

Умифеновир и коронавирусные инфекции: обзор результатов исследований и опыта применения в клинической практике

И.А. Ленева¹, Н.Ю. Пшеничная², В.А. Булгакова³⁻⁵

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Аннотация

Коронавирусы – инфекционные агенты, вызывающие острые респираторные заболевания различной степени тяжести. Вопрос противовирусной терапии, в том числе при COVID-19, остается открытым, доказательную базу нельзя считать достаточной, а выбор препаратов для лечения основывается на опыте их применения, данных исследований. Цель – систематизация, анализ и обобщение доклинических данных, данных результатов клинических исследований и опыта клинического применения умифеновира. Проведен поиск за период с 2004 г. в базах данных Scopus, Web of Science (WoS), РИНЦ, включая результаты 2020 г. в medRxiv. Проведен метаанализ результатов клинических исследований. Умифеновир – противовирусный препарат, ингибирующий процесс слияния вирусов с клеткой. В отношении SARS-CoV-2 механизм действия связан с блокированием этапа фузии, на уровне взаимодействия поверхностного S-белка и рецептора ACE2 на поверхности клеток. Доклинические исследования показывают активность умифеновира в отношении ряда коронавирусов, включая SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2. Умифеновир в комбинациях с другими противовирусными препаратами, симптоматической или традиционной медициной применялся в Китае для лечения пациентов с COVID-19, приводил к снижению смертности, скорости элиминации вируса, частоты развития более тяжелого течения и осложнений при среднем и легком течении. В сравнительных клинических исследованиях умифеновир показывал схожую эффективность с другими противовирусными препаратами, но отличался меньшей частотой развития нежелательных явлений. Терапия, включающая умифеновир, приводила к увеличению доли пациентов с отрицательными результатами ПЦР-тестов на 7–14-е сутки (I2=69,8%, относительный риск 0,48, 95% доверительный интервал 0,19–0,76; $p=0,001$). Результаты обзора показывают, что при легких и средних формах COVID-19 противовирусная, особенно ранняя, терапия может быть эффективна, но тяжелые формы COVID-19, которые характеризуются иммунопатологией легких, требуют иных подходов к лечению. Результаты первых клинических исследований остаются неоднозначными, требуются дальнейшие исследования для разработки противовирусных препаратов.

Ключевые слова: коронавирусы, SARS-CoV-2, COVID-19, умифеновир, противовирусная терапия, обзор.

Для цитирования: Ленева И.А., Пшеничная Н.Ю., Булгакова В.А. Умифеновир и коронавирусные инфекции: обзор результатов исследований и опыта применения в клинической практике. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (11). DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000713

Umifenovir and coronavirus infections: a review of research results and clinical practice

I.A. Leneva¹, N.Y. Pshenichnaya², V.A. Bulgakova³⁻⁵

¹Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia;

²National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia;

³National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁵Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia.

Coronaviruses are known to cause acute respiratory infections. Antiviral therapy, including for COVID-19, is based on clinical practice, experimental data and trial results. The purpose of this review is to provide and systematize actual preclinical data, clinical trials results and clinical practice for antiviral agent umifenovir (Arbidol). Databases Scopus, Web of Science, RSCI and medRxiv were used for publication searching from 2004. A meta-analysis of clinical trials results was performed. Umifenovir is antiviral agent, it belongs to fusion inhibitors, interacts with SARS-CoV-2 spike protein. Umifenovir impede the trimerization of spike glycoprotein and inhibit host cell adhesion, at the level of the coronavirus S-protein of interaction with ACE2 receptor. Preclinical studies in vitro and on animals show umifenovir activity against a number of coronaviruses, including SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, and others. Umifenovir, in combination with other antiviral drugs, symptomatic or traditional medicine, was used in China to treat patients with COVID-19, resulting in reduced mortality, virus elimination, the frequency of more severe course and complications in middle severity. However, antiviral therapy for the treatment of severe patients, with ARDS, did not lead to improved outcomes. In comparative clinical studies, umifenovir showed similar effectiveness with other antiviral drugs, and lower frequency of adverse reactions. Therapy with umifenovir, led to an increase percentage of patients with negative results of PCR tests on days 7–14 (I2=69.8%, RR 0.48, 95% CI 0.19–0.76; $p=0.001$). The efficacy and safety of antivirals against SARS-CoV-2 still requires clinical investigation. Moderate forms of COVID-19 could be effectively treated by antivirals, but severe forms of COVID-19, characterized by pulmonary immunopathology, require different approaches to treatment.

Keywords: coronaviruses, SARS-CoV-2, COVID-19, umifenovir, antiviral therapy, review.

