



РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРЯМОГО ПРОТИВО- ВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ

В.Н. Чарушин, В.Л. Русинов, О.Н. Чупахин, О.П. Ковтун, А.А. Спасов



ПРИОРИТЕТЫ НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Указ Президента РФ от 01.12.2016 «О СТРАТЕГИИ НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»

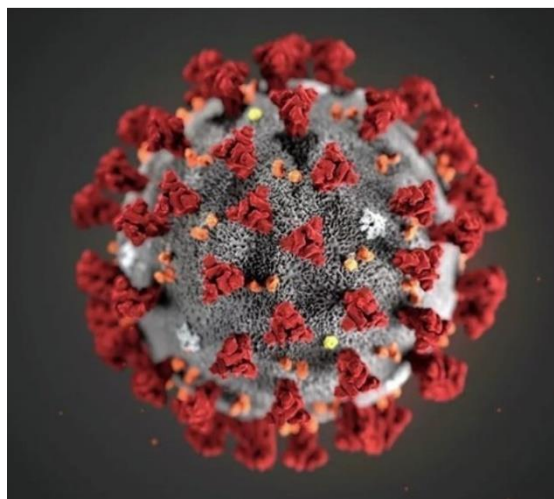
ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА

**Переход к персонализированной медицине, высоко-технологичному здравоохранению и технологиям
здоровье-сбережения, в том числе за счет рациональ-
ного применения лекарственных препаратов ...**

**Поручение Президента РФ В.В. Путина об усилении работ
по созданию препаратов для борьбы с инфекциями**

ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Создание новых препаратов, эффективных в отношении гриппа и других вирусных инфекций – **актуальная и одна из самых сложных задач медицинской химии**



SARS-Cov2

От 10 до 20% населения планеты подвержены вирусным инфекциям в эпидемические периоды!

Особенность вирусов – **их высокая изменчивость**
H1N1, H5N1, H5N2, H7N3, H9N2,...

Пандемия коронавируса 2020-2021:

- 260 млн. инфицированных;
- 5,2 млн. погибших

по состоянию на 01.12.2021

В России:

- более 9,6 млн. инфицированных;
- более 225 тыс. погибших

ПРЕПАРАТЫ УРАЛЬСКОЙ ШКОЛЫ ХИМИКОВ-ОРГАНИКОВ



Академик
И.Я. Постовский

СУЛЬФИДИН – первый отечественный антибактериальный препарат (1936 г.)

ЛАРУСАН - противотуберкулезный препарат

СУКЦИМЕР - детоксикант

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ
ФТОРХИНОЛОНОВОГО РЯДА **ПЕФЛОКСАЦИН**
(1995 г.) и **ЛЕВОФЛОКСАЦИН** (2010):
НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ СИНТЕЗА

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ПРЕПАРАТ **ЛИЗОМУСТИН** (2006) –
СОВМЕСТНО С РОССИЙСКИМ ОНКОЛОГИЧЕСКИМ ЦЕНТРОМ
им. Н.Н. Блохина

ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ПРЕПАРАТ **ТРИАЗАВИРИН** (2014) – СОВМЕСТНО С УРАЛЬСКИМ
ФЕДЕРАЛЬНЫМ УНИВЕРСИТЕТОМ, ИНСТИТУТОМ ГРИППА МЗ РФ, ИНСТИТУТОМ ВОЕННОЙ
МЕДИЦИНЫ (Санкт-Петербург), ВИРУСОЛОГИЧЕСКИМ ЦЕНТРОМ МО РФ (г. Сергиев Посад),
УРАЛЬСКИМ МЕДИЦИНСКИМ УНИВЕРСИТЕТОМ, УРАЛЬСКИМ ЦЕНТРОМ БИОФАРМТЕХНОЛО-
ГИЙ (резидентом «СКОЛКОГО») и ООО «Завод Медсинтез» (г. Новоуральск)



Академик
О.Н. Чупахин

ГЕТЕРОЦИКЛЫ В МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ



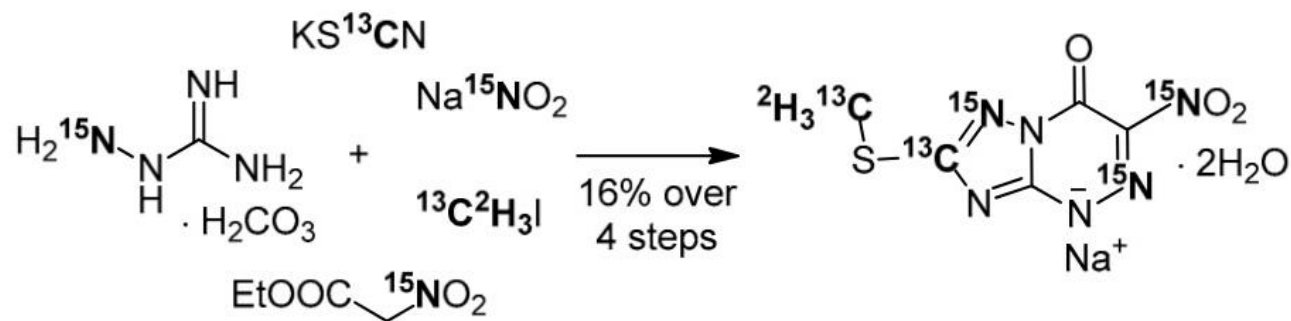
Тематический номер "Гетероциклы против вирусов"

Вирусные инфекции в последние десятилетия стали серьезной угрозой благополучию и безопасности человека, общества и цивилизации. Летальность новых вирусных заболеваний оказалась непомерно высокой в сравнении с традиционными эпидемиями. Развитие таких заболеваний обусловлено многими факторами глобализации цивилизационных процессов, и человечеству придется отвечать на эти вызовы. Нынешняя стремительная и затяжная пандемия COVID-19 показала недостаточность внимания мировой научной общественности к условно безопасным вирусным инфекциям.

Chemistry of Heterocyclic Compounds **2021**, 57(4), 479–482

Antiviral drug Triazavirin, selectively labeled with ^2H , ^{13}C , and ^{15}N stable isotopes. Synthesis and properties

Tatyana S. Shestakova¹, Sergey L. Deev^{1,2*}, Igor A. Khalymbadzha¹, Vladimir L. Rusinov¹, Alexander S. Paramonov³, Alexander S. Arseniev³, Zakhar O. Shenkarev³, Valery N. Charushin^{1,2}, Oleg N. Chupakhin^{1,2}



Наличие трех изотопных меток (дейтерия, углерода 13 и азота-15) создает уникальные возможности для изучения механизма противовирусного действия Триазавирина

REVIEW ARTICLE

Triazavirin might be the new hope to fight Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)

Triazavirín by mohol byť novou nádejou v súboji s koronavírusom 2 vyvolávajúcim ťažký akútne respiračný syndróm (SARS-CoV-2)

Ivan Malík • Jozef Čižmárik • Gustáv Kováč • Mária Pecháčová • Lucia Hudecová

Received January 8, 2021 / Accepted February 12, 2021

**Обзор, содержащий 50 ссылок
на оригинальные статьи
по активности Триазавирина**

ТРИАЗАВИРИН В БОРЬБЕ с COVID-19

Current Molecular Medicine 2021, 21, 645-654

RESEARCH ARTICLE



Triazavirin - Potential Inhibitor for 2019-nCoV Coronavirus M Protease: A DFT Study



Siyamak Shahab^{1,2,3} and Masoome Sheikhi^{4,*}

¹Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus; ²Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus, 13 Surganov Str., Minsk 220072, Republic of Belarus; ³Institute of Chemistry of New Materials, National Academy of Sciences of Belarus, 36 Skarina Str., Minsk 220141, Republic of Belarus; ⁴Independent Researcher, Gonbad-e-Kavoos, Iran

ARTICLE HISTORY

Received: February 25, 2020
Revised: May 03, 2020
Accepted: May 04, 2020

DOI:
10.2174/15665240200666200521075848



Abstract: Background: Triazavirin (2-methylsulfonyl-6-nitro[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,2,4]triazin-7(4H)-one, TZV) is an antiviral drug synthesized. TZV is being investigated for potential application against the Coronavirus 2019-nCoV. Aims and

