

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В МИРЕ И В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ COVID-19

Кошерова Б.Н.¹, Бегайдарова Р.Х.¹, Алшынбекова Г.К.¹, Сатиболдиева А.Д.¹, Садибекова М.Б.¹

¹Медицинский университет Караганды, кафедра Инфекционных болезней и фтизиатрии, Караганда, e-mail: r.h.begaidarova@mail

В литературном обзоре суммирована информация об основных методах лекарственной терапии, используемых в мире и в Республике Казахстан для лечения COVID-19. Проблема выбора эффективной этиотропной терапии COVID-19 является одной из актуальных. Наибольшее количество исследований по тестированию этих препаратов проводилось учеными из Китая, США и стран Европы. Следует отметить, что среди этих препаратов нет ни одного нового, разработанного специально для лечения COVID-19. Используются противомалярийные и противовирусные препараты, при этом отмечено увеличение объемов применения гидроксихлорохина, фавипиравира и лопинавира+ритонавира в период пандемии, сопровождавшееся значительным ухудшением количественных и качественных показателей безопасности этих лекарственных средств. Указаны основные риски применения этих препаратов при COVID-19. Сделан вывод о необходимости пересмотра рекомендаций по использованию рассмотренных препаратов для терапии новой коронавирусной инфекции. В ходе изучения вируса параллельно с накоплением опыта практически все этиотропные препараты показали свою низкую эффективность или ее отсутствие в отношении возбудителя COVID-19 – SARS-CoV-2. Этиотропные препараты соответствовали всем международным стандартам того времени, но благодаря своевременной актуализации были исключены из протоколов лечения COVID-19 Республики Казахстан.

Ключевые слова: COVID-19, этиотропная терапия, безопасность, взаимодействие препаратов, противопоказания.

COMPARATIVE ANALYSIS OF MEDICINES USED WORLDWIDE AND IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN FOR THE TREATMENT OF COVID 19

Kosherova B.N.¹, Begaidarova R.K.¹, Alshynbekova G.K.¹, Satiboldieva A.D.¹, Sadibekova M.B.¹

¹Karaganda Medical University, Department of Infectious Diseases and Phthisiology, Karaganda, e-mail: r.h.begaidarova@mail

The literature review summarizes the information on the main methods of drug therapy used in the world and in the Republic of Kazakhstan to treat COVID-19. The problem of choosing an effective etiological therapy for COVID-19 is one of the urgent ones. The largest number of studies testing these drugs was conducted by scientists from China, the United States and Europe. It should be noted that among these drugs there is not a single new one developed specifically for the treatment of COVID-19. Antimalarial and antiviral drugs are used, with an increase in the use of hydroxychloroquine, favipiravir and lopinavir + ritonavir during the pandemic. The main risks of using these drugs in COVID-19 are indicated. It was concluded that it is necessary to revise the recommendations on the use of the considered drugs for the treatment of a new coronavirus infection. In the course of studying the virus and in parallel gaining experience, almost all etiotropic drugs have shown their low or no efficacy against the causative agent of COVID-19 – SARS-CoV-2. Etiotropic drugs met all international standards of that time, but due to timely updating, they were excluded from the COVID-19 treatment protocols of the Republic of Kazakhstan.

Keywords: COVID-19, etiological therapy, safety, drug interaction, contraindications.

Одной из серьезных проблем современного здравоохранения является новая коронавирусная инфекция — COVID-19, объявленная Всемирной организацией здравоохранения глобальной пандемией. Обеспокоенность вызывает тот факт, что у заболевших наблюдаются высокие показатели смертности, вакцины от вируса находятся в стадии разработки, специфической терапии как таковой нет.

