

against the background of other psychopathy. Sometimes encephalography data are similar to a condition such as epilepsy.

The use of single-photon emission computed tomography has shown changes in metabolism and a general decrease in bilateral cerebral blood flow in certain brain structures in patients with panic disorders.

Biochemical studies, in the presence of panic disorders, focus mainly on glutamatergic and gamma-aminobutyric systems, which have the functions of excitation and inhibition.

Research shows a link between the state of the neurons in the respiratory center and the experience of panic.

Analysis of the scientific literature on the bioelectrical activity of the brain in people with panic disorders has shown ambiguity that requires further research.

Another very important reason for activating research on panic disorders in the last two years was the coronavirus pandemic.

Key words: panic disorders, electroencephalogram.

ORCID and contributionship:

Babak S. V.: 0000-0002-6985-1394 ^{ABDEF}

Corresponding author

Babak Svitlana Vitaliivna

National University of Ukraine on Physical Education and Sport
Ukraine, 03150, Kyiv, 1 Fizkultury st.

Tel: +38(063)8335443

E-mail: svitsvb@i.ua

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article.

Рецензент – проф. Животовська Л. В.

Стаття надійшла 17.02.2021 року

Стаття прийнята до друку 12.08.2021 року

DOI 10.29254/2077-4214-2021-3-161-14-26

УДК 616.9:615. 281–085

Власенко Н. О., Капустник Ю. О.

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ПРОТИВІРУСНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ ЗАХВОРЮВАНЬ, ЩО СПРИЧИНЕНІ ВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ COVID-19

Полтавський державний медичний університет (м. Полтава, Україна)

vlasenkonata88@gmail.com

Звичайно ефективність терапії фармакологічними і лікарськими засобами для терапії інфекцій, що вперше з'явилися нещодавно, вивчається упродовж багатьох років. Однак, для лікування захворювань, що зумовлені такою небезпечною інфекцією як COVID-19, необхідно знайти препарати для ерадикації коронавірусу за набагато коротший період. Метою дослідження був аналіз ефективності терапії різними противірусними препаратами коронавірусної хвороби.

Противірусні препарати рибавірин та ремдесевір мають провідне місце при терапії різних форм коронавірусної хвороби, в тому числі для лікування хворих з тяжкою формою, коли для них є необхідною киснева підтримка. Противірусні лікарські засоби фавіпіравір та його аналоги авіфавір, ареплівір та коронавір, а також ергоферол, доцільно використовувати лише для лікування хворих, інфікованих вірусом SARS-CoV-2, із легким та середнім за тяжкістю перебігом. Препарат, що використовується для терапії СНІДу лопінавір/ритонавір полегшує перебіг навіть тяжкої форми коронавірусної хвороби. Для профілактики і лікування коронавірусної хвороби слід використовувати інтерферони та індуктори інтерферону. Найбільш доцільним є застосування інтерферону

альфа-2b та індуктору інтерферону циклоферону. Для лікування пацієнтів з COVID-інфекцією різного ступеню тяжкості для її профілактики доцільно призначати препарати, що містять реліз-активні атитіла до інтерферону гамма – ергоферон та анаферон. До заповіжних заходів при інфікуванні вірусом SARS-CoV-2 належить використання інтерферонів та індукторів інтерферону, зокрема циклоферону.

Ключові слова: коронавірусна хвороба, противірусні засоби, інтерферони, індуктори інтерферону.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дана робота є фрагментом НДР “Вивчення ролі умовнопатогенних та патогенних інфекційних агентів з різною чутливістю до антимікробних і противірусних препаратів у патології людини” (№ ДР 0118u4456).

Вступ. Звичайно ефективність терапії фармакологічними і лікарськими засобами для терапії інфекцій, що вперше з'явилися нещодавно, вивчається упродовж багатьох років. Однак для лікування захворювань, що зумовлені інфекцією COVID-19, необхідно знайти препарати для ерадикації коронавірусу за набагато коротший період. Це зумовлено дуже швидким її розповсюдженням та великою смертністю пацієнтів, що хворіють на COVID-полісегментарну

пневмонію та мають інші ускладнення, що спричинені вірусом SARS-CoV-2.

Мета дослідження: аналіз ефективності терапії різними протівірусними препаратами коронавірусної хвороби.

Основна частина. Починаючи з 2020 року, для лікування захворювань, зумовлених вірусом SARS-CoV-2, став використовуватися рибавірин (рибамідил, віразол, веро-рибавірин), який є протівірусним препаратом широкого спектра дії. Його часто використовують для лікування атипової пневмонії.

Механізм дії рибавірину пов'язаний з тим, що цей препарат конкурує із гуанозином та аденозином за зв'язок із ферментами, які забезпечують синтез ДНК та РНК та пригнічує активність вірусних полімераз [1]. Рибавірин є гуанозиновим (рибонуклеїновим) аналогом, що блокує синтез вірусної РНК. Отже, за механізмом дії він є інгібітором нуклеотидів. Рибавірин є проліками, які при метаболізмі нагадують нуклеотиди пуринової РНК. Рибавірин проходить через клітинні мембрани і далі метаболізується із утворенням моно-, ди- та трифосфату. Фармакологічну активність має рибавірин трифосфат. Саме рибавірин трифосфат порушує синтез вірусної РНК завдяки порушенню метаболізму РНК, який забезпечує реплікацію вірусу [2, 3].

Амідна група міститься у метаболітах рибавірину. Завдяки цьому його метаболіт стає схожим із гуанозином або аденозином у залежності від його обертання. Завдяки цій причині рибавірин добре поєднується з урацилом або цитозином. Спотворення структури вірусної РНК стає причиною мутації в РНК. Це призводить до порушення РНК-залежної реплікації і РНК вірусів. Завдяки такій гіпермутації в РНК може виникнути ерадикація вірусу.

Рибавірин є інгібітором інозинмонофосфату дегідрогенази, що призводить до гальмування синтезу РНК та ДНК. Крім того, рибавірин 5'-монофосфат інгібує інозит. Препарат у вірусзберігальних концентраціях не впливає на ферментні системи клітин організму хворого. До 45% рибавірину абсорбується в шлунково-кишковому тракті у разі приймання жирної їжі всмоктування збільшується до 75%. У плазмі крові рибавірин транспортується за допомогою білків, що переносять нуклеотиди. До третини рибавірину, що адсорбувався, екскретується в сечу в дериватованій формі 1,2,4-триазол 3 карбоксаміду та продукту гідролізу останнього – 1, 2, 4 триазол 3-карбоксильної кислоти.

Препарат має широкий спектр протівірусної активності у відношенні вірусів, що мають у своєму складі ДНК та РНК. Доведено, рибавірин має ефективність у відношенні вірусу SARS-CoV-2 і вірусів грипу, герпесу, кору, повітряної віспи, респіраторно-синцитіальний вірус, вірусів Ласса, вірусів геморагічної лихоманки з нирковим синдромом та гепатиту А, В, С.

Показаннями до застосування препарату є: COVID-19 інфекція, Лихоманка Ласса, геморагічна лихоманка із нирковим синдромом, а у дітей – респіраторно-синцитіальна-вірусна інфекція. Рибавірин випускається у вигляді таблеток по 0,2 г. та у вигляді ліофілізованого порошку для внутрішньовенного введення та інгаляцій. У разі інгаляційного застосування концентрація рибавірину в респіраторному тракті в 100 разів вище, ніж при пероральному за-

стосуванні. Через 8-20 годин після аерозольного введення рівень препарату в плазмі крові становить від 1 до 3 мг/мл.

Для лікування лихоманки Ласса, COVID-19 інфекції, геморагічної лихоманки із нирковим синдромом рибавірин застосовують перорально після їжі в перший день по 2 г на добу, 2-10-й день – 1 г на добу або в/в. У перший день перорально по 2 г (по 0,5 г кожні 6 годин), 2-4-й день – по 1 г (по 0,25 г кожні 6 годин), 5-6-й день по 0,75-1 г (0,25-0,33 г) кожні 8 годин. При лікуванні гепатиту С дози препарату становлять: в перший день – 1,4-1,6 г на день; 2-5-й день – 0,8 г на добу; 6-20-й день – 0,4 г на добу.

Можливим є поєднання рибавірину із специфічним гіперімунним глобуліном. Показаннями до застосування препарату є у дорослих: COVID-19 інфекція, Лихоманка Ласса, геморагічна лихоманка із нирковим синдромом, а у дітей ще й респіраторно-синцитіальна-вірусна інфекція. Для лікування лихоманки Ласса, COVID-19 інфекції, геморагічної лихоманки із нирковим синдромом препарат застосовують перорально після їжі в перший день 2 г на добу, 2-10-й день – 1 г на добу або в/в: в перший день 2 г (по 0,5 г кожні 6 годин) на день, 2-4-й день – по 1 г на день (по 0,25 г кожні 6 годин), 5-6-й день по 0,75-1 г (0,25-0,33 г) кожні 8 годин. При лікуванні гепатиту С дози рибавірину становлять: в перший день – 1,4-1,6 г на день; 2-5-й день – 0,8 г на добу; 6-20-й день – 0,4 г на добу. Дітям доза препарату визначається з розрахунку 10 мг/кг/добу [4].

Внутрішньовенно рибавірин вводиться лише в умовах стаціонару. Препарат являє собою ліофілізований порошок. Рибавірин випускається у флаконах, які містять 100 або 200 мг. Його навантажувальною дозою є 200 мг. Інфузія рибавірину проводиться повільно у присутності медпрацівника.

Побічними ефектами препарату є біль у ділянці шлунка, метеоризм, підвищення рівня білірубіну в крові та минуца нормохромна анемія. Виникнення даної анемії залежить від тривалості лікування та дози рибавірину. Препарат не можна призначати у разі гіперчутливості, при гострих захворюваннях печінки та нирок, тиреотоксикозі, вагітності та лактації. Лікування розпочинають за наявності перших ознак захворювання. Препарат з обережністю призначають при захворюваннях серцево-судинної системи, при цукровому діабеті із наявністю кетоацидозу, тромбозі, емболії легеневої артерії, пригніченні кістково-мозкового кровотворення. Слід взяти до уваги, що під час лікування (на другому тижні) необхідними є лабораторні дослідження формули крові, вмісту електролітів та креатиніну сироватки крові, функції печінки, а у хворих похилого та старечого віку – ще й функції нирок. У рідкісних випадках можуть виникнути побічні ефекти з боку ЦНС: підвищена втомлюваність, сонливість та дезорієнтація у просторі.