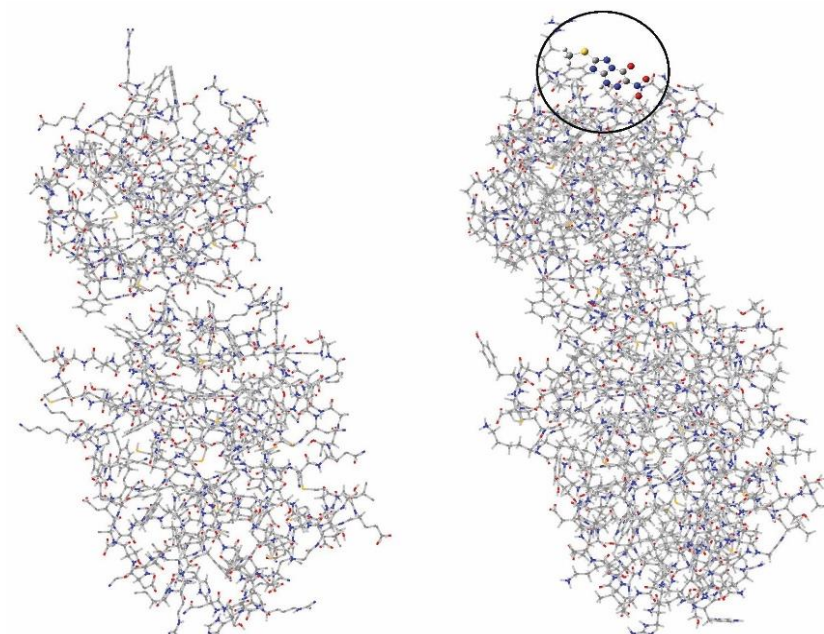
Objectives: In order to find candidate drugs for 2019-nCoV, we have carried out a computational study to screen for effective available drug Triazavirin (C₅H₄N₆O₃S) which may work as inhibitor for the Mpro of 2019-nCoV.

Methods: In the present work, first time the molecular structure of title molecule has been investigated using Density Functional Theory (DFT/B3LYP/MidIX) in gas phase.

Results: The molecular HOMO-LUMO, excitation energies and oscillator strengths of investigated compound have also been calculated and presented. The interaction of TZV compound with the Coronavirus was performed by molecular docking studies.

Conclusion: Therefore, TZV can be used for potential application against the Coronavirus 2019-nCoV.

Keywords: Triazavirin, coronavirus, DFT, electronic properties, molecular docking, HOMO-LUMO.



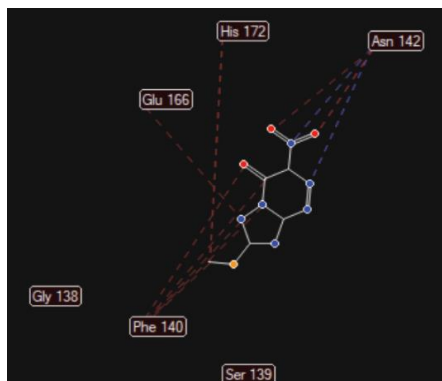
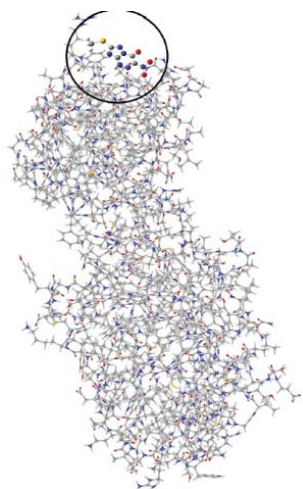
Coronavirus

Corona/Triazavirin

The binding energy for Coronavirus 2019-nCoV and TZV shows a good binding affinity between TZV and 2019-nCoV.

ТРИАЗАВИРИН В БОРЬБЕ с COVID-19

Shahab, S., Sheikhi, M. (2021). Triazavirin - Potential Inhibitor for 2019-nCoV Coronavirus M Protease: A DFT Study. *Current Molecular Medicine*, 2021, vol. 21, issue 8, pp. 645–654.



Показано высокое сродство триазавирин к активному центру главной протеазы за счет формирования водородной связи с Asn 142 и электростатических взаимодействий с остатками His172, Glu166, Gly138, Phe140

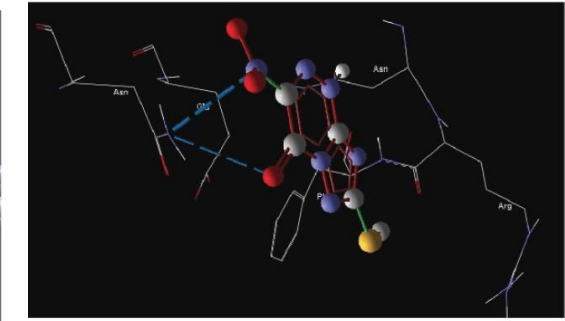
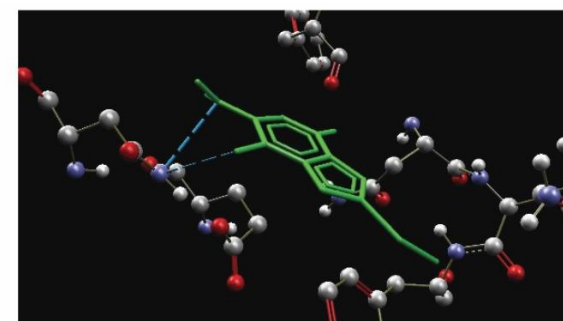
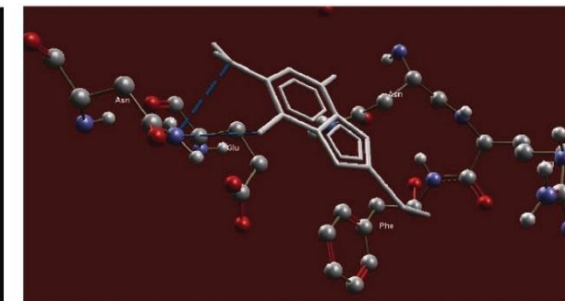
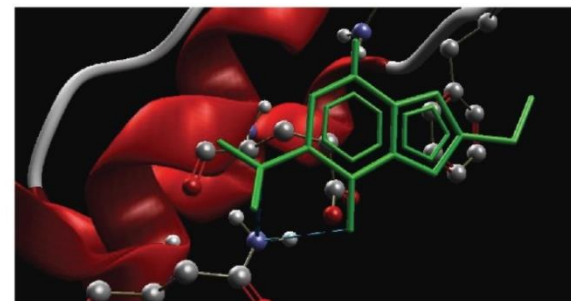
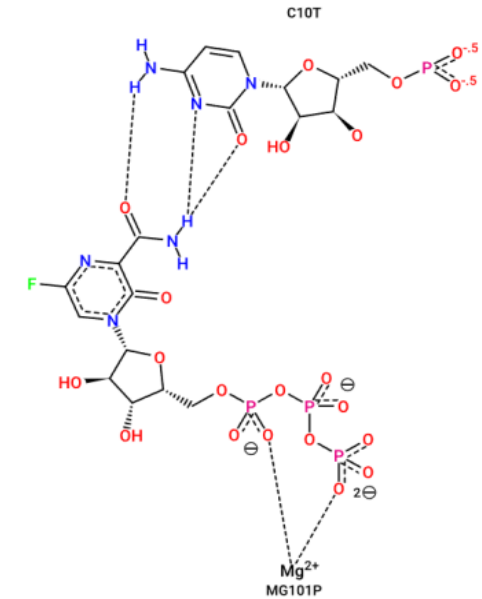
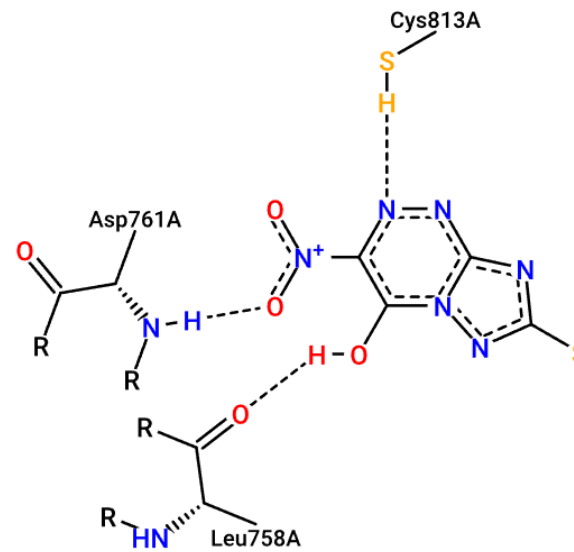
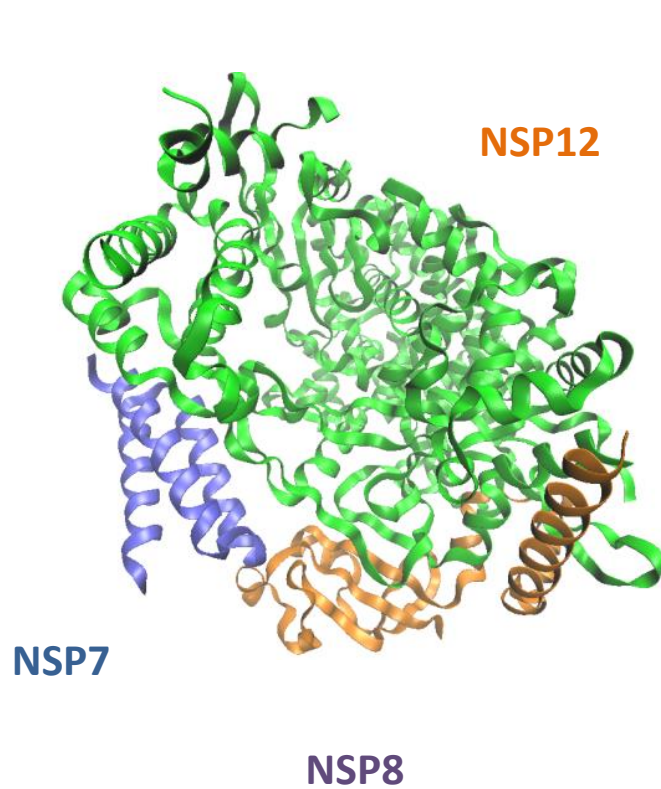


Table 5. Molecular docking energy data for mentioned ligand and Hydrogen bonding.