For citation: Leneva I.A., Pshenichnaya N.Y., Bulgakova V.A. Umifenovir and coronavirus infections: a review of research results and clinical practice. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (11). DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000713

ДИ – доверительный интервал
 ПЦР – полимеразная цепная реакция
 ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
 ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
 ТОРС – тяжелый острый респираторный синдром
 COVID-19 – COrona VIRus Disease 2019
 Е – белок ионного канала

НА – белок вируса гриппа гемагглютинина
 MERS (Middle East respiratory syndrome) – «ближневосточный респираторный синдром»
 SARS (severe acute respiratory syndrome) – тяжелый острый респираторный синдром
 S2 – домен тримеризации S-гликопротеина SARS-CoV-2

Введение

Коронавирусы (*Coronaviridae*) – это большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать людей и некоторых животных. У человека коронавирусы могут вызвать острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) различной степени тяжести – от легких форм до тяжелого острого респираторного синдрома – ТОРС (англ. severe acute respiratory syndrome – SARS) и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

Ранее коронавирусы рассматривались в качестве агентов, вызывающих у человека заболевания верхних дыхательных путей с легким течением. Однако в конце 2002 г. в Китае впервые выявлены случаи заражения людей новым типом коронавируса SARS-CoV – возбудитель, который вызывал ТОРС («атипичная пневмония») у людей. Всего за период эпидемии в 37 странах по миру зарегистрировано более 8 тыс. случаев, из них 774 – со смертельным исходом.

В 2012 г. зарегистрировано заболевание, вызванное новым представителем коронавирусов – MERS-CoV, протекающее в виде тяжелых форм ОРВИ у людей и получившее название «ближневосточный респираторный синдром» (англ. Middle East respiratory syndrome – MERS). Данный вирус попал в человеческую популяцию через близкие контакты с верблюдами. С 2012 г. в 27 странах зарегистрировано 2494 случая коронавирусной инфекции, вызванной вирусом MERS-CoV, из которых 858 закончились летальным исходом. Более чем 85% всех случаев MERS-CoV зарегистрировано в Королевстве Саудовской Аравии. Спектр проявления заболевания варьировал от асимптоматического течения болезни до тяжелого, характеризовался поражениями респираторной системы и других органов, приводящими к смерти пациентов [1].

В декабре 2019 г. в самом густонаселенном городе центрального Китая зарегистрирована вспышка пневмонии. Причиной заболевания стал ранее неизвестный вид коронавируса, выделенный штамм назван 2019-nCoV. Молекулярные исследования вируса, проведенные в Центральном клиническом госпитале Шэньчжэня, куда 4 января 2020 г. попала семья из 6 пациентов (возраст от 10 до 65 лет), вернувшаяся из города Ухань [2], показали, что 5 членов семьи заразились коронавирусом во время поездки, а 1 человек – через несколько дней после контакта с другими членами семьи. Центр по контролю и профилактике заболеваемости КНР (CDC) в январе расшифровал и опубликовал полный геном выделенного вируса

на портале GenBank, а филогенетический анализ показал, что это новый коронавирус, по генетическим данным наиболее близкий к коронавирусам, связанным с ТОРС (SARS), и тесно связанный с геномом SARS-подобного коронавируса летучих мышей, при этом геномная организация типична для линии β-коронавирусов. Международным комитетом по таксономии вирусов новому коронавирусу присвоено официальное таксономическое наименование – SARS-CoV-2, а заболеванию – COVID-19 (от англ. COrona VIRus Disease 2019). В течение короткого времени вирус из Китая распространился по странам и континентам, в начале марта Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии COVID-19. К последней декаде апреля 2020 г. в мире зарегистрировано более 2,5 млн случаев заболевания, из которых более 177 тыс. закончились смертельными исходами.

Для коронавирусов, вызвавших SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2, помимо филогенетического родства существует ряд общих признаков, таких как единый механизм передачи, высокий уровень патогенности (отнесены ко II группе патогенности), сходная клиническая картина, единые подходы к профилактике и терапии.

Тяжелое течение SARS-ассоциированных вирусов связывают с особенностями патогенеза. Летальные случаи характеризуются развитием острого респираторного заболевания, воспалительными реакциями и поражением легких. В экспериментах на мышах показано, что репликация вируса сопровождается задержкой передачи сигналов интерферонов 1-го типа (рис. 1, см. на цветной вклейке), которые, в свою очередь, обуславливают иммунный ответ. Такая замедленная реакция сопровождается повышением уровня цитокинов и хемокинов в легких, сосудистыми нарушениями и замедлением специфического Т-клеточного иммунного ответа, что в итоге на фоне «цитокинового шторма» приводит к летальным исходам [3]. В этом же исследовании показано быстрое накопление вируса в легких, он обнаруживается уже в течение 16 ч после инфицирования, достигая максимума к 48 ч. Аналогичные исследования на мышах показывают выделение вируса через сутки после заражения и сохранение титра вируса в легких в течение 5 дней [4]. В исследованиях на хорьках вирус SARS-CoV-2 выделялся уже через 2 дня после заражения и сохранялся до 8 дней [5]. У людей вирус может обнаруживаться до или с момента появления первых симптомов и сохраняться до 4–8 дней, при этом продолжительность симптомов при среднетяжелом течении составляет 6–11 дней [6], при тяжелом течении симптомы могут сохраняться до 30 дней, вплоть до летальных исходов, а вирус – обнаруживаться даже через 20 дней и позже [7]. Такие особенности патогенеза обуславливают важность раннего использования именно противовирусных препаратов, а противовоспалительную терапию, направленную на снижение иммунопатологических процессов, – на поздних стадиях лечения развития COVID-19.