У 2020 році для лікування коронавірусної хвороби став використовуватися ремдесевір. Цей препарат спочатку був створений вченими з США для лікування лихоманки Ебола. Вперше ремдесевір стали застосовувати проти коронавірусу американські та японські лікарі. В клініках США та Японії весною 2020 року були проведені дослідження, які показали, що ремдесевір може бути ефективним при лікуванні хворих, що були інфіковані вірусом SARS-CoV-2. До-

слідження, які здійснювалися в Китайській народній республіці, теж свідчили про ефективність даного препарату при терапії хворих із коронавірусною інфекцією. Пацієнти із COVID-19, які приймали ремдесевір, у китайських клініках, одужували в середньому на третину скоріше, ніж ті, які не приймали цей препарат. Ремдесевір є аденозинним нуклеотидним препаратом та належить до проліків.

Ремдесевір є сполукою, що містить аденозин нуклеозид фосфат (GS-443902) [5]. Препарат метаболізується в клітинах організму з наступним утворенням фармакологічно активного метаболіту нуклеозидтрифосфату. Ремдесевіру трифосфат є аналогом АТФ. Він конкурує з природним АТФ-субстратом за включення у склад РНК-ланцюга, що формується, за допомогою РНК-залежної РНК-полімерази вірусу SARS-CoV-2. Під впливом ремдесевіру відбувається затримання обриву ланцюга під час реплікації вірусної РНК.

На відміну від багатьох інших препаратів, які є термінаторами збірки ланцюга, дія ремдесевіру не пов'язана із запобіганням додавання безпосередньо наступного за ним нуклеотиду. Його дія реалізується завдяки перериванню ланцюгу збірки РНК після додавання п'яти додаткових основ до зростаючого ланцюга РНК [6].

Основним активним метаболітом ремдесевіру є нуклеозид GS-441524. Саме він гальмує дію вірусної РНК-залежної РНК-полімерази та вислизає від перевірки вірусною екзорибонуклеазою (ExoN). Завдяки цьому препарат викликає зниження продукції вірусної РНК [7, 8]. У деяких вірусів, зокрема таких як респіраторно-синцитіальний вірус, ремдесевір спричиняє інактивацію РНК-залежної РНК-полімерази. Інший механізм дії даний препарат має у відношенні вірусу SARS-CoV-2 та вірусу Ебола. Ця дія полягає у незворотному розриві ланцюгу збірки РНК.

Після інфузії препарату через 2 години в плазмі крові визначається основний метаболіт GS-441524 в мікромолярних концентраціях, тоді як інтактний ремдесевір вже не виявляється. Фармакологічно активною речовиною є сполука, яка є нуклеозидтрифосфатом. Вона утворюється шляхом фосфорилування GS-441 524 [9]. Активована нуклеозидтрифосфатна форма накопичується в клітинах РВМС (ця абревіатура походить від англійських термінів *peripheral blood mononuclear cells*), тобто у периферійних мононуклеарних клітинах. Можливо вона накопичується й в інших клітинах [10].

Під час досліджень було виявлено, що ремдесевір має противірусну активність *in vitro* у відношенні клінічного ізоляту вірусу SARS-CoV-2 у первинних епітеліальних клітинах дихальних шляхів людини з напівмаксимальною ефективною концентрацією речовини (EC50) 9.9 нМ після 48 годин з моменту початку лікування коронавірусної хвороби. Значення EC50 ремдесевіру відносно SARS-CoV-2 у клітинах Vero становили 137 нМ через 24 години і 750 нМ через 48 годин з моменту початку лікування хворого. Під час досліджень використовувався хлорохіну фосфат. Даний препарат спричиняв дозозалежний антагоністичний вплив у відношенні противірусної активності ремдесевіру, у випадку, коли обидва препарати спільно інкубувалися в клінічно значущих концентраціях в клітинах HEp-2, які були інфіковані респіраторно-синцитіальним вірусом. Більш високі значення

EC50 ремдесевіру виявлялися при збільшенні концентрації хлорохіну фосфату. Підвищення концентрації хлорохіну фосфату призводило до зниження утворення ремдесевіру трифосфату в нормальних епітеліальних клітинах бронхів людини. Під час клінічних досліджень не було виявлено резистентності вірусу SARS-CoV-2 до ремдесевіру.

Ремдесевір екстенсивно метаболізується у фармакологічно активний аналог нуклеозидтрифосфат GS-443902, який утворюється внутрішньоклітинно. Шлях метаболічної активації препарату у подальшому пов'язаний із гідролізом під впливом естераз. Під їхнім впливом утворюється проміжний метаболіт GS-704277. Надалі відбувається розщеплення фосфораміду із подальшим фосфорилуванням, що спричиняють утворення активного трифосфату GS-443902. У наступному фосфорилуванні всіх фосфорильованих метаболітів призводить до продукції нуклеозидного метаболіту GS-441524, який може повторно не ефективно фосфорилуватися. Був виявлений також ще один основний метаболіт, який отримав назву M27.

Під час досліджень вивчалися фармакокінетичні параметри ремдесевіру та його основного циркулюючого метаболіту GS-441524 у здорових дорослих добровольців. Після внутрішньовенного введення максимальна концентрація ремдесевіру в плазмі крові спостерігалася в кінці інфузії незалежно від дози. Надалі концентрація препарату швидко зменшувалася. T_{1/2} ремдесевіру становить близько 1 години. Максимальна концентрація метаболіту GS-441524 в плазмі крові виявляється через 1,5-2,0 години після початку 30-хвилинного інфузійного введення. Зв'язування ремдесевіру з білками плазми крові становить близько 88%. Метаболіт GS-441524 зв'язується з білками плазми людини лише на 2%.

Після внутрішньовенного введення 150 мг 14C-міченого ремдесевіру здоровим добровольцям відношення 14C-радіоактивності крові становить біля 0,68 через 15 хвилин після початку інфузії. Це відношення поступово із плином часу збільшувалося й досягало величини рівня 1,0 через 5 годин. Це вказувало на диференціальний розподіл ремдесевіру та його метаболітів у плазмі крові або клітинних компонентах крові. Після одноразового внутрішньовенного введення 150 мг 14C-міченого ремдесевіру середній загальний показник виведення дози дорівнював 92%. Через нирки виводилися метаболіт ремдесевіру – GS-441524 (49% від загальної величини виведеного із сечею препарату) та 10% від цієї величини приходилося на ремдесевір у незміненому вигляді.

Екскреція препарату через нирки була 74%, а через кишечник – 18%. Це свідчить про те, що нирковий кліренс є головним шляхом виведення метаболіту ремдесевіру GS-441524. Медіана кінцевого T_{1/2} ремдесевіру і метаболіту GS-441524 становила приблизно біля однієї години і 27 годин відповідно. Ремдесевір використовується для лікування коронавірусної інфекції (COVID-19) у дорослих з пневмонією, що вимагає додаткової оксигенотерапії [11]. Застосовувати препарат слід лише в умовах стаціонару.

Компанія Eli Lilly випустила прес-реліз, в якому повідомляється, що поєднання ремдесевіру із баріцитинібом (препаратом, який нещодавно став використовуватися для лікування ревматоїдного артриту) набагато зменшує час до одужання хворих із COVID-

19 інфекцією. У дослідженні, яке отримала назву "Солідарність" (*Solidarity*), що проводила Всесвітня організація охорони здоров'я, здійснювалося порівняння ефективності терапії ремдесевіром з іншими препаратами при лікуванні пацієнтів із коронавірусною хворобою. У дане дослідження були включені 11330 хворих. З них 2750 хворих отримували ремдесевір, 954 – гідроксихлорохін (плаквеніл), 1411 – калетру (комбінований препарат, який містить лопінавір та ритонавір) та 2063 – інтерферон-бета-1a. Було виявлено, що гідроксихлорохін не мав ефекту, а інтерферон-бета-1a лише незначно покращував стан хворих [12].

Більший позитивний результат терапії був виявлений після застосування ремдесевіру та калетри (препарат, який містить лопінавір та ритонавір). Ремдесевір був більш ефективним у порівнянні із комбінованою терапією лопінавіром та ритонавіром. В інших дослідженнях було доведено, що ремдесевір мав більшу ефективність, ніж комбінована терапія, яка включала лопінавір, ритонавір та інтерферон-альфа-2b.

Вчені США знайшли лікарський засіб плітидесин (платидеасин, аплідін) для ерадикації вірусу SARS-CoV-2. Згідно їх досліджень його дія в 30 разів перевищує ремдесевір. Плітидесин, починаючи з початку 2000-х років став використовуватися для лікування злоякісного захворювання мієломи. Згідно попередніх даних, цей препарат показав ще добрі результати для ерадикації вірусу SARS-CoV-2. У дослідженнях, які проводилися в США, Великобританії та Іспанії, було показано, що плітидесин у 27,5 рази є більш ефективним засобом проти коронавірусу SARS-CoV-2 у порівнянні з таким препаратом як ремдесевір. Дослідження науковців із Нью-Йорка та Сан-Франциско були опубліковані в журналі Science.

Плітидесин (англ. *Plitidepsin*) – природний препарат, який є продуктом життєдіяльності асцидій виду *Aplidium Albicans* [13]. Плітидесин є препаратом, що застосовується для лікування низки злоякісних пухлин, а також коронавірусної хвороби. За хімічною будовою плітидесин відноситься до класу речовин, відомих як дидемніни.

Більш точно плітидесин за своєю хімічною будовою є циклічним депсипептидом, тобто циклічним пептидом, в якому є один або декілька складних етерних зв'язків замість одного або декількох пептидних зв'язків. Його хімічна структура дуже близька до структури дидемніну В, єдина відмінність полягає в тому, що лактатний залишок у дидемніні є присутнім у окисленому пірватному варіанті. Як і інші похідні дидемніну, плітидесин проявляє протипухлинну, противірусну та імуносупресивну активність. У клінічних дослідженнях застосування плітидесину спричиняє зменшення пухлин при раку підшлункової залози, шлунка, сечового міхура та простати [14].

У липні 2003 року Європейське агентство з лікарських засобів надало плітидесину статус орфанного препарату для лікування гострого лімфобластного лейкозу. У 2007 році плітидесин проходив багаточентрові клінічні випробування фази II. У 2016 році оголошені первинні результати дослідження I фази клінічних випробувань плітидесину для лікування розсіяної мієломи.

