот процесс еще не до конца изучен и потому ЛС, специфически тормозящих данный этап жизненного цикла вируса в настоящий момент не представлено.

Лекарственные средства, нарушающие синтез неструктурных белков

Лопинавир/ритонавир и другие антиретровирусные препараты

Лопинавир/ритонавир обладают *in vitro* активностью в отношении SARS-CoV2. Механизм действия этих ЛС связан с ингибированием 3-химотрипсиноподобной протеазы вируса [28]. Время введения препарата — в фазу ранней пиковой репликации вируса (начальные 7 – 10 дней), по-видимому, важно, поскольку отсроченное начало применения лопинавира/ритонавира не повлияло на клинические исходы [86]. Другие антиретровирусные ЛС, включая ингибиторы протеаз и ингибиторы интегразы, были идентифицированы скринингом активности ферментов как обладающие активностью в отношении SARS-CoV-2 [29]. Однако негативный профиль безопасности и очень высокий риск межлекарственных взаимодействий исключили эту группу препаратов из списка потенциальных ЛС (рекомендации Минздрава России 9 и 10 пересмотров). Чрезвычайно высокий потенциал межлекарственного взаимодействия этих фармакологических веществ (лопинавир — ингибитор и субстрат CYP3A4; ритонавир-субстрат CYP3A4 CYP2D6, активный ингибитор CYP3A4 и CYP2D6, индуктор UGT1A1 и CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19) — является решающим препятствием их клинического применения при COVID-19.

Лекарственные средства, нарушающие синтез вирусной РНК

Вирусная РНК-зависимая РНК-полимераза, катализирует синтез всех молекул вирусной РНК, тем самым, играя центральную роль в репликации и транскрипции SARS-CoV-2. Поскольку структура полимеразы SARS-CoV-2 подобна структуре этого фермента других вирусов с положительной смысловой РНК, а некоторые каталитические аминокислотные остатки в ее активном центре консервативны в большинстве вирусных полимераз [35], несколько аналогов нуклеозидов/нуклеотидов, используемых для лечения других

вирусных инфекций были перепрофилированы для лечения COVID-19.

Рибавирин

Рибавирин, аналог гуанина, ингибирует вирусную РНК-зависимую РНК-полимеразу. Однако его активность в отношении SARS-CoV *in vitro* требовала высоких концентраций (в пересчете на дозы — от 1,2 до 2,4 г внутрь каждые 8 ч) и комбинированной терапии. Кроме того, рибавирин вызывает тяжелую дозозависимую гематотоксичность. Применение этого ЛС в высоких дозах при COVID-19 приводило к гемолитической анемии более чем у 60 % пациентов [71]. Аналогичные опасения по поводу безопасности наблюдались в крупнейшем наблюдательном исследовании MERS, в котором примерно 40 % пациентов, принимавших рибавирин плюс интерферон, требовали переливания крови [18]. У 75 % пациентов, получавших рибавирин при COVID-19, наблюдали повышение уровня трансаминаз. Рибавирин также является известным тератогеном и противопоказан при беременности [15]. Неокончательные данные об эффективности рибавирина в отношении других nCoV и его значительная токсичность ограничивают ценность этого ЛС при COVID-19.

Ремдесивир

Аналог аденозина ремдесивир является одним из наиболее часто тестируемых ЛС и впервые был одобрен в Японии для лечения тяжелой формы COVID-19. Ремдесивир был первоначально разработан для инфекций, вызванных РНК-вирусами, и протестирован во время вспышки лихорадки Эбола в 2018 г., но оказался малоэффективным. Он обладает широким спектром противовирусного действия, включая MERS-CoV, SARS-CoV и SARS-CoV-2, как *in vitro*, так и *in vivo* [81]. Ремдесивир — это пролекарство, которое после диффузии в клетки метаболизируется до аланина GS-704277 и далее превращается в нуклеозид монофосфат, который очень полярен и остается в клетке [74]. Киназы клетки-хозяина, в конечном итоге, превращают монофосфат в трифосфатный нуклеотид, который взаимодействует с полимеразой SARS-CoV-2, конкурируя с физиологическим нуклеотидом, и ведет себя как “терминатор” цепи [38]. Следует отметить, что эффективности ремдесивирина как и других веществ на основе ложных нуклеозидов/нуклеотидов может противодействовать эксорибонуклеаза (nsp14), которая позволит вирусу избежать фармакологического торможения [13].

Ремдесивир обычно хорошо переносится короткими курсами. Однако были высказаны опасения по поводу его потенциальной токсичности у пациентов с дисфункцией почек, связанной не только с лекарственным поражением эпителиальных клеток почечных канальцев, но и с нефротоксичностью, связанной с вспомогательным компонентом препарата (например, сульфо-

бутиловый эфир-β-циклодекстрин), необходимый для внутривенного введения [12].

В настоящее время ремдесивир является одним из многообещающих ЛС для лечения COVID-19 из-за его высокой активности *in vitro*, широкого спектра в отношении нескольких nCoV, включая SARS-CoV-2 со значениями EC₅₀ и EC₉₀ – 0,77 и 1,76 мкМ, соответственно [14].

Фавипиравир

Другой аналог нуклеозидов, используемый для COVID-19 — это фавипиравир, который действует как конкурентный ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы. Это ЛС было ранее одобрено в Японии для лечения гриппа. В настоящее время препарат разрешен для применения в России при COVID-19. После внутриклеточного трифосфорилирования фавипиравир проявляет противовирусные эффекты как аналог гуанозина за счет нескольких механизмов, включая обрыв цепи, замедление синтеза РНК и летальный мутагенез (из-за переходов C-to-U и G-to-A).

Большинство доклинических данных о фавипиравире основано на опыте его применения при лечении гриппа и лихорадки Эбола [34]. *In vitro* EC₅₀ фавипиравира в отношении SARS-CoV-2 составляет 61,88 мкМ/л в клетках Vero E6 [78]. Период полувыведения составляет примерно 5 ч. Препарат имеет умеренный профиль безопасности и в целом хорошо переносится. Часто отмечается транзиторное повышение активности трансаминаз печени. Информация о профиле безопасности при применении препарата в более высоких дозах ограничена [29].