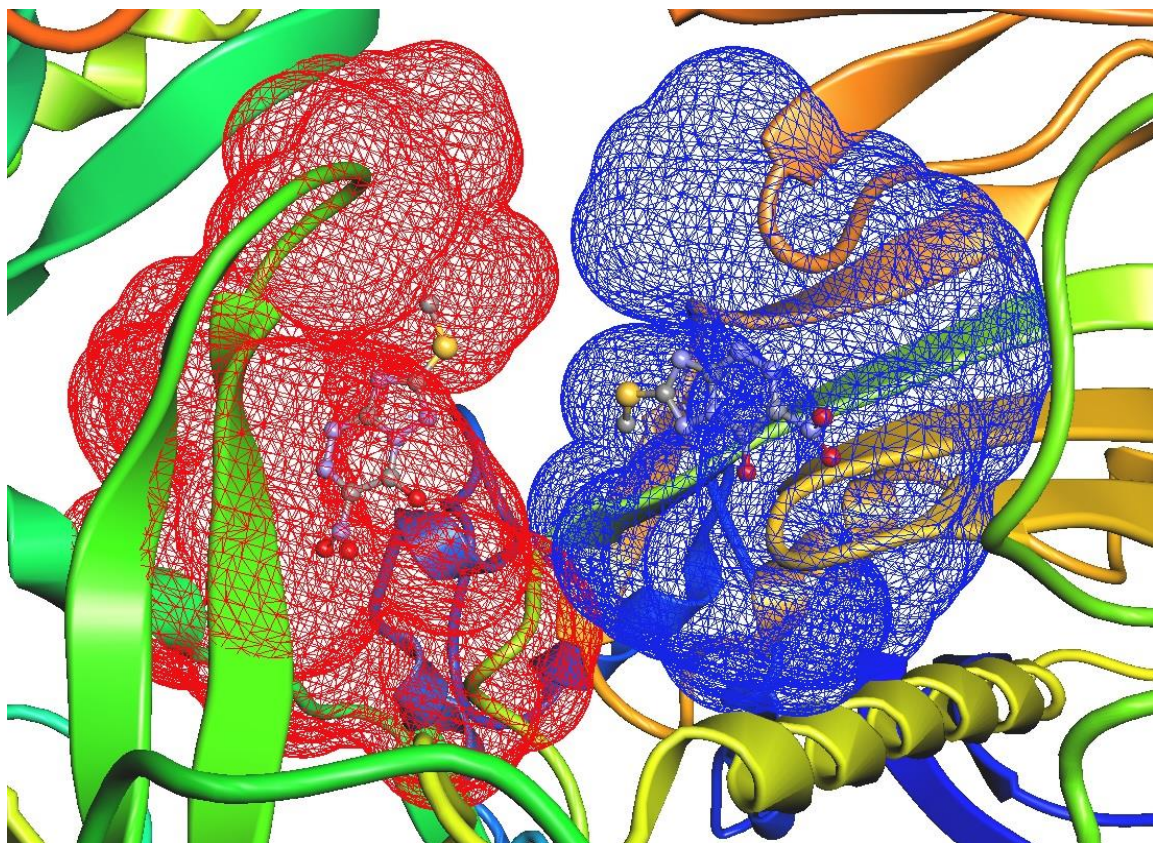
Protein	Bonded residues	№ of hydrogen bond	Bond distance (Å)	Estimated Inhibition Constant (μm)	Binding energy (kcal/mol)	Intermolecular energy (kcal/mol)	Reference RMSD (Å)
2019-nCoV	Asn 142	1	1.5	6.53	-9.94	-8.57	83.15
2019-nCoV	Asn 142	1	1.6	4.39	-8.50	-8.66	87.35

RdRp - мишень потенциальных ингибиторов репликации вируса SARS-COV-2



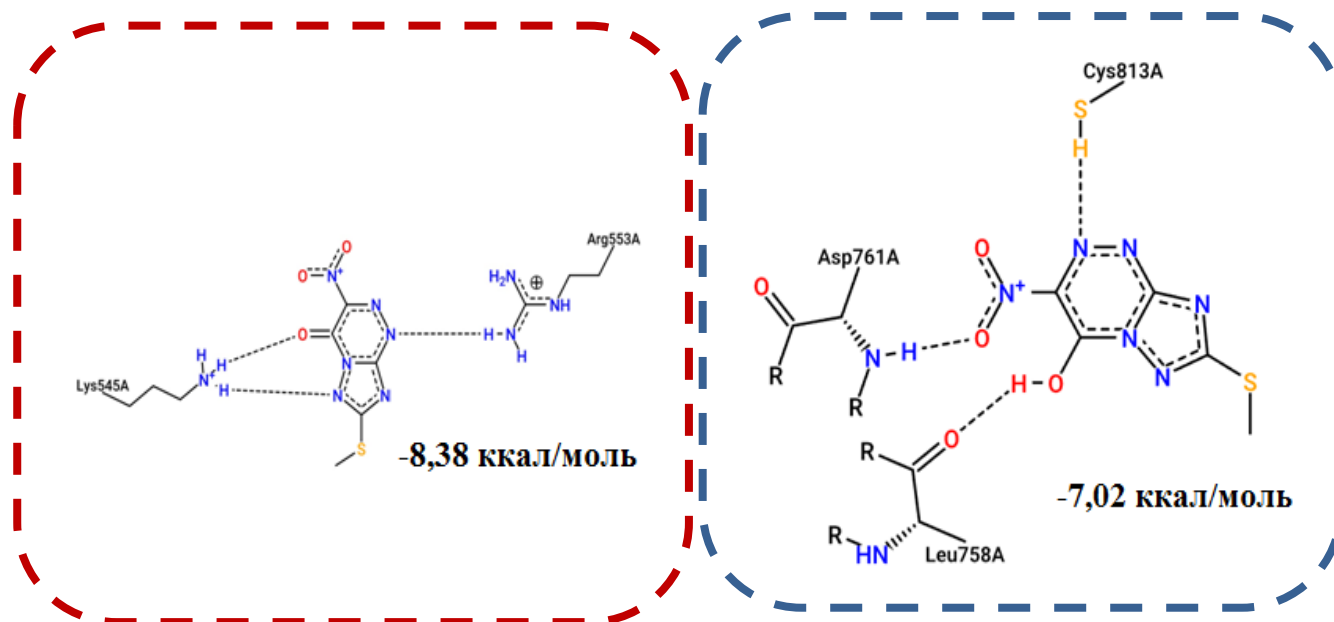
NSP12 – RNA-dependent RNA polymerase, RdRp

Молекулярный докинг Триазавирина к RdRp SARS-COV-2



Красным отмечен сайт связывания фавипиравир-трифосфата, **синим** – предполагаемый сайт связывания нуклеозидных ингибиторов (ключевые аминокислоты: ASP760, ASP761)

Проведен молекулярный докинг Триазавирина по двум возможным сайтам связывания **с РНК-зависимой РНК-полимеразой вируса SARS-COV-2 (RdRp)**. Лучший результат докинга достигнут в сайте связывания фавипиравир-трифосфата (- 8,38 ккал/моль).