14 грудня 2017 року комітет Європейського агентства з лікарських засобів для людського використан-

ня прийняв негативний висновок, рекомендуючи відмовити в реєстрації плітидесину для лікування множинної мієломи. Комітет Європейського агентства з лікарських засобів прийшов до висновку, що користь плітидесину не перевищує ризики при застосуванні даного препарату.

В Австралії у грудні 2018 року комбінований препарат, який містить плітидесин та дексаметазон, був схвалений для лікування пацієнтів з рецидивною та рефрактерною множинною мієломою, які отримували щонайменше три схеми лікування, включно із лікарським засобом, що є інгібітором протеасоми, та імунomodулятором. Плітидесин може застосовуватися також після двох попередніх курсів лікування, якщо спостерігалась непереносність або неефективність інгібітору полімерази, або імунomodуляторів [15].

Згідно даних клінічних досліджень, проведених в Іспанії, плітидесин має потенційну противірусну активність проти коронавірусів, у тому числі є потенційно ефективним проти збудника коронавірусної хвороби 2019SARS-CoV-2 [16]. В експериментальних дослідженнях плітидесин вводився інфузійно у дозі 1,5-2 мг на 100 мл розчинника 1 раз на добу. Тривалість курсу лікування становила 7-10 днів.

Близько одного року використовується для лікування коронавірусної хвороби фавіпіравір, який був розроблений японською фармацевтичною корпорацією. Спочатку препарат був створений для лікування грипу. Однак його не зразу стали використовувати в клінічній практиці через наявність побічних ефектів після застосування фавіпіравіру. У період пандемії COVID-19 інфекції китайські лікарі стали використовувати даний препарат для лікування коронавірусної хвороби. При лікуванні COVID-19 інфекції китайські медики порівнювали фавіпіравір із російським препаратом "арбідол", який містить уміфеновір. Японський препарат виявився більш ефективним. Під впливом фавіпіравіру зменшувався кашель та виявлявся позитивний ефект у пацієнтів із утрудненим диханням.

Фавіпіравір інгібує РНК-залежну РНК-полімеразу (RdRp) РНК-вірусів (але не синтез клітинної РНК і ДНК). Препарат має широкий спектр дії у відношенні РНК-вірусів [17]. Фавіпіравір може індукувати мутації в геномі вірусу грипу, що знижує вірулентність цих вірусів *in vitro*. Передбачається, що цей механізм летального мутагенезу є основним механізмом дії фавіпіравіру [18]. Спочатку було доведено, що цей препарат має даний механізм дії проти вірусів грипу. Потім виявлено, що фавіпіравір є ефективним лікарським засобом при такій інфекції, яка викликається вірусом Ебола [19]. Фавіпіравір має дію *in vitro* проти вірусу сазу (RABV), але він не є ефективним *in vivo*, особливо у разі нейроінвазії. Хоча фавіпіравір блокує реплікацію RABV у місці інкубації у мишей, він не мав ефективності у випадку інвазії цього вірусу в ЦНС [20]. Подальші клінічні дослідження фавіпіравіру у дорослих пацієнтів з пневмонією SARS-CoV-2 були схвалені в Китаї [21]. Аналогічні дослідження проводилися в США в Гарвардському університеті і в Японії.

Фавіпіравір переважно використовується для лікування хворих із легкою та середньою формами коронавірусної інфекції. У теперішній час фавіпіравір

вважається одним із самих ефективних лікарських засобів при даній патології. Фавіпіравір впливає на механізм подовження РНК-ланцюга, тобто розмноження коронавірусу та інших видів РНК-вмісних вірусів. Він був ефективним під час лабораторних досліджень на дослідних тваринах. На людях його ефективність була доведена при лікуванні інфекцій, що були спричинені вірусом Ебола, сказу, тяжкої лихоманки із синдромом лейкопенії.

Згідно даних японських досліджень, діюча речовина фавіпіравіру є ефективною лише при легких формах коронавірусної хвороби. У пацієнтів із легким її перебігом було доведено, що тривалість захворювання в середньому замість 14 днів становила 11 днів. На фоні приймання фавіпіравіру швидше зменшувалася інтенсивність таких симптомів як підвищена температура, сухий та вологий кашель, ядуха, нежить, нудота, блювання, діарея. Фавіпіравір застосовується всередину за 30 хвилин до прийому їжі у дозі 600-800 мг 2 рази на добу протягом 5 днів, у подальшому впродовж 2-3 тижні препарат призначається по 600 мг всередину 1 раз на добу.

Одним із самих ефективних препаратів, що застосовується для лікування коронавірусної хвороби легкої та середньої тяжкості є авіфавір. Даний лікарський засіб був розроблений на основі фавіпіравіру. Авіфавір є похідним японського лікарського засобу фавіпіравір. Препарат став використовуватися для лікування хворих з COVID-19 з травня 2020 року. Цей лікарський засіб спеціально був розроблений для лікування хворих, які були заражені вірусом SARS-CoV-2. Авіфавір має високу здатність блокувати механізми розмноження коронавірусів.

Маються дані про те, що симптоми коронавірусної хвороби на фоні лікування авіфавіром мали більш легкий перебіг, а одужання хворого після курсу терапії цим препаратом відбувалося значно швидше. Не дивлячись на це, ефективність терапії авіфавіром не є повністю доказаною.

Авіфавір та фавіпіравір мають широкий спектр активності. Дані лікарські засоби діють переважно у відношенні РНК-вмісних вірусів, в тому числі на коронавіруси, риновіруси та респіраторно-синцитіальні віруси. Для лікування хворих із тяжкою формою полісегментарної пневмонії, зумовленої інфекцією COVID-19, ефективність авіфавіру та фавіпіравіру не є доведеною.

Фавіпіравір входить як основна діюча лікарська речовина до складу препаратів ареплівір та коронавір. У пацієнтів із легкими формами коронавірусної хвороби на фоні терапії препаратами, які містять фавіпіравір, її симптоми зникали швидше на 3-4 дні, ніж за відсутності терапії цими противірусними засобами.

Слід взяти до уваги, що після застосування фавіпіравіру, авіфавіру, ареплівіру та коронавіру можуть виникнути чимало побічних ефектів. Ці противірусні лікарські засоби не можна призначати вагітним жінкам, оскільки вони мають тератогенну дію, тобто стати причиною виникнення вад у зародка. Не слід призначати препарати, які містять фавіпіравір та авіфавір жінкам, які годують дитину, тому що цим препаратам є властивим швидке усмоктування в молоко матері. Завдяки цьому вони потрапляють в організм дитини під час годування. Фавіпіравір та авіфавір є

протипоказаним хворим із вираженою нирковою та печінковою недостатністю.

Ще одним лікарським засобом, що став використовуватися для лікування хвороб, що спричинена вірусом SARS-CoV-2, є лопінавір. Його часто застосовують у поєднанні з іншим противірусним засобом ритонавіром. Обидва препарати показали свою противірусну активність в умовах *in vitro*. Було доведено, що комбінована терапія лопінавіром у поєднанні із ритонавіром знижують тяжкість перебігу респіраторного дистрес-синдрому у хворих на полісегментарну COVID-пневмонію та зменшують імовірність летального кінця для хворого.

Лопінавір є інгібітором протеази ВІЛ 1 типу (ВІЛ-1), зупиняючи передачу ВІЛ-1 і, отже, його інфекційність. Ритонавір, який також є інгібітором протеази, входить в комбінацію з лопінавіром для збільшення його біодоступності. Це збільшення досягається шляхом інгібування метаболізму лопінавіру [22]. Ця комбінація вважається високоефективним антиретровірусним засобом [23]. Лопінавір/ритонавір був рекомендований для позачасової пневмонії SARS-CoV-2 в Китаї. Було доказано, що у хворих із легкою пневмонією SARS-CoV-2 включення у комплекс терапії лопінавіру/ритонавіру призводило до зменшення вірусного навантаження вже на наступний день. У подальшому титри вірусів SARS-CoV-2 в крові хворого на фоні терапії цим препаратом продовжували зменшуватися [24]. Значне покращання стану хворого, як правило, спостерігалось через 7 днів терапії лопінавіром/ритонавіром [25]. Це свідчило про наявність певного противірусного ефекту у препараті лопінавір/ритонавір.

Комбінований лікарський засіб, що містить обидва препарати, випускається у вигляді таблеток, що мають різні дози: 100 мг лопінавіру та 25 мг ритонавіру, по 200 мг лопінавіру та 100 мг ритонавіру та по 400 мг лопінавіру та 200 мг ритонавіру. Випускається препарат також у вигляді розчину для перорального прийому по 80/20 мг/мл. Лопінавір/ритонавір застосовується в одній із обраних лікарем доз всередину 2 рази на добу протягом 3-х тижнів. Для лікування коронавірусної інфекції краще обирати дозу 400 мг лопінавіру та 200 мг ритонавіру.

Для лікування хворих, інфікованих вірусом SARS-CoV-2 в деяких країнах використовується також арбідол. Діючою речовиною даного лікарського засобу є уміфеновір. Арбідол є похідним карбонової кислоти. У препаратах "Арпеплю" та "Афлюдол" також міститься уміфеновір. Препарат використовується для лікування хворих, які інфіковані коронавірусом, у країнах Східної Європи.

Даний лікарський засіб має інгібувальний ефект у відношенні вірусів грипу А та В, й можливо, коронавірусу. Арбідол активує фагоцитоз та антитілоутворення. Крім того, арбідол має інтерферон-індукований ефект та володіє імуномодулювальними властивостями. Препарат є показаним для профілактики та лікування грипу А та В, а також при інших гострих респіраторних вірусних інфекціях у період їхньої епідемії. З самого початку епідемії коронавірусної хвороби арбідол став використовуватися у складі її комплексної терапії.

Арбідол випускається в таблетках по 100 мг. Хворі приймають препарат до їжі. При грипі (типу А та В) та

коронавірусній інфекції призначають арбідол по 0,2 г (2 таблетки) 3 рази на день упродовж 5-7 днів. З профілактичною метою застосовують арбідол по 0,2 г (2 таблетки) 1 раз на добу протягом 10-14 днів.