Препараты, ингибиторы вирусных протеиназ

Вирусные протеиназы (M_{pr} или 3CL_{pro}) контролируют активность комплекса репликации коронавируса и представляют собой потенциальную мишень для ЛС [17]. M_{pr} — достаточно консервативные молекулы, представленные как в SARS-CoV, и MERS-CoV, так и в SARS-CoV-2. Результаты молекулярного моделирования, и ряд исследований *in vitro*, показывают, что ингибиторы 3C_{pro}, например, ингибитор 3CL_{pro} риновирусов, могут быть активны в отношении протеиназ SARS-CoV-2. Одна из потенциальных молекул для блокирования данной протеазы SARS-CoV-2 — байкалеин (флаванонид из корневища шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis*)) имеет высокое сродство к M_{pr} протеазе коронавируса [43]. В культуре клеток Vero E6 байкалеин в концентрациях 0,1 мкМ и выше ингибирует повреждение клеток, вызванное SARS-CoV-2 [69]. В исследованиях на модели COVID-19 на трансгенных hACE2 мышцах байкалеин замедлял потерю массы тела, репликацию вируса и ослаблял поражения легочной ткани у мышей. При остром повреждении легких у мышей, вызванном ЛПС, байкалеин улучшал дыхательную функцию, ингибиро-

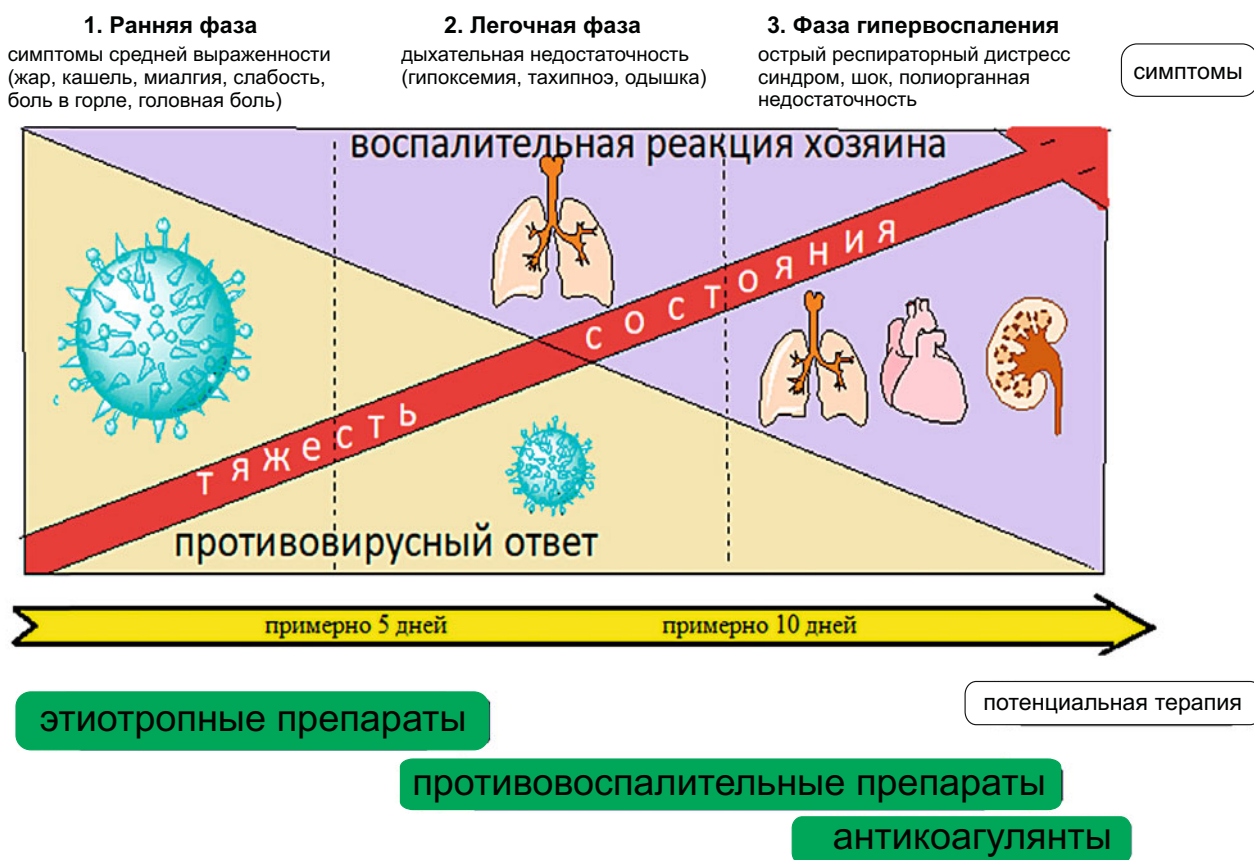


Рис. 2. Схема — стадии (фазы) развития COVID-19 [53, 63].

вал инфильтрацию воспалительных клеток в легких и снижал уровни ИЛ-1β и ФНО-α в сыворотке.

Сравнительная характеристика этиотропных препаратов приведена в таблице.

Из приведенных в таблице данных видно, что все перечисленные ЛС эффективно тормозят репликацию вируса в концентрациях, в которых они существуют при системном применении в терапевтических дозах.

Этиотропные противовирусные ЛС имеет смысл применять на начальных стадиях COVID-19 или для профилактики, когда патоген присутствует в организме. На более поздних стадиях развития заболевания появляются новые уже не этиотропные, а патогенетические мишени для ЛС (рис. 2). Инфицирование SARS-CoV-2 клеток дыхательных путей, особенно пневмоцитов II типа, может привести к чрезмерной воспалительной реакции и гиперактивации иммунных

Список лекарственных средств, эффективных *in vitro* в отношении SARS-CoV-2 (противовирусные препараты прямого действия)

ЛС/(число NCT**)	Молекулярный механизм действия	SARS-CoV-2 EC ₅₀ (μmol/L) Vero E6 клетки	Источник
Хлорохин (73) Гидроксихлорохина сульфат (102)	Ингибирование гликозилирования рецепторов хозяина, закисления эндосом и протеолитического процессинга + ингибирование продукции цитокинов, аутофагии и лизосомальной активности	2,71 4,06	[54]
Лапиновир/Ритонавир*	Ингибирование 3-химотрипсина-подобной протеазы вируса	26,63 > 100	[67]
Умифеновир (11)	Блокада взаимодействия S-белок/ACE2, ингибитор слияния мембран	4,11	[79]
Ремдесивир* (8)	Ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы	0,77	[78]
Фавипиравир (9)		61,88	
Нафамостат* (2)		22,50	
Байкалин/Байкалеин (2)	Ингибитор протениназы вируса (M _{pr} или 3CL _{pro})	27,87 и 2,94	[73]

Примечание: среднеэффективная концентрация (EC₅₀) относится к ингибированию репликации вируса или индуцированному цитопатическому эффекту.