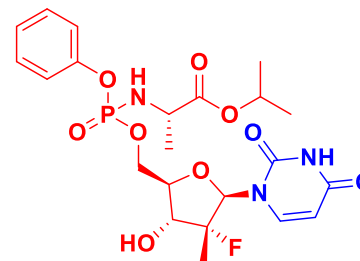
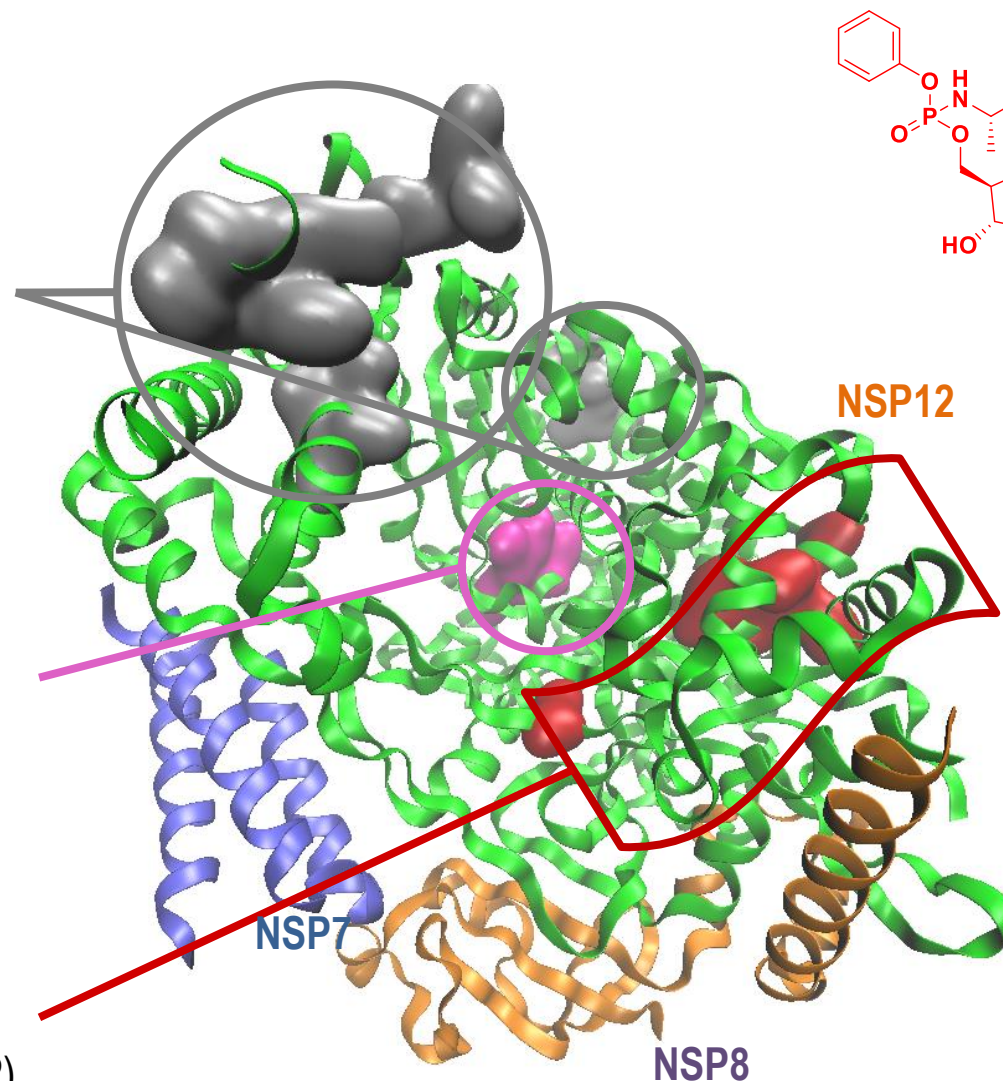


Сайты связывания известных ингибиторов РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp) SARS-COV-2

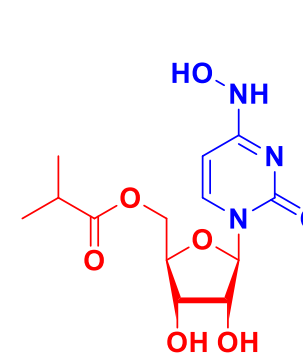
Сайты связывания нуклеозидных производных и/или ингибиторов NS5B:
Ремдесивира, Галидесивира, Софосбувира

Сайт связывания, определенный для **Молнупиравира** (PDB ID: 7OZV)

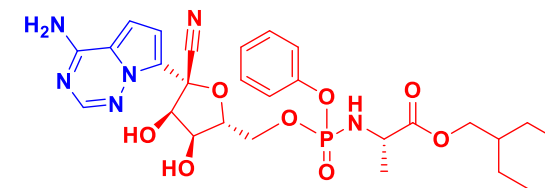
Сайт связывания, найденный для метаболита **Фавипиравира** (PDB ID: 7AAP)



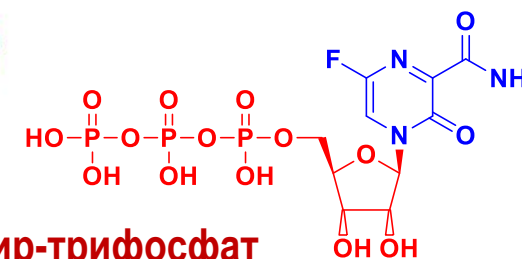
Софосбувир
 $EC_{50} = 6-10 \mu M$
*



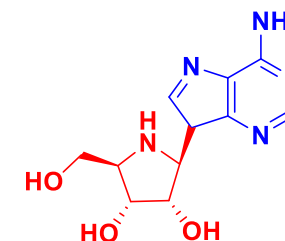
Молнупиравир
(высокоактивен по данным Merck)



Ремдесивир
 $EC_{50} = 1 - 27 \mu M$



Фавипиравир-трифосфат
 $EC_{50} = 62 \mu M$

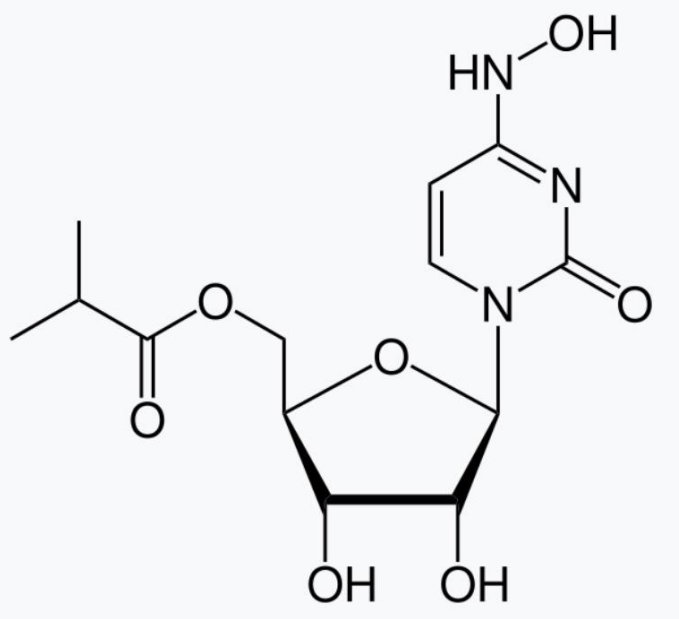


Галидесивир
 $EC_{50} = 58 \mu M$

ПРЕПАРАТЫ – ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА РНК

МОЛНУПИРАВИР


нуклеозид N4-гидроксицитидина




Merck and Ridgeback's Investigational Oral Antiviral Molnupiravir Reduced the Risk of Hospitalization or Death by Approximately 50 Percent Compared to Placebo for Patients with Mild or Moderate COVID-19 in Positive Interim Analysis of Phase 3 Study

Снижает смертность на 50% «Мосмедпрепараты» (1 октября 2021).