Известно, что коронавирусная инфекция (COVID-19) – острое инфекционное заболевание, вызываемое новым штаммом коронавируса SARS-CoV-2 с аэрозольно-капельным и контактно-бытовым механизмом передачи. Патогенетически COVID-19 характеризуется вирусемией, локальным и системным иммуновоспалительным процессом, эндотелиопатией, гиперактивностью коагуляционного каскада, что приводит к развитию микро- и макротромбозов и гипоксии. Клинически протекает от бессимптомных до манифестных форм с интоксикацией, лихорадкой, преимущественным поражением легких и внелегочными поражениями разных органов и систем (эндотелия сосудов, сердца, почек, печени, поджелудочной железы, кишечника, предстательной железы, центральной и периферической нервной систем). При этом отмечается очень высокий риск развития осложнений, таких как: острый респираторный дистресс – синдром (ОРДС), острая дыхательная недостаточность (ОДН), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), сепсис, шок, синдром полиорганной недостаточности (СПОН) [1].

Проблема выбора эффективной этиотропной терапии COVID-19 является одной из актуальных. Согласно литературным данным, отсутствуют лекарственные препараты с доказанной эффективностью и нет общепринятых схем этиотропного лечения, основанных на клинических исследованиях (КИ). Следует помнить, что все препараты имеют побочные эффекты, которые могут проявляться или усиливаться при их совместном применении или в комбинациях, ранее широко не использовавшихся в интенсивной терапии. Все это приводит к попыткам применения различных схем препаратов с постоянной разработкой и обновления методических пособий и клинических рекомендаций по ведению пациентов в зависимости от тяжести состояния [2].

В настоящее время во всем мире проводятся многочисленные клинические исследования, такие как: RECOVERY, SOLIDARITY и иные, окончательные или промежуточные результаты которых позволяют регулярно анализировать и пересматривать подходы по эмпирическому лечению пациентов с COVID-19 экспериментальными препаратами с предполагаемой этиотропной эффективностью (назначения off-label) [3]. Этиотропные препараты назначаются с целью подавления репликации вируса и снижения вирусной нагрузки. Их использование допустимо в случае, если потенциальная польза превышает риск их применения, при предварительном подписании пациентами (родственниками, опекунами и пр.) информированного согласия и в рамках клинических исследований [4].

Цель работы: провести систематический поиск научных публикаций по лечению COVID-19.

Материал и методы исследования

Для достижения поставленной цели проведен систематический поиск научных публикаций по лечению COVID-19 в поисковых системах PubMed, Web of Science, Google Scholar, в электронной научной библиотеке CyberLeninka.

Результаты исследования и их обсуждение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Centers for Disease Control and Prevention (CDC) и British Medical Journal (BMJ), во многих странах мира в лечении COVID-19 используется сходный перечень лекарственных средств (ЛС), среди которых часто присутствуют некоторые противомалярийные и противовирусные препараты [5, 6]. Применение таких средств «off-label» (перепрофилирование) не всегда может дать ожидаемую эффективность [7, 8]. Обоснованность, эффективность и безопасность применения этих ЛС при COVID-19 изучаются на постоянной основе с использованием клинических исследований [9, 5, 10]. Результаты клинических исследований нередко противоречивы, что требует продолжения их проведения.

По данным литературного обзора, для терапии COVID-19 применялись следующие препараты: аминохинолиновые производные хлорохин (ХЛ), гидроксихлорохин (ГХЛ); противовирусные препараты, оказывающие эффекты против вируса иммунодефицита человека (лопинавир+ритонавир), противовирусные против гриппа (осельтамивир, фавипиравир), другие противовирусные препараты (рибавирин, ремдесивир), препараты интерферонов (рекомбинантный интерферон бета-1b), антибактериальные препараты группы макролидов (азитромицин) и др. [8, 11, 12].

По данным Б.К. Романова, анализ данных по лечению COVID-19 указывает на то, что в России, как и в других странах мира, используются противомалярийные и противовирусные препараты в субмаксимальных дозах. Проведен сравнительный анализ индивидуальных сообщений о нежелательной реакции (ICSR), внесенных в базу данных Vigibase, для гидроксихлорохина, фавипиравира и лопинавира+ритонавира за 6 месяцев 2019 г. и за аналогичный период в 2020 г., соответствующий глобальной «первой волне».

Отмечено увеличение объемов применения гидроксихлорохина, фавипиравира и лопинавира+ритонавира в период пандемии, сопровождавшееся значительным ухудшением количественных и качественных показателей безопасности этих лекарственных средств. Указаны основные риски применения этих препаратов при COVID-19. Сделан вывод о необходимости пересмотра рекомендаций по использованию рассмотренных препаратов для терапии новой коронавирусной инфекции [13].