клеток с высоким уровнем цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ФНО- α - и др. (цитокиновый шторм). Учитывая, что вторичный синдром активации макрофагов (САМ)/гемофагоцитарный лимфогистоцитоз (ГЛГ) при COVID-19 является следствием массивной неконтролируемой активации иммунной системы, спровоцированной острой вирусной инфекцией, пациентам, наряду с симптоматической и этиотропной терапией, в подавляющем большинстве случаев должна проводиться иммуносупрессивная терапия для подавления гиперактивации иммунной системы [2]. Таким образом, дополнительные мишени для ЛС включают в себя компоненты цитокинового шторма (противовоспалительная терапия — глюкокортикостероиды (ГКС), антитела к цитокинам и их рецепторам) и присоединившуюся бактериальную инфекцию (антибактериальные средства).

В зависимости от тяжести заболевания естественное течение COVID-19 делится на три стадии или фазы. Первая фаза связана с началом заболевания и обычно характеризуется развитием гриппоподобных симптомов от легких до умеренных. Некоторые люди (большинство) выздоравливают, а у некоторых формируется вторая фаза заболевания. На этом этапе проявляются симптомы, сходные по признакам на пневмонию, которые проявляются характерной картиной при компьютерной томографии. В зависимости от степени тяжести 2 фазы состояние пациента может улучшиться или ухудшиться с необходимостью интубации и вентиляции легких. На схеме (рис. 2) представлен вклад разных факторов в развитие заболевания на разных стадиях и соответствующая предпочтительная терапия. В целом, при наличии вирусов комплексная терапия должна включать этиотропные препараты, по мере преобладания воспалительного звена в патогенезе заболевания значение приобретают ЛС направленные на проявления цитокинового шторма.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Противовоспалительные лекарственные средства

В настоящее время продолжают клинические исследования эффективности и безопасности ГКС и таргетных препаратов у пациентов с тяжелым/критическим течением коронавирусной инфекции.

Глюкокортикостероиды

Обычно применяют высокоэффективные ГКС длительного действия с минимальной минералокортикоидной активностью. Как известно, ГКС обладают широким спектром фармакологической активности, который включает в себя противовоспалительный, иммунодепрессивный, антипролиферативный и сосудосуживающий эффекты [11]. Первый из них может ослаблять или предотвращать системную воспалительную реакцию, возникающую при тяжелом течении COVID-19. ГКС являются препаратами первого ряда для лечения больных с первичным гемофагоци-

тарным лимфогистоцитозом и вторичным САМ/ГЛГ, они угнетают все фазы воспаления, синтез широкого спектра провоспалительных медиаторов, увеличение концентрации которых в рамках цитокинового шторма ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при COVID-19 и риском развития острого респираторного дистресс-синдрома и сепсиса. Для проявления полного эффекта ГКС необходимо несколько часов [9]. Максимум фармакологической активности ГКС приходится на тот период времени, когда их пиковые концентрации в крови уже позади [5]. Различные схемы применения ГКС включены в протоколы лечения COVID-19 разных стран. ГКС назначают только пациентам с признаками цитокинового шторма.

Обоснование использования ГКС состоит в том, чтобы уменьшить воспалительные реакции в легких, которые могут привести к острому их повреждению и острому респираторному дистресс-синдрому. Однако это преимущество может быть перевешено побочными эффектами, включая задержку выведения вируса и повышенный риск вторичной инфекции. Кроме того, показана способность ГКС подавлять репликацию коронавируса (включая SARS-CoV-2) в инфицированных эпителиальных клетках *in vitro* [84].

После пересмотра имеющихся данных, в том числе, результатов масштабного исследования RECOVERY, ВОЗ представила две рекомендации касательно применения ГКС при коронавирусной инфекции: для пациентов с COVID-19 в тяжелом и критическом состоянии рекомендованы системные ГКС: дексаметазон (6 мг) или метилпреднизолон (32 мг), преднизолон (40 мг) внутрь или внутривенно (ежедневно), либо гидрокортизон 50 мг внутривенно (каждые 8 ч) в течение 7 – 10 дней [44]. Условная рекомендация — не использовать ГКС у пациентов с COVID-19, состояние которых не оценивается как тяжелое. Такая терапия может увеличить риск смерти, считают эксперты ВОЗ. При этом пациенты с другими хроническими состояниями могут продолжить прием ГКС.

Антитела к цитокинам и их рецепторам

Коронавирусы могут индуцировать выработку провоспалительных цитокинов, участвующих в развитии аутоиммунных заболеваний и цитокинового шторма. Попав внутрь клетки врожденной иммунной системы, вирусные РНК обнаруживаются рецепторами распознавания образов (PRR — *pattern recognition receptors*, в основном TLR — *Toll-like receptors*). В свою очередь, PRR/TLR активируют ядерный транскрипционный фактор NF- κ B и фактор регуляции интерферонов 3 (IRF3, *Interferon regulatory factor 3*), что приводит к продукции интерферонов типа I (α - и β -) и провоспалительных цитокинов [59]. Действительно, у пациентов с тяжелой формой COVID-19 имеются повышенные плазменные концентрации фактора некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ-2, ИЛ-7 и ИЛ-10, колоний-стимулирующего фактора гранулоцитов (G-CSF, *Granulocyte*

colony-stimulating factor), моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP1, *Monocyte chemoattractant protein 1*), MCP3, макрофагального воспалительного белка 1 α (MIP1 α , *macrophagein inflammatory protein 1-alpha*) и интерферон- γ -индуцируемого белка 10 (IP-10, *interferon- γ inducible protein 10*), что указывает на возникновение цитокинового шторма [30]. Высокие уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 способствуют гиперкоагуляции из-за активации каскадов комплемента и коагуляции, вызывая диссеминированное внутрисосудистое свертывание [20].

Антицитокиновые ЛС могут способствовать нейтрализации чрезмерной воспалительной реакции при тяжелом остром респираторном синдроме, вызванном SARS-CoV-2. Моноклональные антитела, направленные против ключевых воспалительных цитокинов или других компонентов врожденного иммунного ответа, представляют собой еще один потенциальный класс дополнительных ЛС при COVID-19 [57].