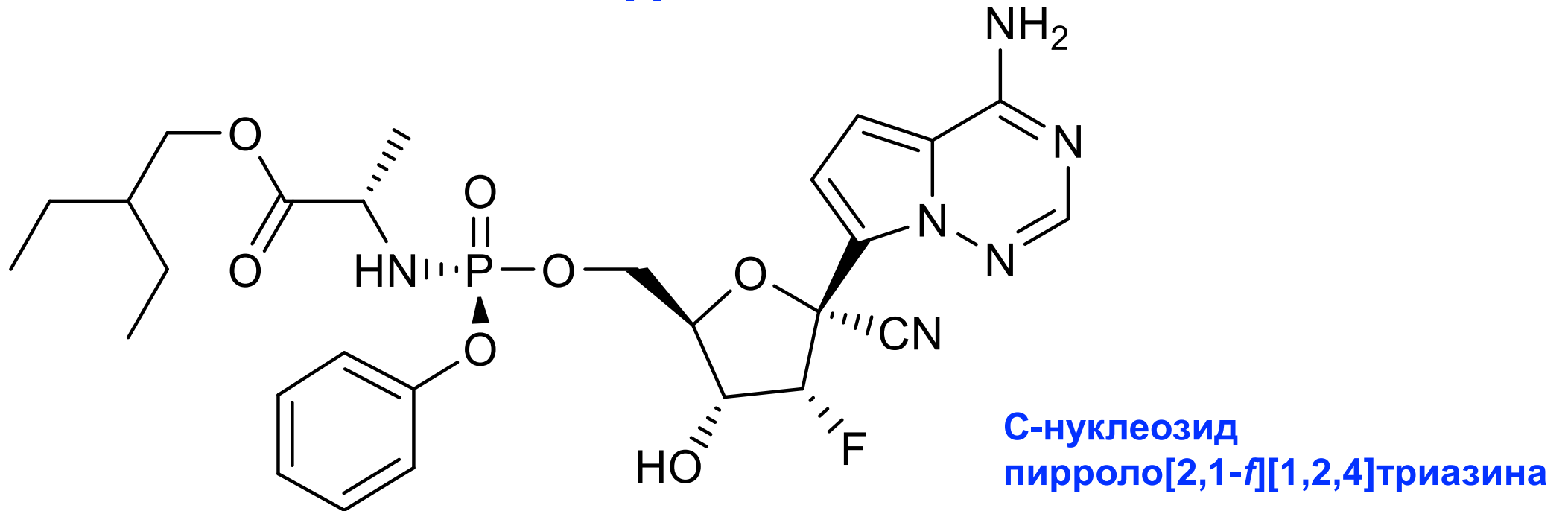
Молнупиравир (коды разработки MK-4482 и EIDD-2801) — экспериментальный **противовирусный препарат**, активный при пероральном приёме, разработанный для лечения **гриппа**. Это **пролекарство** на основе синтетического нуклеозидного производного N4-гидроксицитидина проявляет своё противовирусное действие за счёт внесения ошибок копирования во время репликации вирусной **РНК**^{[1][2]}. Помимо вируса гриппа, была также продемонстрирована активность препарата против **коронавирусов**, включая **SARS**, **MERS** и **SARS-CoV-2**^[3].

Robbins, Rebecca. Merck says a trial shows it has produced the first effective antiviral pill for Covid. (<https://www.nytimes.com/2021/10/01/us/merck-antiviral-pill-covid.html>) , *The New York Times* (1 октября 2021). Дата обращения 1 октября 2021.

Р. Дмитриев. Лечение коронавируса. Молнупиравир: новое эффективное лекарство от COVID-19 (<https://mosmedpreparaty.ru/news/37472>) . Молнупиравир поможет ковидным больным не загнать в больницу или не умереть.. *Mosmedpreparaty.ru*.

ПРЕПАРАТЫ – ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА РНК

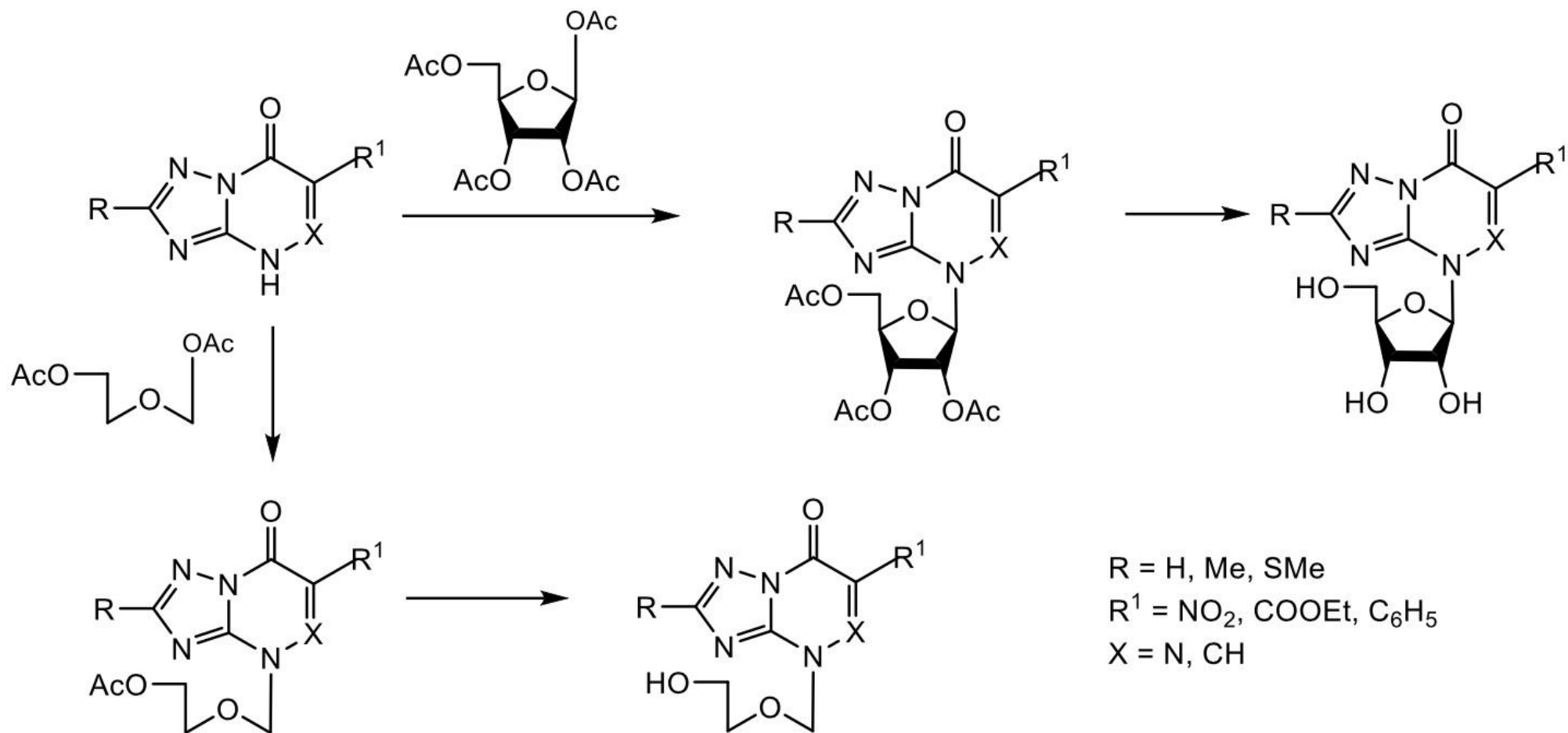
РЕМДЕСИВИР



Ремдесивир (GS-5734) разработан компанией Gilead Sciences (Калифорния, США) для борьбы с эпидемией болезни, вызванной вирусом Эбола в Западной Африке в середине 2010-х годов, продемонстрировал также активность в отношении вируса геморрагической лихорадки Марбург (MARV), SARS-coV и MERS-coV).

ПАТЕНТЫ: RU2294936, RU2330036, RU2343154, RU2340614, RU2345080, RU2402552, RU2404182, RU2493158, RU2516936, RU2529487, RU2536874; EA 026688 (2017); EA 026783 92017); US 9790277 (2017)

СИНТЕЗ НУКЛЕОЗИДОВ АЗОЛОАЗИНОВОГО РЯДА



S.L. Deev, V.L. Rusinov, O.N. Chupakhin et al,
Heterocycles, 2010, 80, 1149; *Tetrahedron*, 2014, 70, 1298.