Аналогичная ситуация имела место в Республике Казахстан. Первый национальный клинический протокол был разработан 3 февраля 2020 г., и в качестве этиотропной терапии был рекомендован off-label лопинавир+ритонавир пациентам с лабораторным

подтверждением (ПЦР) COVID-19. По мере накопления результатов исследований не представлялось возможным сделать бесспорный вывод об эффективности и безопасности лопинавира+ритонавира. В дальнейшем, в текущей ситуации в связи с ограниченностью доказательной базы по лечению COVID-19 применение этиотропной терапии для оказания медицинской помощи в клиническом протоколе допускалось в качестве «сострадательного лечения». Согласно принятому в мировой практике протоколу лечение проводилось при подписании информированного согласия пациентов в установленном порядке, в случае если потенциальная польза для него превысит риск применения ЛС. Настоящий клинический протокол диагностики и лечения COVID-19 в Республике Казахстан от 15 июля 2020 г., протокол № 107 – результат нескольких актуализаций (всего 12) на основе международных исследований и лучших практик.

Препарат лопинавир+ритонавир исключен из действующего клинического протокола по лечению COVID-19. Несмотря на то что в начале пандемии китайские коллеги получили положительный результат: при его раннем применении отмечали снижение виремии и распространения процесса в легких, в дальнейших исследованиях лопинавир+ритонавир, представляющий собой ингибитор протеазы ВИЧ, не продемонстрировал свою эффективность при COVID-19 [14]. В отдельных исследованиях указывается, что польза от препарата была заметна в случае применения средства на ранней стадии коронавирусной инфекции [15], однако в силу других факторов препарат потерял актуальность при дальнейшем применении. Например, при применении лопинавира+ритонавира вызывает настороженность проявление выраженного гепатотоксического действия. После применения препарата у пациентов нарастает интоксикационный и диспепсический синдром с ухудшением общего состояния, но также он обладает гепатотоксическим действием [16].

Как показывает обзор, хлорохин и гидроксихлорохин, известные как препараты для лечения малярии, широко применяются в лечении нового коронавируса SARS-CoV-2. Хлорохин и гидроксихлорохин принадлежат к классу аминохинолинов, которые, помимо проявления противомаларийной эффективности, могут воздействовать на различные вирусы, такие как вирус Зика, вирусы SARS CoV и MERSCoV, что было выявлено в исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Противовирусная активность аминохинолинов связана с их способностью воздействовать на эндосомальную ацидификацию, что делает ХЛ и ГХЛ противовирусными препаратами широкого спектра [17]. Применение данных препаратов было основано на их противовирусных и противовоспалительных свойствах *in vitro*, которые в странах Европы показали улучшение картины течения COVID-19 по радиологическим и вирусологическим показателям [18]. Если в отдельных ретроспективных исследованиях по гидроксихлорохину при лечении коронавируса COVID-19 наблюдался положительный эффект, то ни одно из

рандомизированных клинических испытаний не подтвердило эффективность гидроксихлорохина. Гипотеза о механизме действия гидроксихлорохина менялась от прямого противовирусного эффекта до иммуносупрессивного действия (снижение риска развития цитокинового шторма). Было доказано, что побочными эффектами гидроксихлорохина являются возникновение сердечной аритмии, удлинение интервала QT у пациентов старше 65 лет с сопутствующей патологией и развитие летального исхода [18]. Также фактором в пользу исключения препаратов из протоколов лечения коронавирусной инфекции является то, что для пациентов с тяжелой степенью тяжести заболевания COVID-19 назначение гидроксихлорохина особым образом не отражается на динамике клинических проявлений [18]. При COVID-19 случаи смерти также установлены на фоне комбинаторного эффекта гидроксихлорохина и азитромицина. Необходимо отметить, что не все исследования показывают положительную корреляцию летальности и применения азитромицина и гидроксихлорохина при SARS-CoV-2. Результаты исследования 2020 г. показывают, что в комбинации препараты не коррелируют с внутрибольничной летальностью. Другие же исследования показывают, что применение этих препаратов влияет на снижение смертности от COVID-19 [19].