Сведения об авторах:

Пшеничная Наталья Юрьевна – д.м.н., проф., зав. отд. международного сотрудничества, врач-инфекционист группы по оценке качества оказания медицинской помощи при инфекционных болезнях ФГБУ НИИЦ ФПИ. ORCID: 0000-0003-2570-711X

Булгакова Виля Ахтямовна – д.м.н., гл. науч. сотр. отд. прогнозирования и планирования научных исследований ФГАУ «НИИЦ здоровья детей»; проф. каф. педиатрии и детской ревматологии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; проф. каф. факультетской педиатрии педиатрического фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0003-4861-0919

Контактная информация:

Ленева Ирина Анатольевна – д.б.н., зав. лаб. экспериментальной вирусологии ФГБНУ «НИИВС им. И.И. Мечникова». Тел.: +7(495)917-49-00; e-mail: wnyfd385@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7755-2714

Вопрос о медикаментозной терапии высокопатогенных коронавирусных инфекций, в частности вызванных SARS-CoV-2, остается открытым. Заболевание является вновь возникшим, в связи с чем отсутствуют стандарты его лечения. Создание новых специфических препаратов для лечения конкретно новой инфекции является длительным процессом, занимающим при наилучшем стечении обстоятельств несколько лет. С целью сдерживания распространения вируса и создания резерва необходимых лекарственных средств все медицинское сообщество фокусируется на использовании уже существующих зарегистрированных противовирусных препаратов широкого спектра действия. Для этого актуализируются и обсуждаются предыдущий опыт лечения инфекции, вызванной SARS-CoV как наиболее близкого по структуре вируса [8], экспериментальные данные активности существующих противовирусных препаратов *in vitro* против SARS-CoV-2 и опыт лечения ими в странах, которые первыми столкнулись с эпидемией. В настоящее время широко изучаются в клинических исследованиях противовирусные препараты: гидроксихлорин в различных дозировках (в том числе и для профилактического приема), ремдесивир, фавипиравир, транексамовая кислота, комбинации лопинавира и ритонавира, умифеновир [9, 10]. Пока для каждого из этих препаратов доклинические исследования ограничены, нет достаточной доказательной базы и опыта применения, требуются систематические обзоры и метаанализы для обоснования их применения.

Один из таких препаратов умифеновир – российский противовирусный препарат, обладающий широким спектром активности в отношении вирусов гриппа А и В, возбудителей ряда ОРВИ и других вирусных инфекций, включая геморрагические лихорадки, гепатит В и С, Эбола, Зика [13]. Препарат также зарегистрирован в КНР и используется для лечения и профилактики ОРВИ.

Цель публикации – систематизация, анализ и обобщение доклинических данных, данных результатов клинических исследований и опыта клинического применения умифеновира как одного из потенциальных противовирусных препаратов, активных в отношении коронавирусных инфекций.

Стратегия поиска и метаанализ

Проведен поиск научных публикаций за период с 2004 г., размещенных в реферативных базах данных Scopus, Web of Science (WoS), РИНЦ, включая результаты, опубликованные в 2020-е годы в базе данных публикаций medRxiv. Для обобщения результатов клинических и ретроспективных исследований проведен метаанализ критериев эффективности, при всех сравнениях использовали модель случайных эффектов. Гетерогенность результатов исследований вычисляли с помощью теста χ^2 и соответствующего значения I^2 . Значимой считалась гетерогенность в случае, если величина I^2 превышала 50%. Все результаты представлены с 95% доверительным интервалом (ДИ), величину p вычисляли в двустороннем тесте. Анализ выполнен с использованием пакета R-Studio.

Возможный механизм действия

Умифеновир относится к противовирусным препаратам, ингибирующим процесс слияния вирусов с клеткой. Так для поверхностного белка вируса гриппа гемагглютинина (НА) показано, что он связывается с верхней частью этой молекулы на расстоянии приблизительно 16 Å от «пептида слияния», причем с одним тримером НА связываются три молекулы умифеновира. Тем самым описан сайт связывания, в

который входят аминокислотные остатки из спирали С субъединицы HA2 вирусов гриппа [14].

В отношении коронавируса SARS-CoV-2 механизм действия умифеновира также может быть связан с блокированием этапа фузии, на уровне взаимодействия поверхностного S-белка коронавируса и рецептора ACE2 на поверхности клеток человека [15]. Данное предположение подтверждается результатами молекулярного моделирования молекулы умифеновира с возможными лекарственными мишенями на поверхности коронавируса SARS-CoV-2, которое показало, что он может взаимодействовать с белками вируса: неструктурными белками Nsp7_Nsp8, Nsp14, Nsp15, белком ионного канала (Е) и поверхностным S-белком, сила связывания составляет -136,087, -118,253, -118,253, -117,879 и -145,125 у.е. соответственно (близкие значения у дарунавира и хлорохина) [16, 17].

Более подробные данные молекулярного моделирования показали, что умифеновир взаимодействует с S-белком коронавируса SARS-CoV-2, как с НА вируса гриппа, что связано со сходством области домена тримеризации S-гликопротеина SARS-CoV-2 (S2) и вируса гриппа. НА вируса гриппа H3N2 и S2 SARS-CoV-2 взаимодействуют с умифеновиром за счет сил Ван-дер-Ваальса либо с помощью водородных связей через аналогичные аминокислотные остатки (Arg, Lys, Leu и Glu) [18].