ТРИАЗАВИРИН: ИСТОРИЯ УСПЕХА



Академик РАН
О.И. Киселев



Академик
О.Н. Чупахин

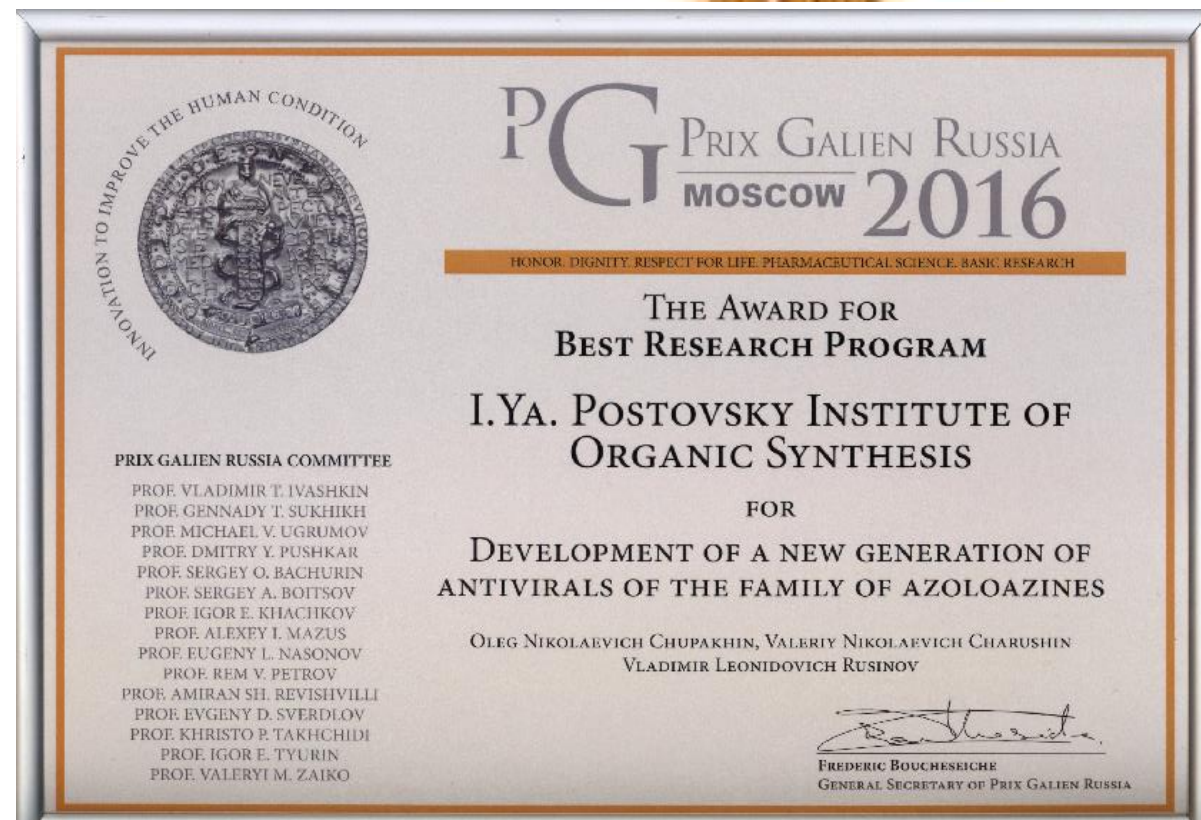


ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ПРЕПАРАТ **ТРИАЗАВИРИН** (2014) – ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА им. И.Я. Постовского УрО РАН СОВМЕСТНО С УРАЛЬСКИМ ФЕДЕРАЛЬНЫМ УНИВЕРСИТЕТОМ, ИНСТИТУТОМ ГРИППА МЗ РФ, ИНСТИТУТОМ ВОЕННОЙ МЕДИЦИНЫ (Санкт-Петербург), ВИРУСОЛОГИЧЕСКИМ ЦЕНТРОМ МО РФ (г. Сергиев Посад), УРАЛЬСКИМ МЕДИЦИНСКИМ УНИВЕРСИТЕТОМ, УРАЛЬСКИМ ЦЕНТРОМ БИОФАРМТЕХНОЛОГИЙ (РЕЗИДЕНТОМ «СКОЛКОГО») и ООО «Завод Медсинтез» (г. Новоуральск)

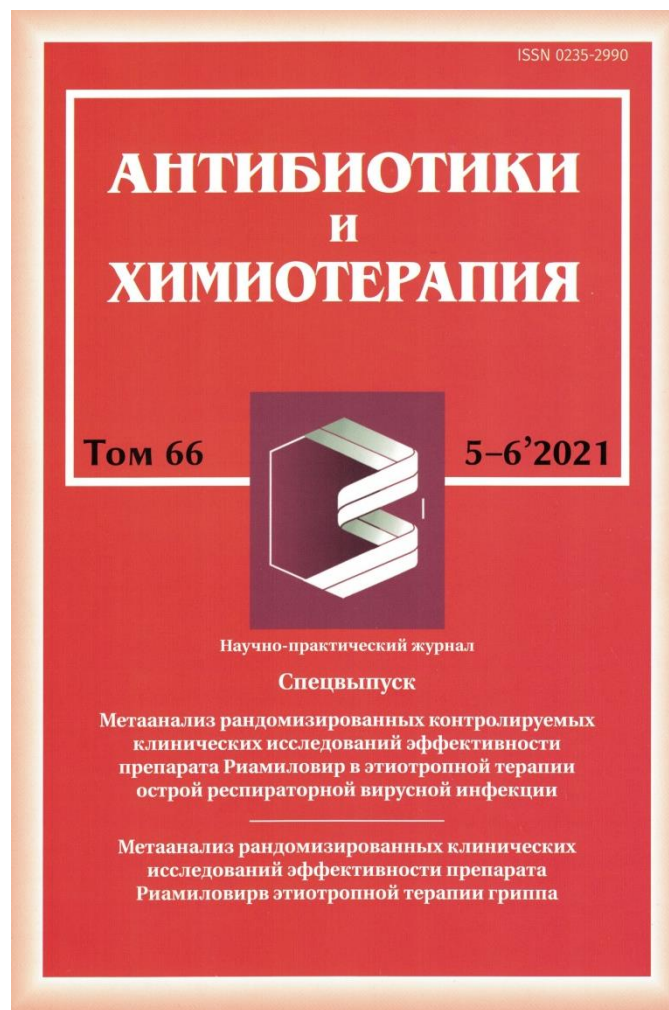
Лучшее исследование в России



**28 августа 2014 г. внесен
в Реестр лекарственных
средств РФ; с 25.12.2014 –
в аптеках и клиниках**



ТРИАЗАВИРИН В ТЕРАПИИ ГРИППА И ОРВИ



Метаанализ рандомизированных клинических исследований эффективности препарата Риамиловир в этиотропной терапии гриппа

А. У. САБИТОВ¹, О. П. КОВТУН¹, Н. А. БАЦКАЛЕВИЧ², Н. И. ЛЬВОВ³,
К. В. ЖДАНОВ³, Е. В. ЭСАУЛЕНКО⁴, Е. П. ТИХОНОВА⁵, Ю. С. КАЛИНИНА⁵,
*П. В. СОРОКИН⁶, С. В. ЧЕПУР⁷, А. В. СТЕПАНОВ⁷

¹ ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Российская Федерация

² ГАУЗ Свердловской области «Городская клиническая больница № 40», Екатеринбург, Российская Федерация

³ Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация

⁶ ООО «Фармавирон», Новоуральск, Российская Федерация

⁷ ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Метаанализ рандомизированных контролируемых клинических исследований эффективности препарата Риамиловир в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции

А. У. САБИТОВ¹, О. П. КОВТУН¹, Н. А. БАЦКАЛЕВИЧ²,
О. В. МАЛЬЦЕВ³, К. В. ЖДАНОВ³, Е. В. ЭСАУЛЕНКО⁴, Е. П. ТИХОНОВА⁵,
Ю. С. КАЛИНИНА⁵, *П. В. СОРОКИН⁶, С. В. ЧЕПУР⁷, А. В. СТЕПАНОВ⁷



**Через аптечную сеть реализованы миллионы упаковок
ТРИАЗАВИРИНА**

ТРИАЗАВИРИН: клинические исследования в России и КНР



Проведены клинические испытания препарата в отношении COVID-19 в 14 больницы Екатеринбурга под руководством ректора УГМУ чл.-корр. О.П. Ковтун и профессора А.У. Сабитова и др. научных центрах

Kiselev O.I. et. al, *Problems of Virology*, 2012, vol. 57, No. 6, p. 9-12. *Antibiotics and Chemotherapy*, 2007, No. 11, p. 18; 2010, № 9, p. 25; 2011, No. 1, p. 10; 2015, vol. 60, No. 5-6, 8-11; vol. 60, No. 7-8, 11-13; 2018, vol. 63, N 7-8; 2020, vol. 65, № 7-8, p. 27-30; vol. 65, No. 11-12, p. 16-21; 2021, vol. 66, No. 1-2, p. 33-37; No. 3-4, 49-61; No. 5-6, 48-57; No. 5-6, 58-71; No. 7-8, 13-19. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2010, vol. 54, № 5, p. 2017-2022. *Infectious Diseases*, 2019, vol. 17, No. 4, p. 13-17. *Kazan Medical Journal*, 2018, vol. 99, No. 2, p. 215-223. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2020, vol. 110, p. 1316-1322. *Терапевтический архив*, 2020, № 12, с. 1-5; 2021, том 93, № 3, с. 291-295.