В 2020 г. ВОЗ запустила международное клиническое исследование «Solidarity» («Солидарность») с участием почти 12 000 пациентов в 500 больницах более 30 стран в целях поиска эффективного лекарственного средства для лечения COVID-19. Весной текущего года ВОЗ приостановила испытания препаратов хлорохина и гидроксихлорохина, так как они незначительно влияют или вообще не влияют на общую смертность, наступление потребности в вентиляции легких или сроки пребывания в больнице госпитализированных пациентов. Данные препараты также были исключены из протокола по лечению COVID-19 в Казахстане [20].

На основе имеющейся доказательной базы более благоприятным в этиотропной терапии по сравнению с вышеописанными препаратами при лечении COVID-19 являлся противовирусный препарат фавипиравир. Известно, что это пуриновый аналог нуклеиновой кислоты, который избирательно ингибирует РНК-зависимую РНК-полимеразу вируса и разрешен в Японии для лечения пандемического гриппа. Помимо лечения вируса гриппа и широкого спектра РНК-содержащих вирусов, фавипиравир применяли для лечения от Эболы, лихорадки Западного Нила, вируса Зика, но препарат не показал убедительных результатов.

Применение фавипиравира в практике лечения COVID-19 основывалось на его эффективности в отношении остановки негативного действия вируса, а также на относительно легких и управляемых побочных действиях. В Китае получили данные, которые оказались вполне обнадеживающими: у госпитализированных пациентов быстрее снижалась вирусная нагрузка и

была положительная динамика визуализации грудной клетки. Для 35 пациентов, включенных в группу First Person View (FPV), и 45 пациентов в контрольной группе все исходные характеристики были сопоставимы. Группа, в которой использовался фавипиравир, показала значительное улучшение КТ грудной клетки по сравнению с контрольной группой, со степенью улучшения 91,43% по сравнению с 62,22% ($p=0,004$). После корректировки на возможные факторы, влияющие на факторы, фавипиравир также показал более высокий уровень улучшения при КТ грудной клетки. Однако с учетом крайне малого количества пациентов в исследуемой и контрольной группах вывод о необходимости дальнейших испытаний остается актуальным. Несколько небольших исследований показывают положительные результаты, в том числе то, что вирус у амбулаторных пациентов при лечении фавипиравиром исчезает быстрее. Дальнейшее изучение фавипиравира необходимо, в том числе, на амбулаторном этапе, хотя бы для определения соотношения риска и пользы. Изучения требует также дозировка фавипиравира для исследования концентрации препарата в крови пациентов, необходимой для подавления репликации вируса [21]. Вместе с тем применение фавипиравира в практике лечения COVID-19 продолжается в Индии, Саудовской Аравии, Турции в рамках клинических исследований и с информированного согласия пациентов. Достаточно изучены побочные действия фавипиравира, такие как удлинение интервала QT, гепатотоксичность, гипотензия, брадикардия, диарея, лейкопения, тромбоцитопения, тахикардия и рабдомиолиз [22]. Препарат противопоказан «женщинам с известной или предполагаемой беременностью в связи с тератогенностью» [23].

В мировом опыте в ряде препаратов для лечения нового коронавируса обозначается такое средство, как ремдесивир. Ремдесивир является аналогом аденозин-5-монофосфата (АМФ) с противовирусной активностью в отношении вируса гепатита В и вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), а также *in vitro* против вируса Эбола, парамиксовирусов, вирусов кори, эпидемического паротита, пневмовирусов, таких как респираторно-синцитиальный вирус, и многих коронавирусов, включая вирусы SARSCoV и MERSCoV. По активности ремдесивира в отношении вируса SARS-CoV-2 была выдвинута гипотеза о конкурентном подавлении РНК-зависимой РНК-полимеразы и во встраивании АМФ в растущую цепь РНК, что вызывало остановку транскрипции [6].