Препарат має гарну переносність. Побічні ефекти після застосування арбідолу, як правило, не розвиваються. Дози препарату повинні бути зменшені, як мінімум, наполовину у хворих із захворюваннями серцево-судинної системи, печінки та нирок.

Одним із ефективних препаратів, що використовуються для лікування захворювань, які спричинені коронавірусною інфекцією є ергоферон [26]. Даний препарат належить до гомеопатичних препаратів. До складу ергоферону входять: антитіла до гамма інтерферону людини афінно очищені (суміш гомеопатичних розведень С12, С30 та С50 – 6 мг); антитіла до гістаміну афінно очищені (суміш гомеопатичних розведень С12, С30, С50 – 6 мг); антитіла до CD4 (С12, С30 та С50 – афінно очищені).

Ергоферон є противірусним і антигістаміновим засобом. Спектр фармакологічної активності даного препарату включає в себе противірусну, імуномодельовальну, антигістамінову та протизапальну дію [27]. Під час експериментальних і клінічних досліджень доведено, що ергоферон має ефективність при лікуванні вірусних інфекційних захворювань, які спричинені коронавірусною інфекцією, вірусами парагрипу, аденовірусами, респіраторно-синцитіальними вірусами. Ергоферон використовують також для лікування грипу А та грипу В [28-30].

Препарат має ефективність для лікування герпесвірусної інфекції (лабіальний герпес, оперізувальний герпес, офтальмогерпес, генітальний герпес, вітряна віспа). Ергоферон використовують для терапії гострих кишкових інфекцій вірусної етіології, що зумовлені коронавірусами, каліцивірусами, ротавірусами, ентеровірусами, а також при лікуванні ентеровірусного та менінгококового менінгіту, геморагічної лихоманки з нирковим синдромом та кліщовому енцефаліті.

Слід взяти до уваги, що ергоферон застосовують у складі комплексної терапії бактеріальних інфекцій: псевдотуберкульоз, ієрсиніоз, коклюш, пневмонія різної етіології, включаючи ті, що викликаються атипичними збудниками (*Mycoplasma pneumoniae*, *Clostridium pneumoniae*, *Legionella*), а також для профілактики бактеріальних ускладнень вірусних інфекцій та суперінфекцій.

Ергоферон має профілактичну ефективність у відношенні гострої респіраторної вірусної інфекції негрипозної етіології. Завдяки його впливу попереджається розвиток інτερкурентних захворювань у поствакцинальний період. Усі компоненти ергоферону мають єдиний механізм дії у вигляді підвищення активності CD4-рецептора, а також рецепторів до гамма інтерферону (ІФН-γ) та гістаміну. Завдяки цим ефектам препарат має виражену імунотропну дію [31].

Під час експериментальних досліджень було доведено, що антитіла до інтерферону гама підвищують експресію ІФН-γ, ІФН-α/β та інтерлейкінів, які з ними пов'язані (ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10), покращують ліганд-рецепторну взаємодію інтерферону, відновлюють цитокіновий статус; нормалізують концентрацію та функціональну активність природних антитіл до ІФН-

γ, що є важливим фактором природної противірусної толерантності організму.

Крім того, ергоферон стимулює інтерферонзалежні біологічні процеси завдяки підвищенню індукції експресії антигенів головного комплексу гістосумісності I, II типів та Fc-рецепторів, активізації моноцитів, стимуляції функціональної активності NK-клітин.

Ергоферон має регулюючий вплив на синтез імуноглобулінів завдяки активації змішаної Th1 та Th2 імунну відповідь. Антитіла до CD4-рецепторів спричиняють його алостеричну модуляцію та регулюють функціональну активність CD4-рецептора. Це призводить до підвищення функціональної активності CD4-лімфоцитів, нормалізації імунорегуляторного комплексу CD4, CD8, а також субпопуляційного складу імунокомпетентних клітин (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20).

Антитіла до гістаміну модифікують гістамінозалежну активацію периферичних та центральних H₁-рецепторів і таким чином знижують тонус гладенької мускулатури бронхів та зменшують проникність капілярів. Це спричиняє зменшення тривалості та виразності ринореї, набряку слизової оболонки носа, кашлю та чхання. Під впливом ергоферону відбувається скорочення вираженості супутніх інфекційному процесу алергійних реакцій завдяки пригніченню вивільнення гістаміну з опасистих клітин і базофілів, продукції лейкотриєнів, синтезу молекул адгезії, зниженню хемотаксису еозинофілів та агрегації тромбоцитів у реакціях на контакт з алергеном.

Комбінація окремих компонентів у препараті забезпечує підсилення його противірусної активності. Застосовують ергоферон дорослим і дітям від 6 місяців. Ергоферон приймають внутрішньо по 1 таблетці на прийом. Препарат не можна застосовувати разом із їжею. Пігулку хворий тримає у роті (бажано не розжовуючи і не ковтаючи) до повного розчинення.

До складу одної таблетки входять: антитіла до гамма інтерферону людини, що афінно очищені (суміш гомеопатичних розведень С12, С30 та С50 – 6 мг); антитіла до гістаміну афінно очищені (суміш гомеопатичних розведень С12, С30 та С50 – 6 мг).

Лікування слід розпочинати якомога швидше при появі перших клінічних ознак вірусної інфекції за наступною схемою: перші 2 години препарат приймають кожні 30 хвилин, потім упродовж першої доби – ще 3 таблетки через рівні проміжки часу. Надалі, починаючи з другої доби ергоферон призначають по 1 таблетці 3 рази на добу до повного одужання.

При призначенні препарату дітям молодшого віку (від 6 місяців до 3 років) перед прийманням ергоферону рекомендується розчинити 1 таблетку у невеликій кількості (одна столова ложка) кип'яченої води кімнатної температури.

З метою профілактики вірусних захворювань, в тому числі інфекції COVID-19 ергоферон призначається по 1-2 таблетці на добу. Профілактичний курс терапії може становити 1-6 місяців. До складу таблеток ергоферону входить лактоза. У зв'язку з цим слід рекомендувати цей препарат хворим із вродженою галактоземією, синдромом мальабсорбції глюкози або галактози та із вродженою галактозою недостатністю. До препаратів, що містять реліз-активні антитіла до інтерферону гама належить також анаферон.

Часто полісегментарна COVID-пнемонія ускладнюється бактеріальною інфекцією. У зв'язку з цим використовуються антибіотики. Застосовують напівсинтетичний пеніцилін широкого спектру дії амоксицилін та аугментин, що містить амоксицилін та клавуланову кислоту, яка захищає даний антибіотик від руйнування ферментом бактерії – пеніциліназою. На відміну від більш старого препарату з цієї групи ампіциліну він залишається неушкодженим під впливом шлункового соку. З обережністю даний антибіотик слід призначати при застійній серцевій недостатності та імуносупресивному стані. До списку препаратів, що рекомендовані для лікування хворих із полісегментарною COVID-пнемонією, належить фторхінолон третього покоління левофлоксацин. Даний антибактеріальний засіб порушує утворення ДНК мікроорганізмів.

Антибіотиками, що також включені для терапії коронавірусної хвороби включені цефалоспорины. Найбільшу ефективність для ерадикації *staphylococcus aureus* (золотистого стафілококу) мають цефалоспорины I покоління – цефазолін (кефзол), цефрадин, цефалоридин. У відношенні *pseudomonas aeruginosa* (синьо-гнійної палички) найбільшу ефективність має цефтазидим. Достатньо високу дію у відношенні даного мікроорганізму мають інші препарати III покоління цефоперазон, цефтриаксон, цефотаксим, а також IV покоління – цефепім і цефпіром [32].

Препаратом вибору для лікування інфекції COVID 19 є доксициклін. Цей засіб належить до антибіотиків, які хелатують цинковий компонент матриксних металопротеїназ (ММП). Відомо, що коронавіруси в значній мірі залежать від ММП для свого виживання, інфільтрації клітин та реплікації. Крім того, доксициклін має також протизапальну дію завдяки зменшенню активності цитокинів, включаючи інтерлейкін-6, при інфекції Covid-19 [33]. Доксициклін призначається всередину в капсулах по 100 мг 2 рази на день.

Серед препаратів макролідів при лікуванні полісегментарної пневмонії перевагу слід віддати азитроміцину. Даному препарату властиві протизапальний, протибактеріальний та протівірусний ефекти. Так, азитроміцин має дію проти вірусу *influenza A*. Його використання при коронавірусній хворобі зумовлено тим, що завдяки дії азитроміцину зменшуються рівні цитокинів, які сприяють розвитку запалення. Азитроміцин призначається у навантажувальній дозі 500 мг 2 рази на день протягом 2 діб у подальшому препарат призначається по 500 мг 1 раз на добу.

Для профілактики коронавірусної хвороби використовують інтерферони. Вони являють собою низькомолекулярні глікопротеїни, які синтезуються клітиною в процесі захисної реакції у відповідь на імплантацію в неї вірусів. Інтерферони є найважливішим фактором неспецифічного імунітету, які реалізують свою дію шляхом розпізнання та видалення чужорідного генетичного матеріалу. Це позбавляє клітину від спотворення її генетичного апарату нуклеїновими кислотами вірусів [34].

Певний ефект для підвищення стійкості організму до коронавірусної інфекції мають індуктори інтерферону. Вони активізують синтез ендогенних інтерферонів в різних органах і тканинах та підвищують імунну активність організму [34]. Інтерферони та їхні аналоги мають наступні ефекти: протівірусний,

протипухлинний, імуномодельовальний, антипроліферативний. Під впливом інтерферону та індукторів інтерферону відбувається активація макрофагів, Т-лімфоцитів та природних клітин-кілерів [35].

Інтерферони є білками й руйнуються у шлунково-кишковому тракті. У зв'язку з цим вони використовуються парентерально. Біодоступність інтерферону при внутрішньом'язовому та підшкірному введенні становить приблизно 80%. C_{max} (максимальна концентрація крові в крові) виникає через 3,8 години після його застосування. Швидко інактивується в нирках та в меншому ступені – печінці.

Певний профілактичний ефект при коронавірусній хвороби властивий для інтерферону альфа-2b (інтрон-А, реаферон-ЕС), інтерферону лямбда [36]. Інтерферон альфа-2b являє собою ліофілізований стерильний порошок білого або кремового кольору. Кожний з флаконів містить 3, 5, 10 і 30 млн міжнародних одиниць. Являє собою рекомбінантний людський інтерферон із протівірусною, імуномодельовальною та антироліферативною дією.