Efficacy and Safety of Triazavirin Therapy for Coronavirus Disease 2019: A Pilot Randomized Controlled Trial

Xiaoke Wu ^{a,b,c,#}, Kaijiang Yu ^{d,#}, Yongchen Wang ^{c,#}, Wanhai Xu ^{f,#}, Hongli Ma ^c, Yan Hou ^a, Yue Li ^d, Benzhi Cai ^c, Liying Zhu ^f, Min Zhang ^b, Xiaoli Hu ^b, Jingshu Gao ^c, Yu Wang ^c, Huichao Qin ^c, Wenjie Wang ^a, Mingyan Zhao ^d, Xia Wu ^c, Yong Zhang ^a, Lu Li ^g, Kang Li ^a, Zhimin Du ^c, Ben Willem J. Mol ^h, Baofeng Yang ^{a,*}

^a College of Pharmacology, Harbin Medical University, Harbin 150001, China

^b Heilongjiang Provincial Hospital, Harbin Institute of Technology, Harbin 150030, China

^c First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

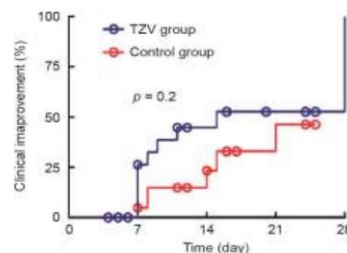
^d First Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150001, China

^e Second Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150001, China

^f Fourth Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150001, China

^g College of Basic Medical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

^h Monash Medical Centre, Monash University, Melbourne 3800, Australia



Методические указания
проф. Яна Баофена,
Харбинский медуниверситет



ТРИАЗАВИРИН: клинические исследования в КНР

新冠肺炎药物

| 指 | 导 | 手 | 册 |

Guide Manual on Pharmacological Management of
Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

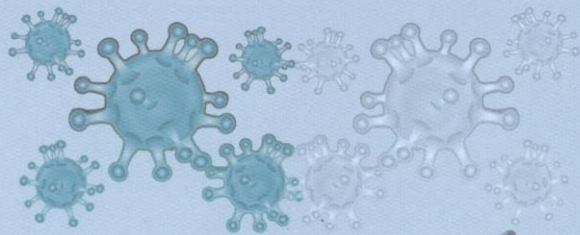
(中英对照版)

主 编 杨宝峰

Chief Editor Yang Baofeng

副主编 郭 姣 张 莹 梁海海 张 勇

Vice Chief Editor Guo Jiao Zhang Ying Liang Haihai Zhang Yong



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

Section I Antiviral drugs

phil, and elevates liver transaminase.

Drug Interactions

The combination of favipiravir and pyrazinamide may increase the blood level of uric acid, and the combination of favipiravir and repaglinide may increase the blood concentration of repaglinide.

Remdesivir

Remdesivir is a prodrug of nucleoside analog with antiviral activity, belonging to the RNA-dependent RNA polymerase inhibitor.

Pharmacologic Effects and Mechanism

Remdesivir competes with ATP through a three-step conversion to the activated form of the triphosphate metabolite NTP and terminates the viral RNA transcription and amplification process after entering the cell in the form of prodrug. Preclinical studies have shown that remdesivir can suppress the replication and reproduction of the Ebola virus by inhibiting the RdRP protein of virus. Animal experiments have shown that remdesivir has pharmacological activity against MERS-CoV and SARS-CoV.

Clinical Uses

MERS, SARS, Ebola virus infection, and COVID-19.

Adverse Effects

This product has not been approved for marketing, and its safety and effectiveness have yet to be confirmed.

Triazavirin

The main active component of triazavirin is a synthetic ana-

Section I Antiviral drugs

logue of purine nucleoside (guanine) base and has a wide range of antiviral effects on RNA containing viruses.

Pharmacologic Effects and Mechanism

Triazavirin can inhibit the synthesis and replication of viral RNA. The phase II clinical trial showed that triazavirin can shorten the duration of the main clinical symptoms (poisoning, fever, respiratory symptoms), decrease the incidence of influenza related complications, and reduce the administration of symptomatic drugs. Triazavirin can be used to treat many other viral diseases, including tick-borne encephalitis. In addition, other studies showed that triazavirin has potential anti-Ebola effect. Recently, the clinical trial hosted by Yang Baofeng showed that triazavirin has a protective effect on COVID-19 patients, which can improve the clinical remission rate, shorten the course of treatment, promote the absorption of lung inflammation, increase the negative conversion rate of nucleic acid, and reduce the conversion rate of severe diseases. Triazavirin can improve the inflammatory reaction and hypercoagulability of the COVID-19 patients, reduce the incidence of complications in the course of treatment, and reduce the combination rate of drugs such as glucocorticoid usage and oxygen inhalation.

Clinical Uses

Influenza, Tick-borne encephalitis, Ebola virus infection, and COVID-19.

Adverse Effects

1. Allergy.
2. Gastrointestinal response: Bloating, diarrhea, nausea, vomiting, etc.

ТРИАЗАВИРИН В БОРЬБЕ с COVID-19

Препарат Риамилловир («Триазавирин®») включен в:

- стандарт диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у военнослужащих Вооруженных Сил Российской Федерации (2020 г);
- приказ Департамента здравоохранения города Москвы № 1131 от 01.10.2020 «О внесении изменений в приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 11 сентября 2020 для обеспечения лекарственной терапией больных с COVID-19 в амбулаторных условиях на дому»;
- клинический протокол лечения больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19, находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы (2020)



ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ

ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

П Р И К А З

«01» 10 2020 г.

№ 1131

3.2.11. Пациенту при первичном обращении назначается лекарственная терапия:

I. Легкое течение:

Схема № 1 (приоритетная):

- противовирусная терапия - Фавипиравир:

Пациенты с массой тела < 75 кг: по 1600 мг (8 таб.) 2 раза в сутки в 1-й день и далее по 600 мг (3 таб.) 2 раза в сутки во 2 – 10-й дни.

Пациенты с массой тела > 75 кг: по 1800 мг (9 таб.) 2 раза в сутки в 1-й день и далее по 800 мг (4 таб.) 2 раза в сутки во 2 – 10-й дни.

- жаропонижающая терапия - Парацетамол 500 мг при повышении температуры тела.

Схема № 2 (при наличии противопоказаний к назначению Фавипиравира):

- противовирусная терапия - Риамилловир 250 мг (1 капс.) 3 раза в сутки в течение 5 – 7 дней.

- жаропонижающая терапия - Парацетамол 500 мг при повышении температуры тела

ТРИАЗАВИРИН В БОРЬБЕ с COVID-19



2020, Том 65, № 7-8,
с. 27-30.

**В 2020-2021 годах
реализовано более
3,6 млн упаковок
ТРИАЗАВИРИНА;
Разрешена
безрецептурная
продажа**

Практический опыт применения препарата Риамиловир в лечении пациентов с COVID-19 средней степени тяжести

А. У. САБИТОВ¹, В. В. БЕЛОУСОВ¹, А. С. ЕДИН², Е. В. ОЛЕЙНИЧЕНКО³, Е. П. ГЛАДУНОВА⁴,
Е. П. ТИХОНОВА⁵, Т. Ю. КУЗЬМИНА⁵, Ю. С. КАЛИНИНА⁵, *П. В. СОРОКИН⁶

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

² ГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна»
ФМБА России, Москва

³ ФГБУ «Поликлиника №3» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

⁴ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара

⁵ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск

⁶ ООО «Азол фарма», Новоуральск

Дана оценка результатов использования отечественного лекарственного препарата риамиловир при лечении пациентов со среднетяжёлой формой заболевания, вызванного новым штаммом вируса SARS-CoV-2. Установлено, что среднее время наступления улучшения состояния пациентов на фоне лечения препаратом составило 6–7 дней. Первый отрицательный результат ПЦР-анализа на вирус SARS-CoV-2 зафиксирован на 10–11 день лечения, два подряд отрицательных результата ПЦР — к 14–19 дням лечения у $63 \pm 4,28\%$. Температура большей части пациентов (75%) нормализовалась к 4-му дню лечения. Отмечено улучшение результатов КТ лёгких пациентов: после прохождения терапии повторный результат КТ, выполненной в среднем на 19-й день от начала терапии, показал отсутствие поражения лёгких у $10 \pm 3,0\%$ пациентов либо отсутствие прогрессирования. При проведении КТ лёгких через 1–2 мес. после выписки число пациентов с отсутствием признаков поражения возросло до $27 \pm 4,44\%$. Зафиксировано снижение показателя С-реактивного белка у пациентов в результате лечения. Переносимость препарата оценена как хорошая: не было выявлено нежелательных явлений или значимых отклонений лабораторных показателей.



ТРИАЗАВИРИН В БОРЬБЕ с COVID-19



2021, том 66,
№ 7-8, с. 13-19.