ИЛ-6, по-видимому, является ключевым звеном этого патологического воспаления [88], он является многофункциональным цитокином, вырабатываемым различными типами клеток, и участвует в паракринной регуляции, системных физиологических и патологических процессах, таких как стимуляция секреции иммуноглобулина, активация Т-клеток, стимуляция выработки белков острой фазы в печени и стимуляция гемопозеза. ИЛ-6 вовлечен в патогенез различных заболеваний, в т.ч. воспалительных, остеопороза и новообразований. Таким образом, моноклональные антитела к ИЛ-6 или его рецепторам могут затормозить цитокиновый шторм и улучшить клинические результаты лечения коронавирусной инфекции.

Антитела к ИЛ-6

Олокизумаб (гуманизированные моноклональные антитела изотипа IgG4/каппа), силтуксимаб (рекомбинантное химерное моноклональное антитело человека и мыши), разработанные в качестве антагониста ИЛ-6 — избирательно связываются с человеческим ИЛ-6 и эффективно нейтрализуют его эффекты *in vivo* и *in vitro*. Подкожное введение олокизумаба в дозе 64 мг каждые 2 нед или каждые 4 нед вызывало резкое снижение среднего уровня С-реактивного белка (СРБ) в плазме ко 2-й неделе лечения. Низкие уровни СРБ сохранялись в течение 24 нед на протяжении всего периода применения этого ЛС. Эти ЛС предназначены для пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19: с острым респираторным дистресс-синдромом, тяжелым жизнеугрожающим синдромом высвобождения цитокинов. Побочные эффекты: реакции, связанная с введением, перфорация слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, нейтропения, артериальная гипертензия, головокружение, сыпь, кожный зуд, гиперурикемия.

Антитела к рецепторам ИЛ-6

Тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаб — рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела к рецептору ИЛ-6 из подкласса IgG1. Избирательно связываются и блокируют как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6 (sIL-6R и mIL-6R). Подавляют ИЛ-6-опосредованную передачу сигнала с вовлечением сигнального белка — гликопротеина 130 (gp130) и сигнальных белков STAT-3. Имеются данные о том, что сарилумаб отличается более выраженным аффинитетом к рецептору ИЛ-6, а также связывает эти рецепторы более стабильно, чем тоцилизумаб. Использование тоцилизумаба у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 в дозе 400 мг приводило к клиническому улучшению у 91 % пациентов (улучшение респираторной функции, быстрое снижение температуры тела и выздоровление), при этом большинство пациентов получало только 1 дозу этого ЛС [82]. Сарилумаб — высокоактивное ЛС. В связи с этим сарилумаб может позиционироваться как препарат первого ряда у больных с высокой воспалительной активностью, а также у пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО- α . Побочные эффекты тоцилизумаба: частые — учащение инфекций верхних дыхательных путей (включая туберкулез), ринофарингит, головная боль, артериальная гипертензия, повышение активности ферментов печени, реакции, связанные с введением. Основные: гематологические эффекты, инфекции, гепатотоксичность, перфорация слизистой ЖКТ, реакции гиперчувствительности. Профиль безопасности сарилумаба сходен с таковым для тоцилизумаба; по-видимому, имеет место несколько более высокий риск нейтропении, но меньший риск развития дислипидемии, реакций в месте введения и желудочно-кишечной перфорации, чем для тоцилизумаба. При COVID-19 эти ЛС предназначены для пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением: с острым респираторным дистресс-синдромом, тяжелым жизнеугрожающим синдромом высвобождения цитокинов

Антитела к ИЛ-1 бета

Анакинра, канакинумаб — моноклональные антитела, ингибируют рецепторы ИЛ-1 β . Применяются для лечения юношеского артрита, аутовоспалительных синдромов, подагры. При COVID-19 предназначены для пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением. Конкурендно подавляют связывание ИЛ-1 с рецептором ИЛ-1 типа I. Использование с веществами, блокирующими ФНО- α не рекомендуется из-за повышенного риска присоединения микробной инфекции. Побочные эффекты — нейтропения (особенно в сочетании с другими ЛС, которые могут вызвать нейтропению), анафилаксия, головная боль, тошнота, диарея, синусит, артралгия, симптомы гриппа и боль в животе, реакции в месте введения, повышение уровня ферментов печени. Серьезные побочные эффекты редки; они включают некоторые тяжелые инфекции, несколько

случаев гепатита, а у больных системным ювенильно-го идиопатического артрита — несколько случаев синдрома активации макрофагов. Для анакинры отмечены случаи болезненности инъекции, ведущие к прекращению лечения.

Ингибиторы киназ

Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (БТК) и киназ семейства Janus (JAK) обладают широким иммуносупрессивным действием. Текущие клинические исследования должны помочь прояснить их роль в лечении COVID-19.

Ингибиторы Janus- киназ

Ингибиторы Janus-киназ (Барицитиниб, Тофацитиниб) оказывают избирательное действие на внутриклеточную сигнальную систему JAK/STAT, которая опосредует влияние многих цитокинов, участвующих в патогенезе ревматоидного артрита. В отличие от генно-инженерных биологических препаратов, ингибиторы Janus-киназ представляют собой низкомолекулярные синтетические ЛС, предназначенные для приема внутрь, они получили название базисных противовоспалительных препаратов таргетного действия [6]. Эти ЛС оказывают избирательное действие на внутриклеточную сигнальную систему JAK/STAT, включающую в себя Janus-киназы и белок-трансдуктор и активатор транскрипции (STAT — *signal transducer and activator of transcription*). JAK — это тирозинкиназы, связанные с рецепторами цитокинов и включающие в себя JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназу (ТК). Связывание цитокина с рецепторами вызывает активацию JAK, которая фосфорилирует STAT и приводит к его димеризации. Активированный STAT димер проникает в ядро и взаимодействует со специфическими сайтами, регулирующими транскрипцию генов, что приводит к изменению функции клетки [19]. JAK передают сигналы цитокинов путем димеризации с другим JAK (например, JAK1/JAK2, JAK1/JAK3); однако неизвестно, влияет ли ингибирование конкретных JAK на эффективность отдельных препаратов.

Система JAK/STAT необходима для передачи внутриклеточных сигналов многих цитокинов, участвующих в патогенезе аутоиммунных и воспалительных заболеваний, в том числе ревматоидного артрита, системной красной волчанки, псориаза, воспалительных заболеваний кишечника и др. Избирательное действие на определенные внутриклеточные мишени сближает ингибиторы янус-киназ с генно-инженерными биологическими препаратами (антителами к цитокинам и их рецепторам). Однако, в отличие от последних, ингибиторы янус-киназ не являются белками, а представляют собой низкомолекулярные вещества, удобные для приема внутрь и не обладающие иммуногенностью, т.е. не вызывают образование нейтрализующих антител, которые могут снижать их эффективность. Первым ингибитором янус-киназ стал тофацитиниб (Яквинус), зарегистрированный в Российской Федерации

для лечения ревматоидного артрита. Тофацитиниб ингибирует JAK3, JAK1 и в меньшей степени JAK2 и обладает ограниченной аффинностью к ТУК2.