Экспериментальное изучение умифеновира в отношении коронавирусных инфекций

Российские исследования противовирусного действия препарата в отношении SARS-CoV проведены в Вирусологическом центре НИИ микробиологии Минобороны России. Показано, что *in vitro* в культуре клеток СМК-АН-1 умифеновир в концентрациях 50 и 100 мкг/мл эффективно подавляет репродукцию вируса SARS-CoV. Внесение умифеновира и рибавирина через 2 ч после инфицирования клеток в среду культивирования приводило к уменьшению накопления вируса на 2,5 и 2,6 lg TCID₅₀ соответственно. При внесении препарата в момент инфицирования или после процент ингибирования составлял 98,9 и 99,9% соответственно в сравнении с контролем [19]. Изучение течения инфекции у сирийских хомячков показало, что вирус вызывает морфологические изменения в легких инфицированных животных по сравнению с интактными. В этой экспериментальной модели SARS-инфекции пероральное введение умифеновира по лечебно-профилактической схеме достоверно снижало репродукцию вируса в легких животных [20].

Исследования активности умифеновира *in vitro* в отношении коронавируса MERS-CoV показали способность умифеновира ингибировать репликацию MERS-CoV *in vitro*. В культуре MDCK и клеток африканских зеленых мартышек Vero терапевтический индекс составил 4,78 и 3,77 соответственно. При моделировании схемы, включающей профилактическое использование и лечение, показано, что репликация вируса MERS-CoV при добавлении 45,12 мкМ умифеновира полностью ингибировалась [21].

Исследования противовирусной активности *in vitro* в отношении нового коронавируса SARS-CoV-2 показали, что по сравнению с контрольной группой умифеновир может ингибировать репликацию до 60 раз в концентрации 10–30 мкМ и значительно снижать патологическое воздействие вируса на клетки [16]. На клетках VeroE6 показано, что умифеновир ингибирует репликацию SARS-CoV-2 на 21,73% при 3 мкМ и на 98,93% – при 30 мкМ. В том же исследовании осельта-

мивир, занамивир (противогриппозные препараты) и барицитиниб (ингибитор JAK1/2) не показали ингибирующей активности в отношении SARS-CoV-2 в концентрациях 3 или 3,2 мкМ [22].

Умифеновир активен и в отношении других представителей коронавирусов, например птичьего вируса инфекционного бронхита (IBV). В работе [23] на клеточной культуре СЕК показано, что ИК50 (ингибирующая концентрация 50) и терапевтический индекс умифеновира в отношении данного вируса составляют 1,8 мкМ и 8,5 соответственно.

Опыт применения и клинические рекомендации

Умифеновир в комбинации с другими противовирусными препаратами, симптоматической или традиционной медициной применялся в Китае для лечения пациентов с COVID-19, достигая 25% от назначаемой терапии [10, 24, 25], с самого начала эпидемии, в том числе у детей [26]. Ретроспективный анализ этих данных представлен в ряде публикаций. Начало эпидемии характеризовалось высокой смертностью и поиском противовирусных средств. При этом опубликованные результаты позволяют связать эффективность противовирусной терапии, в том числе и умифеновира, с тяжестью течения заболевания и сроком начала терапии. Данные, представленные ниже, показывают, что при легких и средних формах COVID-19 противовирусная, особенно ранняя, терапия более эффективна, но при тяжелых формах COVID-19 становится ниже и значительно повышается летальность.

Наблюдение за 67 пациентами со средним и легким течением COVID-19 в госпитале города Ухань показало, что включение в схемы лечения умифеновира улучшало исходы заболевания. В течение 9 дней умифеновир (800 мг/сут) приводил к более низким показателям смертности (0% [0/36] против 16% [5/31]) и более высоким показателям выписки по сравнению с показателями у пациентов, которые не получали этот препарат [27]. Когортный анализ выживаемости 504 госпитализированных пациентов, проходивших лечение в городе Ухань, показал, что смертность составляла 15,67% [28]. Применение противовирусных препаратов умифеновира и осельтамивира в составе комплексной терапии связано с уменьшением смертности. Отношение шансов составляет 0,183 (95% ДИ 0,075–0,446; $p < 0,001$) для умифеновира и 0,220 (95% ДИ 0,069–0,707; $p = 0,011$) – для осельтамивира. По сравнению с пациентами, которые не принимали ни умифеновир, ни осельтамивир, значение отношения шансов составило 0,253 (95% ДИ 0,064–1,001; $p = 0,050$). Таким образом, добавление в схемы лечения умифеновира может быть связано со снижением смертности среди госпитализированных пациентов с COVID-19. При этом данный анализ не показал преимуществ лечения лопинавиром + ритонавиром.