Препарат застосовують при вірусних гепатитах В, С та D, вірусно-бактеріальному та мікоплазмовому менінгоенцефаліті, при розсіяному склерозі і онкологічних захворюваннях. Крім того, його призначають при герпетичних ураженнях шкіри, очей і статевих органів, папіломовірусних захворюваннях та СНІД.

Для профілактики COVID-інфекції інтрон-А застосовується по 2,5-5 млн МО підшкірно 3 рази на тиждень упродовж 3-4 тижнів. У пацієнтів із коронавірусною хворобою та при СНІД призначають максимальні дози препарату – спочатку по 35 млн. МО, підшкірно, щоденно, потім поступово знижують дозу до 10 млн. МО упродовж 10-12 тижнів. Можливим є використання препарату впродовж більш тривалого періоду. Після застосування інтрон-А можуть виникнути такі побічні явища як грипоподібний синдром, лейкоцитоз, тромбоцитопенія, шкірні алергійні реакції. Препарат є протипоказаним при гіперчутливості та за наявності алергійних захворювань. Його не можна призначати вагітним жінкам [37].

Використовується також засоби рекомбінантного інтерферону альфа-2b – реаферон і реальдирон. У складі реальдирону замість альбуміну міститься поліглюкін. Дані препарати являють собою ліофілізований стерильний порошок у запаєних ампулах, які містять 1, 3 та 6 млн одиниць інтерферону. Препарат реаферону-ЕС випускається у флаконах. Один флакон містить 3 млн МО даного лікарського засобу.

Реаферон й реальдирон застосовуються внутрішньом'язово. В організмі обидва швидко руйнуються і виводяться через нирки. Препарати мають пірогенну властивість. У разі передозування або при підвищеній чутливості до реаферону та реальдерону можливим є виникнення грипоподібних симптомів, а саме лихоманки (бувають випадки, коли температура підвищується до 39°C), головного болю та підвищеної втоми. У останній час проводяться дослідження ефективності терапії у хворих із коронавірусною хворобою інтерферону лямбда [38]. У дослідженні *Hui Li, Nian Xiong, Changjun Li, Yanhong Gong* доведена ефективність терапії хворих із COVID-19 комбінованою терапії, яка включала інтерферон-α та рибавірин [39].

У деяких клінічних дослідженнях ІФН-β1b використовувалися у поєднанні із лопінавіром. Передусім були проведені дослідження *in vitro*, які показали, що даний інтерферон має максимальну активність у порівнянні із іншими типами інтерферонів – ІФН-α1а, ІФН-α1b та ІФН-β1а. Препарати ІФН-β1b стимулюють продукцію деяких протизапальних цитокінів. Це зумовлює позитивну патогенетичну дію після їхнього застосування [40].

Для профілактики і лікування коронавірусної хвороби призначаються також індуктори інтерферонів, які являють собою речовини природного або синтетичного походження, які спроможні індукувати в організмі продукцію інтерферону (IFN) типу I і II. Вони мають імуномодулювальними, протівірусний та протизапальний ефекти. Основними продуцентами IFN у відповідь на введення індукторів IFN є клітини епітелію кишечника, гепатоцити, Т-лімфоцити, нейтрофіли та інші гранулоцити. Механізм протівірусної дії індукторів інтерферону пов'язаний із стимулюванням продукції IFN, що призводить до інгібування трансляції віруспецифічних білків в інфікованих клітинах. Це стає причиною пригнічення репродукції вірусів. Слід взяти до уваги, що природні і синтетичні індуктори IFN сприяють продукції таких цитокінів як TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 та колоніестимулювальних факторів. Дані препарати застосовуються при різних інфекційних захворюваннях, в основному при вірусних [41].

Для запобіжних заходів і терапії коронавірусної хвороби збирають також низькомолекулярний індуктор інтерферону циклоферон [42]. Даний препарат має широкий спектр біологічної активності, якому властиві протівірусний, імуномодулювальні та протизапальні ефекти [43].

Основними клітинами, які продукують інтерферон є макрофаги, Т- та В-лімфоцити. Під впливом циклоферону створюються високі титри інтерферону в органах та тканинах, які містять лімфоїдні елементи, зокрема в печінці, легенях та селезінці. Препарат стимулює утворення гранулоцитів та активує стовбурові клітини кісткового мозку. Крім того, циклоферон активує Т-лімфоцити та природні кілерні клітини та нормалізує баланс між субпопуляціями Т-хелперів та Т-супресорів. Препарат підсилює активність α-інтерферонів.

Циклоферон є ефективним у відношенні вірусу SARS-CoV-2, вірусу імунодефіциту людини, вірусів грипу, цитомегаловірусів, інфекційного гепатиту, кліщового енцефаліту, а також вірусу папіломи людини [44, 45].

На стадії первинних проявів коронавірусної інфекції та ВІЛ-інфекції циклоферон сприяє стабілізації показників клітинного та гуморального імунітету. Виявлена висока ефективність даного лікарського засобу в комплексній терапії бактеріальних інфекцій, зокрема для лікування менінгіту та енцефаліту, хламідіозу, бронхіту, пневмонії, післяопераційних ускладнень, уrogenітальних інфекцій, виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки. Крім того, циклоферон має достатньо високу ефективність при ревматичних та системних захворюваннях сполучної тканини. Ефективність засобу при даній патології зумовлена пригніченням аутоімунних реакцій. Цим же пояснюється

протизапальна та знеболювальна дія циклоферону при лікуванні ревматологічних захворювань [46].

У разі введення максимальної дози препарату, яка є допустимою, його максимальна концентрація в крові досягається через 1-2 години. Через 1 добу після введення в крові виявляється лише слідова концентрація циклоферону. Препарат має період напіввиведення 4-5 годин. Циклоферон добре долає гематоенцефалічний бар'єр. У разі тривалого застосування даного індуктору інтерферону не в тканинах при тривалому застосуванні, тому що препарат не має кумулятивних властивостей.

У дорослих циклоферон застосовується в комплексній терапії коронавірусної хвороби, ВІЛ-інфекції (стадії 2А-2В), нейроінфекцій (серозні менінгіти та енцефаліти, кліщовий бореліоз – хвороба Лайма), вірусних гепатитів А, В, С, Д, герпетичної і цитомегаловірусної інфекції, вторинних імунодефіцитів, які асоціюються із гострими і хронічними бактеріальними і грибковими інфекціями, хламідійними інфекціями, хворобами кістково-м'язової системи та сполучної тканини. Зокрема, циклоферон може бути використаний при ревматоїдному артриті, системному червоному вовчаку та деформуючому остеоартрозі.

Циклоферон призначають внутрішньом'язово або внутрішньовенно 1 раз на добу у відповідності з базовою схемою через день. Препарат випускається в ампулах по 1 мл. В ампулі міститься порошок, який складається із акридинооцтової кислоти у дозі 125 мг і меглюміну (N-метилглюкаміну) у дозі 96,3 мг. Сухий порошок перед ін'єкцією розчиняють у 1 мл води для ін'єкцій.

При коронавірусній хворобі та ВІЛ-інфекції циклоферон застосовується у відповідності із базисною схемою: 10 ін'єкцій по 0,5 г, надалі препарат застосовують за підтримувальною схемою – по 0,5 г 1 раз на три дні упродовж 1,5-2 місяців. У педіатричній практиці циклоферон застосовують дітям старше 4 років. Для їх лікування препарат вводиться внутрішньом'язово або внутрішньовенно один раз на добу у відповідності з базисною схемою: через день. Добова терапевтична доза визначається з розрахунку 6-10 мг/кг маси тіла.

Циклоферон є протипоказаним препаратом, при вагітності до грудного годування та дітям у віці до 4 років. Після його введення у рідкісних випадках можуть виникнути озноб, підвищення температури тіла, почервоніння та біль в місці введення. Можуть виникнути також алергічні реакції. Клінічними їхніми проявами є висип на шкірі та кропив'янка.

Циклоферон добре поєднується з іншими препаратами, які традиційно використовуються для лікування захворювань вірусного походження, зокрема з хіміотерапевтичними лікарськими засобами та інтерферонами. Даний індуктор продукції інтерферону підсилює дію аналогів нуклеозидів та інтерферонів. Циклоферон зменшує побічні ефекти хіміотерапії та лікування інтерферонами.

Потенціальна профілактична дією у хворих із COVID-19 є властивою імуномодулювальним препаратом, які містять у своєму складі алкалоїди із очищеного екстракту паростків рослини *Solanum tuberosum* [47]. До них належить такий лікарський засіб як панавір. При експериментальному дослі-

дженні на тваринах було доведено достатньо високу ефективність лікарських засобів виготовлених із рослини *Solanum tuberosum*, зокрема панавіру. Під впливом даного препарату покращувався клінічний перебіг захворювання та зменшувалося вірусне навантаження, яке визначалося під час експериментального дослідження. Панавір має імуномодулювальний ефект завдяки впливу на систему макрофагів, індукції синтезу IFN. Це призводить до зниження інфекційної активності вірусу та підвищує життєздатність уражених клітин [48, 49].

У деяких країнах, особливо в Африці, проти SARS-CoV-2 застосовують препарати, які виготовляються з однолітньої рослини полину. Так, у Малагасійській республіці, що розташована на острові Мадагаскар, призначають препарат *Covid Organics*, який продають на розлив. Цей засіб являє собою настоянку полину. Ліки, що виготовлені з полину, зокрема артемізинін, упродовж останніх 20 років використовують для лікування малярії [50]. У період COVID-пандемії їх стали використовувати для профілактики та лікування коронавірусної хвороби. Препарати полину мають антиоксидантну, протизапальну, протибільову, седативну, антибактеріальну, протівірусну, гіполіпемічну, протипухлинну дію [51].

Интересні спостереження мають клініки Східної Європи. Упродовж останніх тридцяти років для лікування порушень ритму серця використовується препарат алапінін, який є алкалоїдом з рослини аконіт білоустовий з родини жовтецевих (належить до одного із видів полину). Даний алкалоїд має назву бромлапаклітину гідрат [52].