Кроме того, недавние исследования позволили предположить, что блокаторы киназ (барицитиниб) могут проявлять прямое противовирусное действие — нарушать проникновение вируса в клетку путем ингибирования AP2-ассоциированной киназы 1 (AAK1) и циклин G-ассоциированной киназы (GAK), которые, вероятно, участвуют в эндоцитозе CoV-2 [62].

Ингибиторы JAK — сильнодействующие иммунодепрессанты, применяемые для лечения ревматоидного артрита, псориазического артрита, истинной полицитемии, миелофиброза, язвенного колита и реакции “трансплантат против хозяина”. Ингибиторы JAK дозозависимо препятствуют фосфорилированию STAT [23, 56]. Снижают уровень ИЛ-6 при ревматоидном артрите [58]. Аберрантная активация STAT связана с аутоиммунными нарушениями и раком [33].

Профиль безопасности (Тофацитиниб) — серьезные побочные явления у 15,4 % больных, серьезные инфекции — у 4,5 %. Оппортунистические инфекции развились у 0,6 % больных, у половины из них — туберкулез. Регистрировали также анемию, гемоцитопению, повышение уровня липидов низкой плотности и креатинина, реактивацию опоясывающего герпеса. Не выявлено анафилактических и других немедленных реакций.

Доза и продолжительность лечения COVID-19 неизвестны — планируемое клиническое исследование COVID-19 будет оценивать тофацитиниб в дозе 10 мг два раза в день в течение 14 дней, руксолитиниб 5 – 20 мг внутрь два раза в день в течение 14 дней. При лечении COVID-19 предназначены для пациентов со средним и среднетяжелым течением в качестве дополнительной терапии.

Ингибиторы тирозинкиназы Брутона

Ингибиторы БТК (Ибрутиниб, Акалабрутиниб, Занубрутиниб) лицензированы FDA для лечения злокачественных новообразований В-клеток [80]. БТК представляет собой сигнальную молекулу активации антигенного рецептора и цитокинового рецептора В-клеток, что в конечном итоге необходимо для хемотаксиса и адгезии В-клеток.

Ибрутиниб — ингибитор БТК первого поколения для перорального применения; Акалабрутиниб, Занубрутиниб — препараты второго поколения [87]. Побочные эффекты — кровоизлияние, цитопения (нейтропения, анемия, тромбоцитопения, лимфопения), нарушения ритма сердца, инфекционные заболевания, головная боль, диарея, усталость, миалгия.

Другие моноклональные антитела или иммуномодуляторы, проходящие клинические исследования включают бевацизумаб (антитела к фактору роста эндотелия сосудов), финголимод (иммуномодулятор при рассеянном склерозе) и др.

Среди ЛС патогенетического действия, относящихся к иммуномодуляторам, находятся и препараты интерферонов (ИФ). Особенность патогенеза новой коронавирусной инфекции заключается в том, что она способна “обмануть” иммунную систему человека, что проявляется в отсутствии реакции ИФ-профиля в ответ на инфицирование, в отличие от вирусов гриппа, которые вызывают резкое увеличение уровня ИФ сразу после заражения. Итак, коронавирусы (SARS-ТОРС), обладают уникальной способностью задержки выработки ИФ. На примере ТОРС, развитие болезни можно разделить на 2 этапа: а) размножение вируса в лёгких без индукции выработки ИФ; б) отсроченная выработка ИФ, с последующим воспалительным поражением легких [51]. При этом лавинообразный воспалительный процесс в легких на поздних стадиях заболевания уже не связан с вирусом. Такое раннее “ускользание” инфекции от иммунного надзора (врожденный иммунитет) предполагает потенциальную эффективность применения препаратов ИФ не только с профилактической, но и с лечебной целью на ранних стадиях заболевания (до 7 дней от появления симптомов) и только легкой формы COVID-19. При этом следует различать пути введения ИФ (применение инъекционных/ингаляционных и инстилляционных лекарственных форм), так как это связано с принципиальными различиями профиля безопасности препаратов.

Исследования показали отсутствие пользы от инъекционных/ингаляционных форм ИФ у пациентов с тяжелой или критической формой других коронавирусных инфекций (MERS, SARS) [26]. Кроме того, инъекционные ИФ обладают значительной токсичностью. ИФ могут обладать противовирусной активностью на ранней стадии развития инфекции. В настоящее время не рекомендовано использовать ИФ для лечения пациентов с тяжелым или критическим COVID-19, за исключением клинических исследований (АИИ).

ИНТЕРФЕРОНЫ

Парентеральное применение ИФβ-1b при ТОРС может быть связано с риском развития ОРДС вследствие повышения экспрессии провоспалительных факторов. ИФ α-2b в растворе для интраназального введения обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным, противовирусным эффектами. ИФ-α и -β были изучены на nCoV, причем ИФ-β продемонстрировал активность в отношении MERS [45, 60]. В большинстве опубликованных исследований сообщалось о результатах терапии сочетания ИФ и рибавирина и/или с лопинавиром/ритонавиром.

Препараты ИФ как ЛС имеют ряд особенностей и ограничений для применения. ИФ представляют собой полипептиды, что не позволяет использовать их внутрь. Применение ИФ при ОРВИ сводится к аппликации/инстилляции препарата на слизистые оболочки,

реже ингаляции. Непосредственное воздействие на местный иммунитет оказывается наиболее полезным при начальных стадиях заболевания. Повысить уровень противовирусных ИФ в кровотоке и тканях можно с помощью низкомолекулярных соединений, известных как индукторы ИФ.