Совершенно противоположная ситуация по выживаемости наблюдалась при тяжелом течении COVID-19 на фоне развития пневмонии и респираторной недостаточности. Среди погибших в Ухане средний возраст – старше 71 года, а гибель наступала в связи с острой респираторной недостаточностью, острым повреждением сердца и почек [29]. При этом развитие острой респираторной недостаточности значительно снижает эффективность противовирусной терапии и вероятность благоприятных исходов. Проведен анализ данных 109 пациентов в Ухане, проходивших лечение со 2 января по 1 февраля 2020 г., ОРДС развился у 53 (48,6%). Включение противовирусной терапии в лечение таких паци-

ентов не приводило к улучшению исходов. Так среди пациентов, в лечение которых включали рибавирин, погибли 43 из 46, осельтамивир – 8 из 16, умифеновир – 6 из 6 в течение 30 дней госпитализации [30]. Стоит отметить, что данные о начале противовирусной терапии практически не представлены.

На ранних стадиях развития эпидемии COVID-19 противовирусная ВИЧ-комбинация лопинавир + ритонавир рассматривалась как перспективное средство терапии. Ретроспективный сравнительный анализ опыта применения умифеновира в сравнении с комбинацией лопинавир + ритонавир у пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 в легкой форме проведен в двух клинических больницах Китая в Чанчжоу и Уху [31]. В анализ включены 50 пациентов, которых разделили на две группы: лопинавир + ритонавир (34 случая) и умифеновир в виде монотерапии (16 случаев). Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) оценивали титр вируса на протяжении антивирусной терапии. Ни у одного из пациентов не развивались тяжелая пневмония или дистресс-синдром. Различий по длительности лихорадки между двумя группами не было ($p = 0,61$). После приема препаратов в течение 7 дней титр вируса не обнаруживался у 1/2 пациентов, принимавших умифеновир, и у 23,5% пациентов, получавших лопинавир + ритонавир. На 14-й день терапии вирусная нагрузка в группе умифеновира не обнаружена ни у одного пациента, по сравнению с 15 (44,1%) пациентами, получавшими лопинавир/ритонавир ($p < 0,01$), что свидетельствует в пользу монотерапии умифеновиром в сравнении с комбинацией препаратов. При этом применение комбинации лопинавир + ритонавир + умифеновир в сравнении только с лопинавир + ритонавир приводит к более благоприятным исходам в 1-й группе. Так при сравнении двух групп из 16 и 17 пациентов соответственно элиминация вируса через 7 дней наступала у 75% пациентов в 1-й группе (тройная комбинация) и 35% – во 2-й ($p < 0,05$), через 14 дней – 94 и 52% соответственно ($p < 0,05$) [32].

Аналогичные клинические данные 134 пациентов, проходивших лечение в Шанхайском общественном медицинском центре в период с 20 января по 6 февраля 2020 г., представлены в работе исследователей [33]. Все пациенты получали интраназально интерферон $\alpha 2b$ и поддерживающее симптоматическое лечение, 52 пациента – пероральное лечение лопинавир + ритонавир, 34 пациента – умифеновир, остальные 48 пациентов не принимали никаких противовирусных препаратов. Среднее время нормализации температуры, время до отрицательного ПЦР-теста и частота осложнений существенно не отличались во всех трех группах. Комбинация интерферон $\alpha 2b$ и умифеновира также приводила к сокращению срока выделения вируса в носоглоточных смывах по сравнению с монотерапией данными препаратами [34].

На основании клинических и доклинических данных 18 февраля 2020 г. Государственным комитетом Китайской Народной Республики по делам здравоохранения утверждена новая (шестая и последующие) редакция Программы диагностики и лечения пневмонии, вызываемой коронавирусом нового типа 2019-nCoV (SARS-CoV-2). Данный документ содержит, в частности, рекомендации по лечению коронавируса нового типа с использованием лекарственного препарата умифеновир.

Опыт применения в Китае умифеновира упоминается в российских рекомендациях. Согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [версия 6 от

Обобщенный обзор опубликованных результатов клинических исследований

Дизайн исследования (источник)	Группы сравнения и терапия	Основные конечные точки	Краткие результаты
Многоцентровое проспективное клиническое исследование [37]	Лопинавир/ритонавир, умифеновир и рекомбинантный интерферон $\alpha 2b$ (в виде двойной и тройной комбинации), $n=237$	Время до отрицательного ПЦР-анализа	Раннее начало противовирусной терапии и тройная комбинация улучшают исходы заболевания
Проспективное рандомизированное многоцентровое открытое сравнительное клиническое исследование [36]	Умифеновир (600 мг/сут) Фавипиравир (1600 мг дважды в 1-й день, затем по 600 мг по 2 раза день) в течение 10 дней, $n=240$	Доля пациентов с клиническим выздоровлением на 7-е сутки после начала терапии	Скорость клинического выздоровления на 7-е сутки не различалась (51% – умифеновир, 61% – фавипиравир, $p=0,1396$)
Рандомизированное контролируемое исследование [35]	Лопинавир/ритонавир, умифеновир, без противовирусной терапии, $n=86$	Время до отрицательного ПЦР-анализа	Различий между группами не наблюдалось

28.04.2020] умифеновир разрешен к применению у пациентов с COVID-19, может применяться при симптомах ОРВИ до установления диагноза COVID-19.