Аконіт білоустовий належить до рослин роду полину. Одним із найбільш тяжких ускладнень полісегментарної COVID-пневмонії є міокардит. Нерідко одним з його проявів є виникнення аритмій серця. Для лікування порушень ритму серця у хворих на COVID-пневмонію у поєднанні з міокардитом або ішемічною хворобою серця був використаний алапінін у дозі 25-50 мг 3 рази на день всередину впродовж 2-3 тижнів. Було виявлено, що при лікуванні даним препаратом поряд із його позитивним ефектом у відношенні аритмій серця спостерігалось більш швидко зменшення тяжкості перебігу коронавірусної хвороби у порівнянні з хворими з даною патологією, що не приймали алапінін.

Однак ефективність терапії при даній патології цим препаратом не є повністю доведеною. Подальших досліджень потребує використання інших препаратів полину при лікуванні коронавірусної хвороби. При цьому слід взяти до уваги, що дані лікарські засоби мають імуномодулювальний ефект.

Профілактична дія арбідолу та інших лікарських засоби, які містять умінофеновір для профілактики коронавірусної інфекції є незначною. Необхідними є подальші дослідження, щоб довести те, що ці препарати дійсно мають профілактичний вплив у хворих, які інфіковані вірусом SARS-CoV-2.

Була спроба використовувати для запобіжних заходів та терапії коронавірусної хвороби хлорохін (делагіл), гідроксихлорохін (плаквеніл) та інших похідних хлорохіну, зокрема мефлохіну. Однак його призначення наприкінці 2020 р. було припинене через неефективність цих препаратів. Проводяться дослідження, що стосуються доцільності викорис-

тання препарату ламівудину для лікування при СНДІ та для терапії коронавірусної хвороби. Однак поки ще неотримані результати, які б свідчили про ефективність ламівудину при лікуванні пацієнтів, що були інфіковані вірусом SARS-CoV-2.

Висновки

1. У комплексній терапії хворих на коронавірусну хворобу, в тому числі з тяжким перебігом, ефективність мають протівірусні препарати рибавірин та ремдесевір.

2. Фавіпіравір та його аналоги авіфавір, ареплівір і коронавір, а також ергоферол, можуть бути використані для терапії захворювань, що зумовлені вірусом SARS-CoV-2, із легким та середнім за тяжкістю перебігом. При лікуванні хворих із тяжкою формою полісегментарної пневмонії, спричиненої інфекцією COVID-19, ефективність фавіпіравіру не доведена.

3. Препарат арбідол може використаний лише для лікування легкої форми коронавірусної хвороби.

4. Для терапії захворювань, спричинених вірусом SARS-CoV-2, застосовують лопінавір. Краще використовувати даний препарат у комплексі з протівірусним препаратом ритонавіром. Сумісне призначення цих лікарських засобів знижує тяжкість перебігу респіраторного дистрес-синдрому у хворих на полісегментарну COVID-пневмонію та зменшують імовірність летального кінця для хворого.

5. Доцільним є застосування для лікування коронавірусної хвороби разом із протівірусними препаратами антибіотиків. Обов'язково їх призначення при полісегментарній COVID-пневмонії, яка ускладнена бактеріальною інфекцією. Антибіотиками вибору є напівсинтетичні пеніциліни широкого спектру дії амоксицилін та аугментин, що містить амоксицилін та клавуланову кислоту. У комбінації з ними використовують фторхінолони, цефалоспорины, азитроміцин та доксициклін. Серед фторхінолонів препаратом вибору є левофлоксацин, що належить до третього покоління фторхінолонів. Серед цефалоспоринов перевагу віддають препаратам III (цефтриаксон, цефтазидим, цефоперазон, цефтазидим) та IV (цефепім, цефпіром) поколінь.

6. Для профілактики коронавірусної хвороби слід призначати інтерферони та індуктори інтерферону. Найбільш доцільним є використання інтерферону альфа-2b та індукторів інтерферону, зокрема циклоферону. Для профілактики COVID-інфекції доцільно застосовувати ергоферон.

7. Достатньо виражений профілактичний ефект у хворих із COVID-19 інфекцією властивий імуномодулювальним препаратам, які містять у своєму складі очищений екстракт паростків рослини *Solanum tuberosum*, зокрема панавір.

8. Використання хлорохіну (делагілу), гідроксихлорохіну (плаквенілу) та інших похідних хлорохіну, зокрема мефлохіну для профілактики і лікування коронавірусної хвороби є неефективним. Профілактична дія арбідолу та препаратів полину, зокрема артемізиніну, не є повністю доведеною.

Перспективи подальших досліджень. До числа найбільш ефективних препаратів для терапії захворювань, що спричинені вірусною інфекцією COVID-19 належить ремдесевір. Подальшого дослідження потребує ефективність використання лікарської форми даного препарату для інфузійного введення.

Необхідно продовжити роботу, що стосується порівняння ефективності ремдесевіру з іншими препаратами, що застосовуються для лікування коронавірусної хвороби.

Перспективним препаратом при даній патології є плітідепсин. Цей лікарський засіб у 30 разів перевищує ремдесевір за здатністю спричинити ерадикацію вірусу SARS-CoV-2. Необхідним є прискорення досліджень з метою найскорішого впровадження плітідепсину в клінічну практику.

Для терапії коронаривірусної хвороби із легким та середнім перебігом використовується фавіпіравір. Однак слід ще довести, що даний препарат є ефективним для терапії коронаривірусної полісегментарної пневмонії із тяжким перебігом. Необхідними є переконливі докази доцільності використання лікарських засобів рослинного походження (виготовлених із розлини *Solanum tuberosum* та різних типів полину) при терапії захворювань, що спричинені вірусом SARS-CoV-2.

Література

1. Ershov FI. Antivirusnye preparaty. 2-e izd. Moskva: GEOTAR-Media; 2006. 312 s. [in Russian].
2. Graci JD, Cameron CE. Mechanisms of action of ribavirin against distinct viruses. *Rev Med Virol.* 2006 Jan/Feb;16(1):37-48. DOI: 10.1002/rmv.483.
3. Crotty S, Cameron C, Andino R. Ribavirin's antiviral mechanism of action: lethal mutagenesis? *J Mol Med (Berl).* 2002 Feb;80(2):86-95. DOI: 10.1007/s00109-001-0308-0.
4. Yasnecova VV, Efremovoj GN, redaktory. Lekarstvennye preparaty, primenyayemye v stomatologii. Moskva: GEOTAR-Media; 2004. 352 s. [in Russian].
5. Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Götte M. Mechanism of Inhibition of Ebola Virus RNA-Dependent RNA Polymerase by Remdesivir. *Viruses.* 2019 Apr 4;11(4):326. DOI: 10.3390/v11040326.
6. Yan VC, Muller FL. Advantages of the Parent Nucleoside GS-441524 over Remdesivir for Covid-19 Treatment. *ACS Med Chem Lett.* 2020 Jun 23;11(7):1361-6. DOI: 10.1021/acsmchemlett.0c00316.
7. Scavone C, Brusco S, Bertini M, Sportiello L, Rafaniello C, Zoccoli A, et al. Current pharmacological treatments for COVID-19: What's next? *Br J Pharmacol.* 2020 Nov;177(21):4813-24. DOI: 10.1111/bph.15072.
8. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Götte M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem.* 2020 Apr 10;295(15):4773-9. DOI: 10.1074/jbc.AC120.013056.
9. European Medicines Agency. Remdesivir Gilead: Summary on Compassionate Use [Internet]. Amsterdam, Netherlands: EMA; 2020 Apr 03 [cited 2021 Sept 23]. 45 p. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/summary-compassionate-use-remdesivir-gilead_en.pdf.
10. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Woolner E, Perry JK, Feng JY, Porter DP, et al. Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency. *J Biol Chem.* 2020 May 15;295(20):6785-97. DOI: 10.1074/jbc.RA120.013679.
11. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020 May 16;395(10236):1569-78. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
12. World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: living guideline [Internet]. Geneva: WHO; 2020 Nov 20 [cited 2021 Sept 23]. 59 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336729>.
13. Newman DJ, Cragg GM. Marine natural products and related compounds in clinical and advanced preclinical trials. *J Nat Prod.* 2004 Aug;67(8):1216-38. DOI: 10.1021/np040031y.
14. Adrio J, Cuevas C, Manzanares I, Joulié MM. Total synthesis and biological evaluation of tamarinin B analogues. *J Org Chem.* 2007 Jul 6;72(14):5129-38. DOI: 10.1021/jo070412r.
15. Australian Government. Therapeutic Goods Administration. Australian Public Assessment Report for Plitidepsin [Internet]. Australia: Australian Government; 2019 May [cited 2021 Sept 23]. 587 p. Available from: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-plitidepsin-190513.pdf>.
16. Hofland P. Plitidepsin – A novel Anti-cancer Agent Possibly Active Against COVID 19 [Internet]. *Onco Zine.* 2020 Mar 16 [cited 2021 Sept 23]. Available from: <https://www.oncozine.com/plitidepsin-a-novel-anti-cancer-agent-possibly-active-against-covid18/>.
17. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2017;93(7):449-63. DOI: 10.2183/pjab.93.027.
18. Baranovich T, Wong SS, Armstrong J, Marjuki H, Webby RJ, Webster RG, et al. T-705 (favipiravir) induces lethal mutagenesis in influenza A H1N1 viruses in vitro. *J Virol.* 2013 Apr;87(7):3741-51. DOI: 10.1128/JVI.02346-12.
19. Oestereich L, Lüdtko A, Wurr S, Rieger T, Muñoz-Fontela C, Günther S. Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. *Antiviral Res.* 2014 May;105:17-21. DOI: 10.1016/j.antiviral.2014.02.014.
20. Yamada K, Noguchi K, Kimitsuki K, Kaimori R, Saito N, Komeno T, et al. Reevaluation of the efficacy of favipiravir against rabies virus using in vivo imaging analysis. *Antiviral Res.* 2019 Dec;172:104641. DOI: 10.1016/j.antiviral.2019.104641.
21. Du YX, Chen XP. Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. *Clin Pharmacol Ther.* 2020 Aug;108(2):242-7. DOI: 10.1002/cpt.1844.
22. Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs.* 2003;63(8):769-802. DOI: 10.2165/00003495-200363080-00004.
23. Chandwani A, Shuter J. Lopinavir/ritonavir in the treatment of HIV-1 infection: a review. *Ther Clin Risk Manag.* 2008 Oct;4(5):1023-33. DOI: 10.2147/tcrm.s3285.
24. Lim J, Jeon S, Shin HY, Kim MJ, Seong YM, Lee WJ, et al. The Author's Response: Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of Coronavirus Disease 2019 in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci.* 2020 Feb 24;35(7):e89. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e89.
25. Kim JY, Choe PG, Oh Y, Kim J, Park SJ, Park JH, et al. The First Case of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia Imported into Korea from Wuhan, China: Implication for Infection Prevention and Control Measures. *J Korean Med Sci.* 2020 Feb 10;35(5):e61. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e61.
26. NPF Materia Medika Holding. O primenenii lekarstvennykh preparatov «Anaferon», «Anaferon detskij», «Ergoferon» v sostave kompleksnoj terapii i profilaktiki infekcij, vyzyvaemykh koronavirusami [Internet]. 2020 Yanv 30 [cited 2021 Sept 23]. Dostupno: <https://materiamedica.ru/news/about-the-use-of-drugs-anaferon-anaferon-children-alferon-in-the-complex-therapy-and-prevention-of-infections-caused-by-coronaviruses/> [in Russian].
27. Yakovleva EV. Ergoferon: vozmozhnost' optimal'nogo kompleksnogo podhoda v lechenii ORVI u vzroslykh. *Recept.* 2016;2:76-86. [in Russian].
28. Geppe NA, Kondyurina EG, Mel'nikova IM, Sabitov AU, Perminova OA, Galustyan AN, et al. Reliz-aktivnyj protivovirusnyj preparat ergoferon v lechenii ostryh respiratornykh infekcij u detej. Effektivnost' zhidkoj lekarstvennoj formy Ergoferona: rezul'taty randomizirovannogo dvojnogo slepogo placebo-kontroliruemogo klinicheskogo issledovaniya. *Pediatrics.* 2019;98(1):87-94. Dostupno: https://pediatricsjournal.ru/files/upload/mags/368/2019_1_5434.pdf. [in Russian].