Индукторы интерферонов

Низкомолекулярный индуктор интерферонов — тилорон (амиксин) — противовирусное иммуностимулирующее средство, индуктор образования ИФ. Тилорон включен в рубрикатор противовирусных препаратов ВОЗ под индексом J05AX19. Проявляет противовирусную активность в отношении SARS-CoV-2. Американская ассоциация микробиологов опубликовала результаты исследования, в котором протестированы около 3000 одобренных FDA и новых ЛС для выявления противовирусных препаратов против SARS-CoV [46]. Для скрининговых экспериментов использовали клетки Vero, и каждое ЛС добавляли к клеткам до заражения вирусом. Через 24 ч после заражения инфицированные клетки оценивали с помощью иммуно-флуоресцентного анализа с использованием антител, специфичных к вирусному белку N SARS-CoV-2. У 24 ЛС обнаружена потенциальная противовирусная активность в отношении SARS-CoV-2 со значениями IC₅₀ от 0,1 до 10 мкМ. В этом списке оказались кроме тилорона — циклоспорин, лоперамид, мефлохин, амодиахин, процилларидин, дигитоксин, дигоксин, гексахлорофен, гидроксипрогестеронакапроат, салиномицин, убаин, цефантин, циклесонид, оксиклозанид, анидулафунгин, гильтеритиниб, бербамин, тетрандин, абемациклиб, ивакафтор, базедоксифен и эллозамид.

Основными продуцентами ИФ в ответ на введение амиксина являются клетки эпителия кишечника, гепатоциты, Т-лимфоциты, нейтрофилы и гранулоциты. После приема внутрь максимум продукции ИФ определяется в следующей последовательности: кишечник → печень → кровь (через 4 – 24 ч) [8]. Амиксин индуцирует все четыре типа интерферонов, в том числе ИФ-λ-тканеспецифичный для легких. Этот факт особенно интересен в свете данных о том, что ИФ-λ играет доминирующую роль в защите легочной ткани [4]. Еще более интересное свойство было обнаружено у тилорона в экспериментальных исследованиях *in vivo* — оказалось, что он обладает биологически значимым антифибротическим эффектом в ткани легких [52].

Следует отметить, что исследования продолжаются и до сих пор нет ни одного рекомендованного к применению иммуномодулятора (как и других лекарственных средств) для лечения новой коронавирусной инфекции [26].

Наиболее эффективной долгосрочной стратегией предотвращения будущих вспышек этого вируса будет разработка вакцины, обеспечивающей защитный иммунитет. Однако всесторонний обзор исследований

вакцин против SARS-CoV-2 выходит за рамки этого обзора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во всем мире научное сообщество спешит оценить огромное количество ЛС и их комбинаций для лечения или профилактики COVID-19, чтобы заблокировать или хотя бы замедлить текущую пандемию SARS-CoV-2. В отличие от обзоров, касающихся эффективности разных вариантов терапии новой вирусной инфекции, в нашей статье сосредоточено внимание на молекулярных механизмах действия препаратов, которые тесно связаны с жизненным циклом вируса и патогенезом заболевания. Представленные данные свидетельствуют о необходимости формирования представлений, связанных с молекулярными механизмами действия ЛС, которые могут применяться при COVID-19. Выяснение и уточнение механизмов патогенеза новой коронавирусной инфекции, стратификация и точная диагностика стадии (фазы) заболевания позволит выбрать наиболее целесообразную схему лечения с обоснованным набором ЛС для успешного лечения данного заболевания. Принципиальными особенностями противовирусной терапии остаются: 1) раннее начало этиотропной терапии; 2) одновременно использование нескольких таргетных препаратов для снижения риска индукции резистентного патогена; 3) зависимость выбора препаратов патогенетической терапии от стадии заболевания (например ГКС и антицитокиновые ЛС исключительно на фоне симптомов цитокинового шторма); 4) обязательный учет межлекарственных взаимодействий; 5) удовлетворительный профиль безопасности.

Необходимо отметить ограниченность данной публикации, связанную с большим объемом и быстрым темпом появления новых сведений о лечении COVID-19. Это означает, что результаты исследований и рекомендации меняются по мере появления новых данных. Например, уже во временных рекомендациях Минздрава России 9-го пересмотра отсутствуют лопинавир/ритонавир, краткую информацию о которых мы сочли необходимым привести.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. А. Булгакова, А. А. Поромов, А. И. Грекова, *Терапевтический архив*, **89**(1), 62 – 71 (2017); doi: 10.17116 / terarkh201789162-71
2. Временные методические рекомендации профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020); <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0%28v9%29.pdf?1603788097>
3. Р. Г. Глушков, В. А. Максимов, В. А. Мартыанов и др., *Лекарственное средство для лечения атипичной пневмонии*, Патент на изобретение RU 2 256 451 C1 (2004).
4. С. С. Григорян, Е. И. Исаева, *РМЖ “Медицинское обозрение”*, **23**(2), 93 – 99 (2015).
5. А. А. Зайцев, С. А. Чернов, В. В. Стец, М. Б. Паценко, *Consilium Medicum*, **22**, 91 – 97 (2020).
6. П. И. Новиков, С. В. Моисеев, *Клин. фармакол. тер.*, **26**(4), 26 – 32 (2017).
7. Н. Ю. Пшеничная, В. А. Булгакова, Н. И. Львов и др., *Терапевтический архив*, **91**(3), 56 – 63 (2019).
8. В. П. Федотов, А. Д. Дюдюк, В. В. Горбунцов, Л. В. Ремез, *Дерматология, косметология, сексопатология*, № 3 – 4 (2010); [http://www.provisor.com.ua/archive/2011/N12/gerpes_1211.php?art code=8078](http://www.provisor.com.ua/archive/2011/N12/gerpes_1211.php?art%20code=8078)
9. В. П. Фисенко, Н. В. Чичкова, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **83**(4), 43 – 44 (2020).
10. Р. А. Хамитов, С. Я. Логинова, В. Н. Щукина и др., *Вопросы вирусол.*, **53**(4), 9 – 13 (2008).
11. Д. А. Харкевич, *Фармакология (13 изд.)*, Москва (2021).
12. M. L. Adamsick, R. G. Gandhi, M. R. Bidell, et al., *J. Am. Soc. Nephrol.*, **31**, 1384 – 1386 (2020); doi: 10.1681/ASN.2020050589
13. M. L. Agostini, E. L. Andres, A. C. Sims, et al., *mBio*, **9**, e00221-18 (2018); doi: 10.1128/mBio.00221-18.
14. J. A. Al-Tawfiq, A. H. Al-Homoud, Z. A. Memish, *Travel Med. Infect. Dis.*, (2020); doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101615
15. S. Altunbas, J. A. Holmes, A. Altunbas, *Gastroenterol Nurs.*, **43**(1), 12 – 21 (2020); doi: 10.1097/SGA.0000000000000404
16. American Heart Association. Patientstaking angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE-i) or angiotensin receptor blocker (ARB) medications should continue therapy as prescribed [news release]. Published March 17, 2020. Accessed March 18, 2020; <https://newsroom.heart.org/news/patientstaking-ace-i-and-arbs-who-contract-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician>
17. K. Anand, J. Ziebuhr, P. Wadhvani, et al., *Science*, 300(5626), 1763 LP – 1767 (2003); doi: 10.1126/science.1085658
18. Y. M. Arabi, S. Shalhoub, Y. Mandourah, et al., *Clin. Infect. Dis.*, (2019); doi: 10.1093/cid/ciz544
19. S. Banerjee, A. Biehl, M. Gadina, et al., *Drugs*, **77**(5), 521 – 546 (2017).
20. J. Bester, C. Matshailwe, E. Pretorius, *Cytokine*, **110**, 237 – 242 (2018); doi: 10.1016/j.cyto.2018.01.007.
21. J. Blaising, S. J. Polyak, E. I. Pécheur, *Antiviral Res.*, **107**, 84 – 94 (2014); doi: 10.1016/j.antiviral.2014.04.006.
22. Y. S. Boriskin, I. A. Leneva, E. I. Pecheur, S. J. Polyak, *Cur. Med. Chem.*, **15**(10), 997 – 1005, (2008); doi: 10.2174/092986708784049658.
23. E. Bousoik, H. Montazeri Aliabadi, *Front Oncol.*, **8**, 287 (2018); <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30109213>.
24. Y. Chen, Q. Liu, D. Guo, *J. Med. Virol.*, **92**(4), 418 – 423 (2020); doi: 10.1002/jmv.25681
25. B. Coutard, C. Valle, X. de Lamballerie X, et al., *Antivir. Res.*, 176(104742), 1 – 5 (2020).
26. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health; <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. обновление 21.01.2021
27. C. A. Devaux, J. M. Rolain, P. Colson, D. Raoult, *Int. J. Antimicrob. Agents* (2020); doi: 10.1016 / j.ijantimicag.2020.105938
28. A. H. De Wilde, D. Jochmans, C. C. Posthuma, et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **58**(8), 4875 – 4884 (2014); doi:10.1128/AAC.03011-14
29. L. Dong, S. Hu, J. Gao, *Drug Discov. Ther.*, **14**(1), 58 – 60 (2020); doi: 10.5582/ddt.2020.01012
30. J. T. England, A. Abdulla, C. M. Biggs, et al., *Blood Rev.*, **15**, 100707 (2020); doi: 10.1016/j.blre.2020.100707.
31. European Society for Cardiology. Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin

- Receptor Blockers. Published March 13, 2020. Accessed March 18, 2020; [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
32. K. E. Follis, J. York, J. H. Nunberg, *Virology*, **350**(2), 358 – 369 (2006).
 33. G. E. Fragoulis, I. B. McInnes, S. Siebert, *Rheumatology (Oxford)*, **58** (Suppl 1), i43 – i54 (2019); <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30806709>.
 34. Y. Furuta, T. Komeno, T. Nakamura, *Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci.*, **93**(7), 449 – 463 (2019); doi: 10.2183/pjab.93.027
 35. Y. Gao, L. Yan, Y. Huang, F. et al., *Science*, **368**, 779 – 782 (2020); doi: 10.1126/science.abb7498.
 36. J. Gao, Z. Tian, X. Yang, *Biosci. Trends.*, **14**(1), 72 – 73 (2020); doi: 10.5582/bst.2020.01047
 37. Y. Ge, T. Tian, S. Huang, *bioRxiv preprint*; doi: 10.1101/2020.03.11.986836, this version posted March 12, 2020.
 38. C. J. Gordon, E. P. Tchesnokov, E. Woolner, et al., *J. Biol. Chem.*, **295**, 6785 – 6797 (2020); doi: 10.1074/jbc.RA120.013679.
 39. D. Gurwitz, *Drug Dev. Res.*, Published online March 4, 2020; doi: 10.1002/ddr.21656
 40. M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Pöhlmann, *Mol. Cel.*, **78**(4), 779 – 784.e5 (2020).
 41. M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder, et al., *Cell*, Published online March 4, 2020; doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
 42. M. Hoffmann, S. Schroeder, H. Kleine-Weber, et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **64**, e00754 – 20 (2020); doi: 10.1128/AAC.00754-20
 43. Y. F. Huang, C. Bai, F. He, et al., *Pharmacol. Res.*, **158**, 104939 (2020); doi: 10.1016/j.phrs.2020.104939
 44. IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Published by IDSA on 4/11/2020. Last update, 2/22/2021 *BMJ* 2020, 370, m3379; doi: 10.1136/bmj.m3379
 45. Interferon alfa-2b (INTRON A) [package insert]. Food and Drug Administration. 2018; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103132Orig1s5199lbl.pdf. Accessed April 8, 2020.
 46. S. Jeon, M. Ko, J. Lee, et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **64**, e00819-20 (2020); doi: 10.1128/AAC.00819-20
 47. X. Ji, Y. Zhao, M. Zhang, et al., *J. Pharm. of PLA (in Chinese)*, **20**(04), 274 – 276 (2004).
 48. R. U. Kadam, I. A. Wilson, *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, **114**(2), 206 – 214 (2017); doi: 10.1073/pnas.1617020114
 49. A. C. Kalil, *JAMA*, (2020); doi:10.1001/jama.2020.4742
 50. H. S. Kim, K. E. Lee, J. H. Oh, et al., *Kidney Res. Clin. Pract.*, **35**, 187 – 189 (2016); doi: 10.1016/j.krep.2015.10.003.
 51. E. Kindler, V. Thiel, *Cell Host & Microbe*, a2016 (2016); doi: 10.1016/j.chom.2016.01.012
 52. O. Lepparanta, J. M. Tikkanen, M. Maxim, et al., *American J. Respirat. Cell and Molecular Biol.*, **48**(4), (2012); doi: 10.1165/rcmb.2012-0201OC
 53. L. Lisi, P. M. Lacial, M. L. Barbaccia, *Biochem. Pharmacol.*, (2020); doi: 10.1016/j.bcp.2020.114169
 54. J. Liu, R. Cao, M. Xu, et al., *Cell Discov.*, **6**(1), 1 – 4 (2020).
 55. S. Matsuyama, N. Nagata, K. Shirato, et al., *J. Virol.*, **84**(24), 12658 – 12664 (2010).
 56. I. B. McInnes, N. L. Byers, R. E. Higgs, et al., *Arthritis Res. Ther.*, **21**(1), 183 (2019); <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31375130>.
 57. P. Mehta, D. F. McAuley, M. Brown, et al., *Lancet*, **395**(10229), 1033 – 1034 (2020); doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
 58. K. Migita, Y. Izumi, Y. Jiuchi, et al., *Clin. Exp. Immunol.*, **175**(2), 208 – 214 (2014); <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24665995>.
 59. T. H. Mogensen, *Clin. Microbiol. Rev.*, **22**, 240 – 273 (2009); doi: 10.1128/CMR.00046-08.
 60. M. E. Morra, L. VanThanh, M. G. Kamel, et al., *Rev. Med. Virol.*, **28**(3), e1977 (2018); doi: 10.1002/rmv.1977
 61. E. I. Pécheur, V. Borisevich, P. Halfmann, et al., *J. Virol.*, **90**, 3086 – 3092 (2016); doi: 10.1128/JVI.02077-15
 62. P. Richardson, I. Griffin, C. Tucker, et al., *Lancet*, **395**, e30-e31 (2020); doi: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4
 63. S. Romagnoli, A. Peris, A. R. De Gaudio, and P. Geppetti, *Physiol. Rev.*, **100**, 1455 – 1466 (2020); doi: 10.1152/physrev.00020.2020
 64. J. M. Sanders, M. L. Monogue, T. Z. Jodlowski, J. B. Cutrell, *A Review JAMA*, **323**(18), 1824 – 1836 (2020); doi: 10.1001/jama.2020.6019
 65. W. G. Santos, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **129**, 110493 (2020); doi: 10.1016/j.biopha.2020.110493
 66. C. Servidio, F. Stellacci, *Pharmacol. Res. Perspect.*, **9**, e00691 (2021); doi: 10.1002/prp2.691
 67. T. P. Sheahan, A. C. Sims, S. R. Leist, et al., *Nat. Commun.*, **11**(1), 1 – 14 (2020).
 68. H. Sivaraman, E. Sh. Yin, Y. K. Choong, *Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **61** (2021); doi: 10.1146/annurev-pharmtox-061220-093932
 69. J. Song, L. Zhang, Y. Xu, et al., *Biochem. Pharmacol.*, **183**, 114302 (2021); doi: 10.1016/j.bcp.2020.114302.
 70. S. Srinivasan, H. Cui, Z. Gao, et al., *Viruses*, **12**(4), 360 (2020).
 71. L. J. Stockman, R. Bellamy, P. Garner, *PLoS Med.*, **3**(9), e343 (2006); doi: 10.1371/journal.pmed.0030343
 72. J. D. Strobe, W. D. Figg, *J. Clin. Pharmacol.*, **60**, 801 – 807 (2020); doi: 10.1002/jcph.1641
 73. Hx. Su, S. Yao, Wf. Zhao, et al., *Acta. Pharmacol. Sin.*, **41**, 1167 – 1177 (2020); doi: 10.1038/s41401-020-0483-6
 74. E. P. Tchesnokov, J. Y. Feng, D. P. Porter, M. Götte, *Viruses*, **11**, 326 (2019); doi: 10.3390/v11040326
 75. N. Vankadari, *Intern. J. Antimicrob. Agents*, **56**(2), 105998 (2020); doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105998
 76. J. Villalahn, *J. Phys. Chem. B*, **114**(25), 8544 – 8554 (2010); doi: 10.1021/jp102619w.
 77. H. Wang, P. Yang, K. Liu, et al., *Cell Res.*, **18**(2), 290 – 301 (2008).
 78. M. Wang, R. Cao, L. Zhang, et al., *Cell Res.*, **30**(3), 269 – 271 (2020); doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
 79. X. Wang, R. Cao, H. Zhang, et al., *Cell Discov.*, **6**(1), 1 – 5 (2020).
 80. Y. Wang, L. L. Zhang, R. E. Champlin, M. L. Wang, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **97**(5), 455 – 468 (2015); <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25669675>.
 81. B. N. Williamson, F. Feldmann, B. Schwarz, K. et al., *Nature*, (2020); doi: 10.1038/s41586-020-2423-5.
 82. X. Xu, M. Han, T. Li, et al., China Xiv. Preprint posted, March 5, 2020; doi: 10.12074/202003.00026
 83. M. Yamamoto, S. Matsuyama, X. Li, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **60**, 6532 – 6539 (2016); doi: 10.1128/AAC.01043-16
 84. M. Yamaya, H. Nishimura, X. Deng, *Respir. Investig.*, **58**, 155 – 168 (2020).
 85. X. Yao, F. Ye, M. Zhang, et al., *Clin. Infect. Dis.*, Published online March 9, 2020; doi: 10.1093/cid/ciaa237
 86. T. T. Yao, J. D. Qian, W. Y. Zhu, *J. Med. Virol.*, (2020); doi: 10.1002/jmv.25729
 87. W. Zhang, Y. Zhao, F. Zhang, et al., *Clin. Immunol.*, **214**, 108393 (2020); <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32222466>.
 88. F. Zhou, T. Yu, R. Du, et al., *Lancet*, **395**(10229), 1054 – 1062 (2020); doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3