Эффективность препарата на практике не демонстрирует однозначных преимуществ в его назначении по сравнению с другими препаратами. К примеру, одно из исследований, однако, не имеющее статистической значимости, показывает меньший период пребывания в больнице пациентов, получавших ремдесивир, чем пациентов, получавших плацебо. Еще одним фактом (но также не имеющим статистической значимости) в пользу препарата служит

снижение смертности среди тех, кто получал ремдесивир. Сокращенное время выздоровления явилось главной причиной одобрения применения данного препарата в США [24].

20 ноября 2020 г. ВОЗ выпустила условную рекомендацию, в которой не рекомендуется применять ремдесивир у госпитализированных пациентов независимо от тяжести заболевания. В настоящее время полученные результаты свидетельствуют об отсутствии существенного влияния на такие показатели, как: смертность, необходимость искусственной вентиляции легких, сроки улучшения клинических показателей, имеющие большое значение. Работа над ними началась 15 октября, когда были опубликованы промежуточные результаты клинического исследования ВОЗ «Solidarity». Данные, рассмотренные группой, включали результаты этого исследования, а также трех других рандомизированных контролируемых исследований. В целом в рамках четырех исследований были изучены данные в отношении более чем 7000 пациентов.

Группа по разработке руководящих принципов ВОЗ признала необходимость проведения дальнейших исследований, особенно для обеспечения большей определенности данных по конкретным группам пациентов. Они высказались за продолжение участия в исследованиях по оценке ремдесивира. В данном случае условная рекомендация предлагает воздержаться от использования ремдесивира. Это означает, что данных, свидетельствующих в пользу применения этого препарата, недостаточно.

Выводы

1. Тактика лечения пациентов с коронавирусной инфекцией менялась в зависимости от прогресса изучения патогенеза нового вируса.

2. В период массового заражения в начале 2020 г. для всего мира вирус был совершенно новым, и все препараты назначались off-label (при этом их применение соответствовало этическим нормам, рекомендованным ВОЗ; перед использованием требовалось информированное согласие на применение этиотропных препаратов).

3. В ходе изучения вируса и при параллельно набираемом опыте практически все этиотропные препараты показали свою низкую эффективность или ее отсутствие в отношении возбудителя COVID-19 SARS-CoV-2.

4. Этиотропные препараты соответствовали всем международным стандартам того времени, но благодаря своевременной актуализации были исключены из протоколов лечения COVID-19 Республики Казахстан.

Список литературы

1. Клинический протокол диагностики и лечения COVID-19, 15.07.2020, РЦПЗ, МЗ РК. [Электронный ресурс]. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/%D0%BA%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D0%B2%D0%B8%D1%80%D1%83%D1%81%D0%BD%D0%B0%D1%8F-%D0%B8%D0%BD%D1%84%D0%B5%D0%BA%D1%86%D0%B8%D1%8F-2019-ncov-%D0%BA%D0%BF-%D0%BC%D0%B7-%D1%80%D0%BA/16390> (дата обращения: 16.01.2021).
2. Левитова Д.Г., Грачева С.А., Самойлов А.С., Удалов Ю.Д., Праскурничий Е.А., Парин О.В. Вопросы безопасности лекарственной терапии COVID-19 // Архивъ внутренней медицины. 2020. № 10 (3). С. 165-187. DOI: 10.20514/2226-6704-10-3-165-187.
3. Wang Y., Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020. No 395 (10223). P. 497-506.
4. Du B.H., Qiu B., Zhan X., Wang Y.S., Kang H.Y.J., Li X.Y., Wang F., B Sun., Tong Z.H. Pharmacotherapeutics for the New Coronavirus Pneumonia. 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32057209> (дата обращения: 16.01.2021).
5. John H. Beigel, Kay M. Tomashek, Lori E. Dodd, Aneesh K. Mehta, Barry S. Zingman, Andre C. Kalil, Elizabeth Hohmann, Helen Y. Chu, Annie Luetkemeyer. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. [Электронный ресурс]. URL: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2007764?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed (дата обращения: 16.01.2021).
6. Dingyu Zhang, Guanhua Du, Yeming Wang. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020. No 395 (10236). P. 1569–1578.
7. Jason D. Goldman, David C.B., Lye, M.B. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa201530> (дата обращения: 16.01.2021).
8. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). [Электронный ресурс]. URL: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000201/pdf/3000201/Coronavirus%20disease%202019%20%28COVID-19%29.pdf> (дата обращения: 16.01.2021).
9. Paul G. Auwaerter, M.D. ABX Guide Coronavirus COVID-19 (SARS-CoV-2). Johns Hopkins. [Электронный ресурс]. URL: https://www.hopkinsguides.com/Hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540753/all/Remdesivir (дата обращения: 16.01.2021).