29. Rafalsky V, Averyanov A, Bart B, Minina E, Putilovskiy M, Andrianova E. et al. Efficacy and safety of Ergoferon versus oseltamivir in adult outpatients with seasonal influenza virus infection: a multicenter, open-label, randomized trial. *Int J Infect Dis.* 2016 Oct;51:47-55. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.09.002.
30. Nikiforov VV, Ruzhencova TA. Klinicheskaya effektivnost' i bezopasnost' Ergoferona pri grippe i drugih ostryh respiratornyh virusnyh infekciyah: kriticheskaya ocenka s pozicij dokazatel'noy mediciny. *Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie.* 2019;8(4):84-97. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-14011. [in Russian].
31. Zaplatnikov AL, Blohin BM, Geppe NA, Kondyurina EG, Sukalo AV, Vojtovich TN. Rezul'taty mezhdunarodnogo mnogocentrovogo issledovaniya reliz-aktivnyh antitel k interferonu gamma v lechenii gripa i ostryh respiratornyh virusnyh infekcij u detej. *RMJ Medical Review.* 2019;8:19-24. [in Russian].
32. Posohova KA, Viktorov OP. Antibiotiki (vlastivosti, zastosuvannya, vzaemodiya). *Navchal'nij posibnik. Ternopil': TDMU; 2005.* 296 s. [in Ukrainian].
33. Robinson J. Everything you need to know about the COVID-19 therapy trials [Internet]. *Pharmaceutical Journal.* 2021 Sept 15 [cited 2021 Sept 23]. Available from: <https://pharmaceutical-journal.com/article/feature/every-thing-you-need-to-know-about-the-covid-19-therapy-trials>.
34. Barer GM, Zoryan EM, Agapov VS, Afanas'ev VV. Racional'naya farmakoterapiya v stomatologii. *Rukovodstvo dlya prakticheskikh vrachej. Moskva: Litterra; 2006.* 568 s. [in Russian].
35. Sallard E, Lescure F-X, Yazdanpanh Y, Mentre F, Peiffer-Smadja N. Type 1 inter-ferons as a potential treatment against COVID-19. *Antiviral Res.* 2020 Jun;178:104791. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104791.
36. Andreakos E, Tsioufas S. COVID-19: lambda interferon against viral load and hyperinflammation. *EMBO Mol Med.* 2020 Jun 8;12(6):e12465. DOI: 10.15252/emmm.202012465.
37. Luckaya IK, Martov VYu. *Lekarstvennye sredstva v stomatologii.* Moskva: Medicinskaya literatura; 2013. 384 s. [in Russian].
38. Prokunina-Olsson L, Alphonse N, Dickenson RE, Durbin JE, Glenn JS, Hartmann R, et al. COVID-19 and emerging viral infections: The case for interferon lambda. *J Exp Med.* 2020 May 4;217(5):e20200653. DOI: 10.1084/jem.20200653.
39. Hui Li, Nian Xiong, Changjun Li, Yanhong Gong, Li Liu, Heping Yang, Xiangping Tan, et al. Efficacy of ribavirin and interferon- α therapy for hospitalized patients with COVID-19: A multicenter, retrospective cohort study. *Int J Infect Dis.* 2021 Mar;104:641-8. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.01.055.
40. Nikiforov VV, Suranova TG, Mironov AYU, Zabozaev FG. Novaya koronavirusnaya infekcija (COVID-19): etiologiya, epidemiologiya, klinika, diagnostika, lechenie i profilaktika. *Uchebno-metodicheskoe posobie.* Moskva; 2020. 55 s. [in Russian].
41. Shul'dyakov AA, Lyapina EP, Soboleva LA, Romancov MG, Perminova TA, Kuznecov VI, et al. Ispol'zovanie induktorov interferonov v klinike infekcionnyh boleznej. *Antibiotiki i khimioterapiya.* 2018;63(3-4):28-36. [in Russian].
42. Sokolova TM, Uryvaev LV, Tazulakhova EB, Ershov FI, Malashenkova IK, Didkovskij NA. Individual'nye izmeneniya ekspressii genov sistemy interferona v kletkah krovi cheloveka pod vliyaniem amiksina i cikloferona. *Voprosy virusologii.* 2005;50(2):32-6. [in Russian].
43. Ershov FI, Kovalenko AL, Romantsov MG. Cikloferon. *Klinicheskaya farmakologiya I terapiya. Rukovodstvo dlya vrachej.* Moskva, Sankt-Peterburg; 1998. 109 s. [in Russian].
44. Bazhanova ED. Tsikloferon: mekhanizm deystviya, funktsii i primeneniye v klinike. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2012;75(7):40-4. [in Russian].
45. Tereshin VA, Sotskaya YaA, Kruglova OV. Effektivnost' cikloferona pri lechenii i profilaktike gripa i ORVI u detej i podrostkov. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii.* 2014;59(2):103-108. [in Russian].
46. Sokolova TM, Uryvaev LV, Tazulakhova EB, Ershov FI, Malashenkova IK, Didkovskij NA. Individualnye izmeneniya ekspressii genov sistemy interferona v letkax krovi cheloveka pod vliyaniem amiksina i cikloferona. *Voprosy virusologii.* 2005;50(2):32-6. [in Russian].
47. Yin M, Zhang Y, Li H. Advances in research on immuno-regulation of macrophages by plant polysaccharides. *Front. Immunol.* 2019;10:145. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00145.
48. Shim EH, Choung SY. Inhibitory effects of Solanum tuberosum L. var. vitelotte extract on 2,4-dinitrochloroben-zene-induced atopic dermatitis in mice. *J. Pharm. Pharmacol.* 2014;66(9):1306-16. DOI: 10.1111/jph.12254.
49. Kang Mah, Choung S-Y. Solanum tuberosum L. cv Hongyoung extract inhibits 2,4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Mol Med Rep.* 2016 Oct;14(4):3093-103. DOI: 10.3892/mmr.2016.5595.
50. Douglas NM, Anstey NM, Angus BJ, Nosten F, Price RN. Artemisin combination therapy for vivax malaria. *Lancet.* 2010 June;10(6):405-16. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70079-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70079-7).
51. Karomotov ID, Kahhorova SIK. Lekarstvennoye rastenije polin' gor'kaya – chimicheskij sostav. *Biologiya i integrativnaya medicina.* 2018 Okt;9(26):84-6. [in Russian].
52. Kapustnik YuO, Bojko MG, Latoguz IK, Kurochka YeO. *Farmakoterapiya aritmij sercyu.* Poltava: ASMI; 2002. 334 s. [in Ukrainian].

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ПРОТИВІРУСНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ ЗАХВОРЮВАНЬ, ЩО СПРИЧИНЕНІ ВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ COVID-19

Власенко Н. О., Капустник Ю. О.

Резюме. Протівірусні препарати рибавірин та ремдесевір мають провідне місце при терапії різних форм коронавірусної хвороби, в тому числі для лікування хворих з тяжкою формою, коли для них є необхідною киснева підтримка.

Механізм дії рибавірину пов'язаний з тим, що цей препарат конкурує із гуаназином та аденозином за зв'язок із ферментами, які забезпечують синтез ДНК та РНК та пригнічує активність вірусних полімераз. Рибавірин є гуанозиним (рибонуклеїновим) аналогом, що блокує синтез вірусної РНК. Отже, за механізмом дії він є інгібітором нуклеотидів. Рибавірин є проліками, які при метаболізмі нагадують нуклеотиди пуринової РНК. Рибавірин проходить через клітинні мембрани і далі метаболізується із утворенням моно-, ди- та трифосфату. Фармакологічну активність має рибавірин трифосфат. Саме рибавірин трифосфат порушує синтез вірусної РНК завдяки порушенню метаболізму РНК, який забезпечує реплікацію вірусу.

Ремдесевір є аденозиним нуклеотидним препаратом та належить до проліків. Препарат є сполукою, що містить аденозиннуклеозидфосфат. Препарат метаболізується в клітинах організму з наступним утворенням фармакологічно активного метаболіту нуклеозидтрифосфату. Ремдесевіру трифосфат є аналогом АТФ. Він конкурує з природним АТФ-субстратом за включення у склад РНК-ланцюга, що формується, за допомогою РНК-залежної РНК-полімерази вірусу SARS-CoV-2. Під впливом ремдесевіру відбувається затримання обриву ланцюга під час реплікації вірусної РНК.