Клинические исследования

Опыт использования умифеновира для лечения инфекции COVID-19 в Китае с самого начала эпидемии стал основанием для инициирования официальных клинических испытаний умифеновира. По данным международного реестра клинических исследований (clinicaltrials.gov), к настоящему времени иницировано более 10 исследований эффективности и безопасности умифеновира при COVID-19 в Китае, результаты некоторых опубликованы. Обобщенный обзор опубликованных результатов клинических исследований представлен в таблице.

Исследования, включающие сравнение групп с противовирусной терапией и без нее, ограничены, в том числе по этическим причинам. В работе [35] представлены результаты сравнительного исследования в трех группах (NCT04252885): группа А – 34 пациента, которые получали лопинавир (200 мг) + ритонавир (50 мг) перорально 2 раза в день в течение 7–14 дней; группа В – 35 пациентов, получавших умифеновир перорально 200 мг 3 раза в день; группа С – 17 пациентов без противовирусной терапии. По первичной конечной точке исследования – среднее время до наступления отрицательного анализа ПЦР, различий между группами не наблюдалось. Нет различий между группами во вторичных конечных точках, таких как лихорадка, продолжительность кашля и результаты компьютерной томографии грудной клетки. По окончании наблюдения, на 7-й день, 8 (23,5%) пациентов в группе лопинавир + ритонавир, 3 (8,6%) в группе умифеновира и 2 (11,8%) в контрольной группе показали ухудшение клинического статуса от среднего тяжелого до критического ($p=0,206$).

Противовирусная терапия при среднем течении COVID-19 позволяет сократить продолжительность болезни до 7–9 дней. Сравнение эффективности и безопасности терапии умифеновиром и фавипиравиром проведено у 240 пациентов с COVID-19 (ChiCTR2000030254). Пациенты рандомизировались в две группы. Первая группа получала стандартную поддерживающую терапию плюс умифеновир (200 мг 3 раза в сутки) или фавипиравир (1600 мг дважды в 1-й день, затем по 600 мг по 2 раза день) в течение 10 дней.

Результаты показали, что из 120 пациентов с диагнозом COVID-19, получавших умифеновир, клиническое выздоровление на 7-е сутки наступило у 51%. В группе фавипиравира, в которую включены 116 пациентов, клиническое выздоровление на 7-е сутки наступило у 61% ($p=0,1396$). Повышенная температура на 5-е сутки терапии умифеновиром сохранялась у 17% пациентов, к 7-м суткам терапии прошла у всех заболевших. Частота клинического выздоровления на 7-й день достоверно не различалась между группой фавипиравира (71/116) и группой умифеновира (62/120) [36].

Важнейшая роль принадлежит ранней противовирусной терапии. В 15 медицинских учреждениях провинции Чжэцзян в период с 22 января по 16 февраля 2020 г. проведено сравнительное исследование умифеновира, лопинавира + ритонавира и рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ (в виде двойной и тройной комбинации). Все включенные пациенты получали лечение интерфероном $\alpha 2b$ в виде аэрозоля, 196 из них получали умифеновир (200 мг 3 раза в сутки) + лопинавир + ритонавир (2 таблетки, 1 раз каждые 12 ч) – группа тройной комбинации, и 41 пациент получал лечение лопинавира + ритонавира (2 таблетки, 1 раз каждые 12 ч) – группа двойной комбинации. Пациентов далее разделили на три подгруппы: поступившие в течение 48 ч после начала заболевания, в течение 3–5 дней и больше, чем через 5 дней, в зависимости от времени появления симптомов до начала терапии. Среднее время до отрицательного ПЦР-анализа в образцах из носоглотки составляло $12,2 \pm 4,7$ дня в группе с тройной комбинацией (включавшей умифеновир), а в группе с двойной комбинацией – $15,0 \pm 5,0$ дня ($p < 0,01$). Продолжительность пребывания в стационаре в группе с тройной комбинацией также меньше. При этом раннее начало противовирусной терапии приводило к сокращению продолжительности выделения вируса и болезни до 13 дней у пациентов, поступивших в первые 48 ч после начала заболевания, против 17 дней при поступлении в 3–5-е сутки болезни и против 21 дня при поступлении в более поздние сроки [37].

Представленные исследования умифеновира в сравнении с различными вариантами противовирусной терапии обобщены на рис. 2 (см. цветную вклейку) по двум наиболее используемым в приведенных исследованиях конечным точкам: доля пациентов с полной элиминацией вируса (отрицательный результат ПЦР-анализа); рис. 2, а, и время до достижения полной элиминацией вируса; рис. 2, б. В метаанализ включены исследования, описанные в настоящем

обзоре, содержащие указанные конечные точки для группы умифеновира в виде монотерапии или комбинации, в сравнении с лечением другими противовирусными препаратами умифеновира в виде монотерапии или комбинации. Терапия, включающая умифеновир, приводит к увеличению доли пациентов с отрицательными результатами ПЦР-тестов в сравнении с другими видами противовирусной терапии: $I^2=69,8\%$, среднее значение относительного риска 0,48 (95% ДИ 0,19–0,76); $p=0,001$. Время до отрицательных результатов ПЦР не отличается между вариантами противовирусной терапии: SMD (стандартизированная разница средних) составила -0,13 (95% ДИ -0,45–0,18; $p=0,4$, $I^2=71\%$).