PANDEMIC COVID-19: FEATURES OF THE MECHANISM OF DRUG ACTION

**E. N. Kareva^{1,2}, V. A. Bulgakova^{2,3}, S. Yu. Serebrova^{1,4}, N. Yu. Pshenichnaya⁵,
O. M. Oleinikova², A. A. Poromov⁶, E. V. Volchkova¹, and V. P. Fisenko¹**

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119991 Russia

² N. I. Pirogov Medical Research University, ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997 Russia

³ Central Clinical Hospital, Russian Academy of Sciences, ul. Fotievoi 10/1, Moscow, 119333 Russia

⁴ Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products, Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky bul. 8/2, Moscow, 127051 Russia

⁵ Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance and Infectious Diseases, Ministry of Health of the Russian Federation, ul. Novogireevskaya 3a, Moscow, 111123 Russia

⁶ N. I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Malyy Kazennyi pereulok 5a, Moscow, 105064 Russia

Main drugs used to treat COVID-19 and its complications are reviewed. Brief information about the molecular mechanisms of action of etiotropic, pathogenetic and symptomatic palliative drugs is given. A comparative analysis of data available on the efficacy and safety of drugs and the risks of drug interactions is carried out. There are currently no proven effective treatments for COVID-19. Rapidly expanding knowledge about the nature of SARS-CoV-2 is creating conditions for increase in the number of potential drug targets for the treatment of COVID-19.

Keywords: COVID-19; drugs; etiotropic drugs; molecular mechanisms of action.