10. World Health Organization. Monitored emergency use of unregistered and experimental interventions (MEURI). [Электронный ресурс]. URL: <http://www.who.int/ethics/publications/infectious-disease-outbreaks/en/>. (дата обращения: 16.01.2021).
11. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. (дата обращения: 16.01.2021).
12. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> (дата обращения: 16.01.2021).
13. Романов Б.К. Безопасность гидроксихлорохина, фавипиравира и комбинации лопинавира с ритонавиром при терапии «первой волны» новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.vedomostinicesmp.ru/jour/article/view/334> (дата обращения: 20.01.2021).
14. Tim Smith, Jennifer Bushek, Pharm.D Tony Prosser. Pharm D, COVID-19 drug therapy. 2020. [Электронный ресурс]. URL: http://repository.phb.ac.id/776/1/COVID-19-Drug-Therapy_5.14.2020.pdf (дата обращения: 16.01.2021).
15. Yao T.T., Qian J.D., Zhu W.Y., Wang Y., Wang G.Q.J. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus - A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *Med. Virol.* 2020. Vol. 92. No 6. P. 556–563. DOI: 10.1002/jmv.25729.
16. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19). 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://bestpractice.bmj.com/topics/ru-ru/3000168/emergingtxs#reference> Pop599. (дата обращения: 20.01.2021).
17. Esposito S., Noviello S., Pagliano P. Update on treatment of COVID19: ongoing studies between promising and disappointing results. *Le Infezioni in Medicina.* 2020. No 28 (2). P. 1987.
18. Farzad Mahdavi, Rasoul Mirzaei, Hamze Hasanv and Mohammad Sholeh. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Immunological approaches and emerging pharmacologic treatments'. *Int. Immunopharmacol.* 2020. Vol. 88. P. 106885. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106885.
19. Samia Arshad, Paul Kilgore, Zohra S. Chaudhry, Gordon Jacobsen, Dee Dee Wang, Kylie Huitsing. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19'. *Int. J. Infect. Dis.* 2020. Vol. 97. P. 396–403. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.06.099.
20. В Казахстане приняли новый протокол лечения Covid-19. Больных снова решили лечить “Гидроксихлорохином”. [Электронный ресурс]. URL: <https://informburo.kz/novosti/v->

kazahstane-prinyali-novyuy-protokol-lecheniya-covid-19-bolnyh-snova-reshili-lechit-gidroksihlorohinom.html (дата обращения: 20.01.2021).

21. Qingxian Cai, Minghui Yang, Dongjing Liu, Jun Chen, Dan Shu, Junxia Xia, Xuejiao Liao, Yuanbo Gu, Qiue Cai, Yang Yang, Chenguang Shen, Xiaohe Li, Ling Peng, Deliang Huang, Jing Zhang, Shurong Zhang, Fuxiang Wang, Jiaye Liu, Li Chen, Shuyan Chen, Zhaoqin Wang, Zheng Zhang, Ruiyuan Cao, Wu Zhong, Yingxia Liu, Lei Liu. Experimental Treatment With Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study, *Engineering*. 2020. No 6 (10). P. 1192-1198.

22. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8.1 (1.10.2020 г.) МЗ РФ, 165 с.

23. РЦРЗ (Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК), Коронавирусная инфекция - COVID-19, 10-я редакция с изменениями. [Электронный ресурс]. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/коронавирусная-инфекция-2019-ncov-кп-мз-рк/16390>. (дата обращения: 20.01.2021).

24. Ledford H. Hopes rise for coronavirus drug remdesivir. *Nature*. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-01295-8> (дата обращения: 20.01.2021).