Безопасность умифеновира

Умифеновир отличается благоприятным профилем безопасности, что проявляется в меньшем числе нежелательных реакций по сравнению с другими противовирусными препаратами. Применение комбинации лопинавир + ритонавир может привести к большему количеству нежелательных явлений, так в клиническом исследовании они наблюдались у 23,8% пациентов в этой группе, в то время как в группе умифеновира или контрольной группе не наблюдалось никаких явных нежелательных явлений [37]. В аналогичном исследовании у 35,3% пациентов в группе лопинавир + ритонавир и у 14,3% в группе умифеновира в течение периода наблюдения отмечали нежелательные явления [35].

В сравнительном исследовании с фавипиравиром отмечен наиболее частый побочный эффект – повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, которое в основном встречалось у пациентов группы фавипиравира, в отличие от группы умифеновира (16 [13,79%] против 3 [2,50%]; $p=0,0014$) [36].

Заключение

Умифеновир активен в отношении коронавирусов, что подтверждено в ряде доклинических исследований. Опыт

применения и клинические исследования свидетельствуют о неоднозначных результатах, однако данные реальной клинической практики борьбы с COVID-19 в Китае показывают эффект умифеновира в виде снижения смертности, уменьшения времени госпитализации и времени до негативного результата анализа РНК вируса в носоглоточных смывах. При этом в большинстве исследований умифеновир применялся в комбинациях с другими противовирусными препаратами и средствами симптоматической терапии. Отдельно следует выделить профиль безопасности и при равнозначных результатах исследований эффективности разных противовирусных препаратов – умифеновир обладает наиболее благоприятным профилем безопасности.

Коронавирусная инфекция, особенно COVID-19, включает практически два отдельных заболевания: вирусная инфекция верхних дыхательных путей и глубокое поражение легких, развивающееся самостоятельно и приводящее к летальным последствиям, оно не зависит от действия вируса и не может отвечать на противовирусное лечение. Первая стадия, связанная с развитием вирусной инфекции в респираторном тракте, не выявляющаяся и зачастую происходящая бессимптомно, требует как можно более раннего противовирусного лечения. С другой стороны, стоит проблема выбора противовирусных препаратов. Так метаанализ результатов первых клинических исследований не показал достаточных данных, подтверждающих эффективность противовирусных препаратов в отношении COVID-19 [38], клиническая эффективность существующих противовирусных препаратов считается неопределенной. Это связано с небольшими выборками, ретроспективным дизайном большей части исследований, сложностью патогенеза и своевременностью начала терапии. Тем самым выбор противовирусной терапии в реальной клинической практике ложится на врача и может быть подкреплен только клиническими рекомендациями по лечению коронавирусных инфекций и накопленным опытом применения тех или иных препаратов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Arabi YM, Balkhy HH, Hayden FG, et al. Middle East Respiratory Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376(6):584-94. doi: 10.1056/NEJMs1408795
2. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514-23. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9
3. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe*. 2016;19(2):181-93. doi: 10.1016/j.chom.2016.01.007
4. Tseng C-TK, Huang C, Newman P, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of mice transgenic for the human Angiotensin-converting enzyme 2 virus receptor. *J Virol*. 2007;81(3):1162-73. doi: 10.1128/JVI.01702-06
5. Kim Y-I, Kim S-G, Kim S-M, et al. Infection and Rapid Transmission of SARS-CoV-2 in Ferrets. *Cell Host Microbe*. April 2020:S1931-3128(20)30187-6. doi: 10.1016/j.chom.2020.03.023
6. Chang D, Mo G, Yuan X, et al. Time Kinetics of Viral Clearance and Resolution of Symptoms in Novel Coronavirus Infection. *Am J Respir Crit Care Med*. March 2020. doi: 10.1164/rccm.202003-0524LE
7. To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. April 2020. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1
8. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
9. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(3):149-50. doi: 10.1038/d41573-020-00016-0
10. Chen X, Zhang Y, Zhu B, et al. Associations of clinical characteristics and antiviral drugs with viral RNA clearance in patients with COVID-19 in Guangzhou, China: a retrospective cohort study. medRxiv. January 2020:2020.04.09.20058941. doi: 10.1101/2020.04.09.20058941
11. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection – a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):727-32. doi: 10.1080/22221751.2020.1746199
12. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe*. 2016;19(2):181-93. doi: 10.1016/j.chom.2016.01.007
13. Blaising J, Polyak SJ, Pécheur E-I. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: An update. *Antiviral Res*. 2014;107:84-94. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.04.006