На відміну від багатьох інших препаратів, які є термінаторами збірки ланцюга, дія ремдесевіру не пов'язана із запобіганням додавання безпосередньо наступного за ним нуклеотиду. Його дія реалізується завдяки перериванню ланцюгу збірки РНК після додавання п'яти додаткових основ до зростаючого ланцюга РНК. Протівірусні лікарські засоби фавіпіравір та його аналоги авіфавір, ареплівір та коронавір, а також ергоферол,

доцільно використовувати лише для лікування хворих, інфікованих вірусом SARS-CoV-2, із легким та середнім за тяжкістю перебігом. Препарат, що використовується для терапії СНІДу лопінавір/ритонавір полегшує перебіг навіть тяжкої форми коронавірусної хвороби.

У комплексну терапію полісегментарної COVID-пневмонії слід включати антибіотики: напівсинтетичні пеніциліни широкого спектру дії – амоксицилін та аугментин, цефалоспорини, фторхінолони, азитроміцин та доксициклін. Для профілактики і лікування коронавірусної хвороби слід використовувати інтерферони та індуктори інтерферону. Найбільш доцільним є застосування інтерферону альфа-2b та індуктору інтерферону циклоферону. Для лікування пацієнтів з COVID-інфекцією різного ступеню тяжкості для її профілактики доцільно призначати препарати, що містять реліз-активні антитіла до інтерферону гамма – ергоферон та анаферон. До запобіжних заходів при інфікуванні вірусом SARS-CoV-2 належить використання інтерферонів та індукторів інтерферону, зокрема циклоферону. У терапію коронавірусної хвороби слід включати препарати, що містять реліз-активні антитіла до інтерферону гамма – ергоферон та анаферон. Крім того, дані препарати застосовуються для профілактики COVID інфекції. Лікарські засоби, що вироблені із рослини *Solanum Tuberosum*, в особливості панавір, мають найбільшу ефективність у порівнянні з іншими імуномодельовальними засобами рослинного походження. Профілактичний ефект препаратів полину, зокрема артемізіну, не є повністю доведеним.

Ефект арбідолу для профілактики та лікування хворих із COVID інфекцією не є повністю доведеним. Використання хлорохіну (делагілу), гідроксихлорохіну (плаквенілу) та інших похідних хлорохіну, наприклад меклохіну, не є ефективним для попередження і лікування коронавірусної хвороби.

Ключові слова: коронавірусна хвороба, противірусні засоби, інтерферони, індуктори інтерферону.

FEATURES OF THE USE OF ANTIVIRAL DRUGS FOR THE TREATMENT AND PREVENTION OF DISEASES CAUSED BY THE COVID-19 VIRAL INFECTION

Vlasenko N. A., Kapustnik Yu. O.

Abstract. Antiviral drugs ribavirin and remdesevir are of great importance in the treatment of various forms of coronavirus disease, including for the treatment of patients with severe form of it, when oxygen support is necessary for them.

The mechanism of action of ribavirin is because this drug competes with guanine and adenosine for binding with enzymes that provide DNA and RNA synthesis. Inhibition of the activity of viral polymerases is second effect. Ribavirin is a guanosine (ribonucleic) analog. It causes block of the synthesis of viral RNA. Thus, according to the mechanism of action, this drug is a nucleotide inhibitor. Ribavirin is a prodrug that is similar in structure to purine RNA. Ribavirin passes across the cell membranes and then it is metabolized with the subsequent formation of mono-, di- and triphosphate. Only ribavirin triphosphate has pharmacological activity. This ribavirin triphosphate causes disruption of the synthesis of viral RNA due to a violation of RNA metabolism that occurs during virus replication.

Remdesevir is a compound that contains adenosine nucleoside phosphate. The drug metabolizes in the cells of the human body with the subsequent formation of a pharmacologically active metabolite, which is nucleoside triphosphate. Remdesevir triphosphate is an analog of ATP. This drug competes with a natural ATP substrate for inclusion in the RNA chain, which creates due to action of the RNA-dependent RNA polymerase of the SARS-CoV-2 virus.

The chain break delays during viral RNA replication under the influence of remdesevir. Unlike many other drugs that are terminators of the chain assembly, the effect of remdesevir is not associated with the prevention of the addition of the nucleotide, which is located immediately after it. The effect of remdesevir is realized due to interrupting the RNA assembly chain by adding five additional bases to the increasing RNA chain. Antiviral drugs favipiravir and its analogues avifavir, areplivir and coronavir, as well as ergoferon, can be useful only for the treatment of patients infected with SARS-CoV-2 virus, with a mild and moderate current of disease. The combined preparation lopinavir/ritonavir can be administered for facilitation of condition of patients even a severe form of coronavirus disease. In the complex of therapy of polysegmental COVID-pneumonia, it is necessary to include antibiotic drugs: semi-synthetic broad-spectrum penicillins amoxicillin, augmentin, cephalosporins, fluoroquinolones, azithromycin and doxycycline. Interferons and interferon inducers can be useful for the prevention and treatment of coronavirus disease. It is most advisable to use interferon alpha-2b and the interferon inducer cycloferon. It is advisable to use drugs that contain release-active antibodies to interferon – gamma-ergoferon and anaferon for the treatment of patients with coronavirus disease with a different severity. Besides, these preparations are useful for the prevention of COVID infection. Medicines that are made from the *Solanum tuberosum* plant, in particular panavir, have the greatest effectiveness for the prevention of coronavirus disease in comparison with other immunomodulating drugs of plant origin. The preventive effect of drugs from the wormwood plant, for example artemisinin, is not completely provable. The effect of arbidol for the prevention and treatment of patients with COVID infection is not completely provable also. The use of chloroquine (delagil), hydroxychloroquine (plakvenil) and other chloroquine derivatives, for example, mefloquine is not effective for the prevention and treatment of coronavirus disease.

Key words: coronavirus disease, antiviral drugs, interferons, interferon inducers.

ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Vlasenko N. A.: 0000-0003-2159-5229^{DEF}
Kapustnik Yu. U.: 0000-0002-6393-2943^{ADE}

Конфлікт інтересів:

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів в даній статті.

Адреса для кореспонденції

Власенко Наталія Олександрівна
Полтавський державний медичний університет
Адреса: Україна, 36000, м. Полтава, вул. Шевченка, 23
Тел.: +380973657169
E-mail: vlasenkonata88@gmail.com

A – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Рецензент – доц. Луценко Р. В.

Стаття надійшла 02.02.2021 року

Стаття прийнята до друку 01.08.2021 року

DOI 10.29254/2077-4214-2021-3-161-26-31

УДК 611.718.4.012.013

Григор'єва П. В.

ОНТОЛОГІЯ УРОДЖЕНИХ ВАД СТЕГНОВОЇ КІСТКИ

Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці, Україна)

grigorjevapv@gmail.com

Уроджені вади розвитку (УВР) нижніх кінцівок представлені широким спектром аномалій, які виникають внаслідок порушення формування або диференціації однієї чи декількох кісток. На підставі проведеного аналізу джерел літератури зроблена спроба узагальнення існуючих відомостей про УВР скелета нижніх кінцівок і запропонована їх класифікація та тлумачення відповідно до алфавіту. УВР нижніх кінцівок відносно рідкісні, частота випадків становить приблизно 1 на 1300-2000 живонароджених. УВР довгих кісток нижніх кінцівок, як правило, однобічні та поодинокі, але можуть бути пов'язані з аномаліями інших кісток та / або нутроців. УВР стегна найчисельніша група аномалій нижніх кінцівок, серед них виділяють 4 основних підгрупи. До першої підгрупи належать УВР стегнової кістки, при яких наявні всі сегменти кістки. Сюди відносяться вкорочення стегна, різного роду деформації кістки та гіпоплазія проксимальних чи дистальних її відділів. Друга підгрупа характеризується відсутністю проксимального відділу стегнової кістки. Третя підгрупа представлена лише зачатками виростків стегна, а у пацієнтів четвертої підгрупи – стегнова кістка відсутня.

При підозрі на порушення розвитку стегнової кістки слід виключити інші уроджені аномалії, зокрема, стегново-лицевий синдром, синдром стегново-маломілкової кісток, та більш важкі деформації, такі як, ахондрогенез, ахондроплазія, хондроектодермальна і танатофорна дисплазія.

Поглиблене вивчення морфогенезу стегнової кістки допоможе на ранніх термінах вагітності діагностувати порушення її розвитку, обирати оптимальну тактику ведення вагітності і пологів, а також удосконалити методи хірургічної корекції та реабілітації таких пацієнтів.

Ключові слова: стегнова кістка, уроджені вади розвитку, анатомія, людина.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Дослідження є фрагментом планової комплексної теми кафедри гістології, цитології та ембріології (зав. – д.мед.н., проф. О. В. Цигикало) Буковинського державного медичного університету «Структурно-функціональні особливості тканин і органів в онтогенезі, закономірності варіантної, конституційної, статеві-вікової та порівняльної морфології людини» (№ державної реєстрації 0121U110121).

Вступ. Уроджені вади розвитку (УВР) нижніх кінцівок представлені широким спектром аномалій, які виникають внаслідок порушення формування або диференціації однієї чи декількох кісток. УВР нижніх кінцівок відносно рідкісні, але не виняткові, частота випадків становить приблизно 1 на 1300-2000 живонароджених [1]. УВР довгих кісток нижніх кінцівок, як правило, однобічні та поодинокі, але можуть бути пов'язані з аномаліями інших кісток та / або нутроців [2].

Відомі класифікації УВР зазвичай неточні, часто оперують історичними термінами, тому потребують перегляду і доопрацювання. Оновлена класифікація Gold та співавт. включає всі можливі варіанти УВР нижніх кінцівок, починаючи з 2 основних груп: повного та вогнищевого ураження однієї або декількох кінцівок. Вогнищеві ураження кісток, у свою чергу, поділяються на 3 типи: вставні, поздовжні та поперечні [1].

Актуальним у світі, зокрема у Європі (EU RD Platform), стає поглиблення та узагальнення уже існуючих знань про рідкісні захворювання та уроджені аномалії. Для отримання чіткої статистичної картини стосовно УВР створено платформу EUROCAT. Це європейська мережа регіональних реєстрів для епідеміологічного нагляду за уродженими аномаліями. Центральна база даних містить інформацію про УВР серед народжених, мертвонароджених та перерваних вагітностей, використовуючи стандартизовану класифікацію та кодування. Ці високоякісні дані дозволяють здійснювати епідеміологічний нагляд за уродженими аномаліями, оцінювати ефективність методів пренатальної діагностики, передбачити рі-