14. Kadam RU, Wilson IA. Structural basis of influenza virus fusion inhibition by the antiviral drug Arbidol. *Proc Natl Acad Sci.* 2017;114(2):206LP-214. doi: 10.1073/pnas.1617020114
15. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* April 2020. doi: 10.1001/jama.2020.6019
16. Ge Y, Tian T, Huang S, et al. A data-driven drug repositioning framework discovered a potential therapeutic agent targeting COVID-19. *bioRxiv.* January 2020:2020.03.11.986836. doi: 10.1101/2020.03.11.986836
17. Kong R, Yang G, Xue R, et al. COVID-19 Docking Server: An interactive server for docking small molecules, peptides and antibodies against potential targets of COVID-19. February 2020. <http://arxiv.org/abs/2003.00163>
18. Vankadari N. Arbidol: A potential antiviral drug for the treatment of SARS-CoV-2 by blocking the trimerization of viral spike glycoprotein? *Int J Antimicrob Agents.* 2020:105998. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105998
19. Хамитов Р.А., Логинова С.Я., Шукина В.Н. и др. Противовирусная активность арбидола и его производных в отношении возбудителя тяжелого острого респираторного синдрома в культурах клеток. *Вопросы вирусологии.* 2008;53(4):9-13 [Khamitov RA, Loginova SA, Shchukina VN, et al. Antiviral activity of arbidol and its derivatives against the pathogen of severe acute respiratory syndrome in the cell cultures. *Vopr Virusol.* 2008;53(4):9-13 (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=11570757>
20. Глушков РГ. Лекарственное средство для лечения атипичной пневмонии. Патент РФ на изобретение № RU 2 256 451C1. 21.04.2004 [Glushkov RG. A drug for the treatment of SARS. RU patent 2 256 451C1. April 21, 2004 (In Russ.)].
21. Guan W, Du Q-L, Jiang H-M, et al. Comparison of inhibitory effects of arbidol and Lianhuaqingwen capsules on middle east respiratory syndrome coronavirus in vitro and in vivo. *Guangdong Med J.* 2018;39(23):3454-58. doi: 10.13820/j.cnki.gdyx.20181221.014
22. Wu C, Liu Y, Yang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B.* 2020. doi: 10.1016/j.apsb.2020.02.008
23. Brooks MJ, Burtseva EI, Ellery PJ, et al. Antiviral activity of arbidol, a broad-spectrum drug for use against respiratory viruses, varies according to test conditions. *J Med Virol.* 2012;84(1):170-81. doi: 10.1002/jmv.22234
24. Hu L, Chen S, Fu Y, et al. Risk Factors Associated with Clinical Outcomes in 323 COVID-19 Patients in Wuhan, China. *medRxiv.* January 2020:2020.03.25.20037721. doi: 10.1101/2020.03.25.20037721
25. Lu R, Wang J, Li M, et al. SARS-CoV-2 detection using digital PCR for COVID-19 diagnosis, treatment monitoring and criteria for discharge. *medRxiv.* January 2020:2020.03.24.20042689. doi: 10.1101/2020.03.24.20042689
26. Shen K-L, Yang Y-H, Jiang R-M, et al. Updated diagnosis, treatment and prevention of COVID-19 in children: experts' consensus statement (condensed version of the second edition). *World J Pediatr.* April 2020:1-8. doi: 10.1007/s12519-020-00362-4
27. Wang Z, Yang B, Li Q, et al. Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* March 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa272
28. 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. *medRxiv.* April 2020:2020.04.11.20056523. doi: 10.1101/2020.04.11.20056523
29. Shi Q, Zhao K, Yu J, et al. Clinical characteristics of 101 COVID-19 nonsurvivors in Wuhan, China: a retrospective study. *medRxiv.* April 2020:2020.03.04.20031039. doi: 10.1101/2020.03.04.20031039
30. Liu Y, Sun W, Li J, et al. Clinical features and progression of acute respiratory distress syndrome in coronavirus disease 2019. *medRxiv.* February 2020:2020.02.17.20024166. doi: 10.1101/2020.02.17.20024166
31. Zhu Z, Lu Z, Xu T, et al. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19. *J Infect.* April 2020. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.060
32. 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 study. *J Infect.* March 2020:S0163-4453(20)30113-4. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.002
33. Jun C, Yun L, Xiuhong X, et al. Efficacies of lopinavir/ritonavir and arbidol in the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Chinese J Infect Dis.* 2020;38(00):E008-E008. doi: 10.3760/CMAJ.CN311365-20200210-00050
34. Zhou Q, Wei X-S, Xiang X, et al. Interferon-a2b treatment for COVID-19. *medRxiv.* January 2020:2020.04.06.20042580. doi: 10.1101/2020.04.06.20042580
35. Li Y, Xie Z, Lin W, et al. An exploratory randomized controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.03.19.20038984
36. Chen C, Huang J, Cheng Z, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *medRxiv.* January 2020:2020.03.17.20037432. doi: 10.1101/2020.03.17.20037432
37. Runan W, Nanhong Z, Xiangao J, et al. Early antiviral therapy of abidol combined with lopinavir/ritonavir and recombinant interferon α -2b for patients with COVID-19 in Zhejiang: A multicenter prospective study. *Chinese J Clin Infect Dis.* 2020;13(01):9-15. doi: 10.3760/CMAJ.ISSN.1674-2397.2020.01.003
38. Shi Q, Zhou Q, Wang X, et al. Potential Effectiveness and Safety of Antiviral Agents in Children with Coronavirus Disease 2019: A Rapid Review and Meta-Analysis. *medRxiv.* April 2020:2020.04.13.20064436. doi: 10.1101/2020.04.13.20064436

Поступила 30.04.2020