DOI: 10.37489/0235-2990-2021-66-7-8-13-19

Оригинальная статья/Original Article

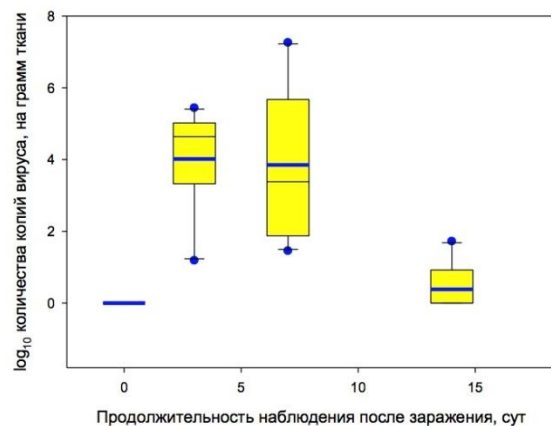
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование активности препарата риамилловир в отношении инфекции SARS-CoV-2 на сирийских хомьяках

С. В. ЧЕПУР¹, А. В. СМИРНОВА¹, А. Н. КИРИЕНКО¹,
И. А. МЯСНИКОВА¹, Б. А. КАНЕВСКИЙ¹, *П. В. СОРОКИН²

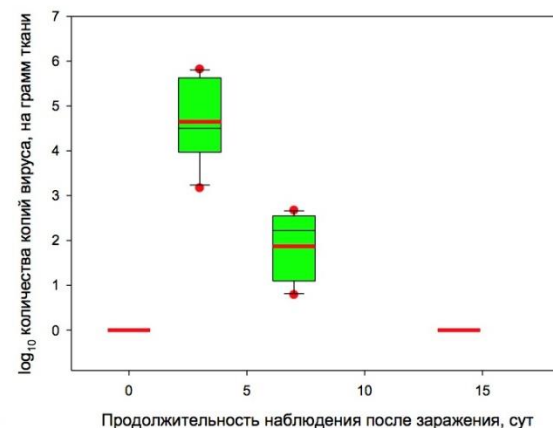
¹ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ООО «Фармавиرون», Новоуральск, Российская Федерация



физиологический раствор, 20 мл/кг,
внутрибрюшинно, ежедневно с 3 по 7 сут

А



Риамилловир, 20 мг/кг, внутрибрюшинно,
ежедневно с 3 по 7 сут

Б

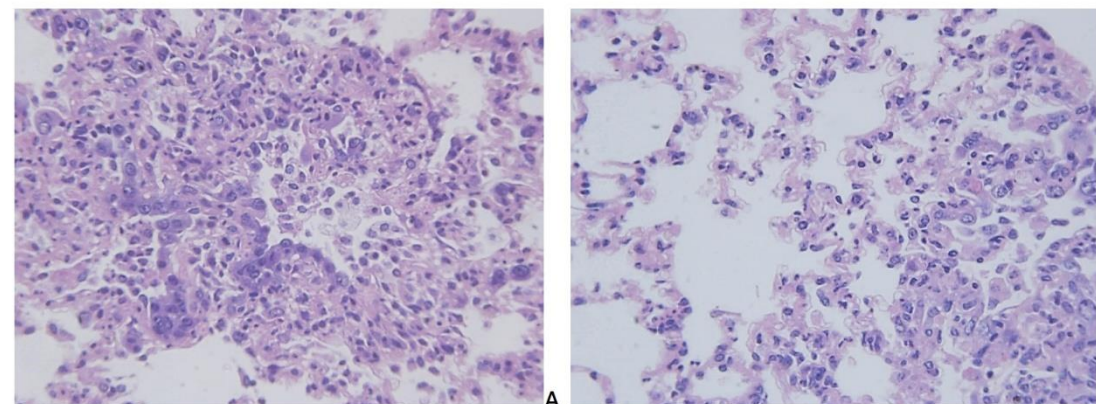


Рисунок 2 – Гистологические изменения структуры легких через 7 сут после заражения SARS-CoV-2 у сирийских хомьяков группы позитивного контроля (А) и при терапии триазавирином (20 мг/кг, внутрибрюшинно, 3-7 сут после заражение, 1 раз в сут) (Б), когда прослеживали снижение инфильтрации межалвеолярных перегородок и сохранение воздушности ткани легких. Окраска гематоксилин-эозин, об. ×40.

ТРИАЗАВИРИН В БОРЬБЕ с COVID-19



Фото: Instagram Евгения Кулашова

Уральский препарат
«Триазавирин»
рекомендуют для
профилактики и лечения
коронавируса

Эффективность и безопасность применения препарата Риамилловир в лечении пациентов с COVID-19

А. У. САБИТОВ¹, *П. В. СОРОКИН², С. Ю. ДАШУТИНА³

В результате рандомизированного исследования эффективности препарата при **лечении 120 пациентов с установленным диагнозом (ПЦР)**, проведенного в рамках Постановления Правительства России № 441, установлена клиническая эффективность препарата риамилловира (триазавирина) в отношении COVID-19 **на уровне 97,50%**.

Antibiotics and Chemotherapy, 2021, vol. 66, No. 1-2, p. 33-37.

В результате проведенного исследования эффективности и безопасности профилактического применения препарата Риамилловир (Триазавирин®) для **113 пациентов в возрасте 18 лет и старше**

- **высокая эффективность (на уровне 97,35%) профилактического приема** препарата Риамилловир контактными лицами в очагах инфекции по схеме: 1 капсула (250 мг) в день;
- **безопасность применения и хорошая переносимость** препарата Риамилловир при приеме в течение 20 дней.

Терапевтический архив, 2021, том 93, № 4, с. 435-439.

Оценка эффективности Риамилловира в комплексной терапии больных COVID-19

К.В. Касьяненко¹, К.В. Козлов¹, О.В. Мальцев¹, И.И. Лапиков², В.В. Гордиенко¹, В.В. Шарабханов¹,
П.В. Сорокин³, К.В. Жданов¹

*Терапевтический архив,
2021, том 93, № 3,
с. 291-295.*

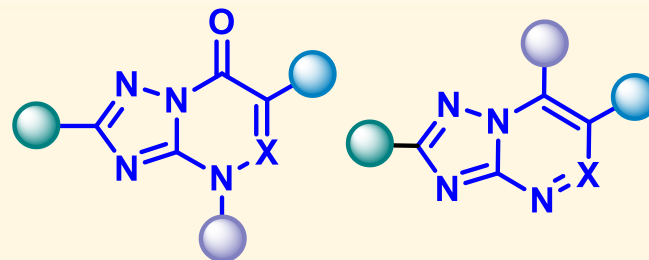
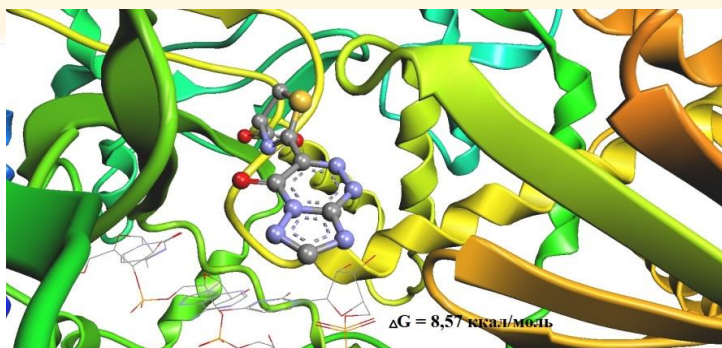


Дизайн структурных аналогов Триазавирина - оригинальных кандидатов в отношении SARS-CoV-2

Биомишень-ориентированный синтез

+ Цифровое моделирование взаимодействий «лиганд-мишень» (виртуальный докинг+ технологии машинного обучения)

+ Биоскрининг: безопасность и специфическую активность *in silico* / *in vitro* (*in vivo*)



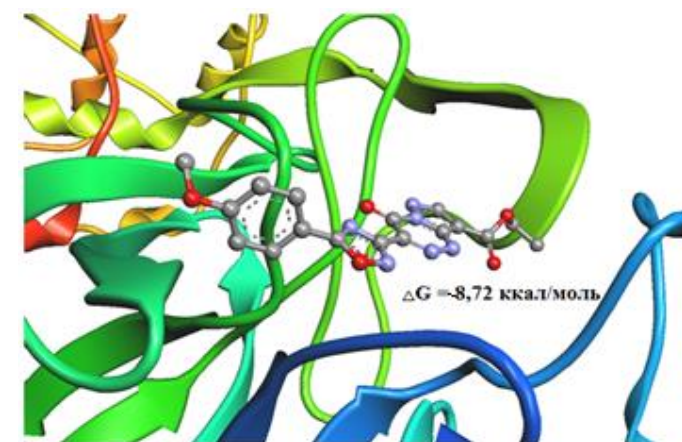
Создано **БОЛЕЕ 100 НОВЫХ МОЛЕКУЛ** азолоазинов и их конденсированных аналогов – перспективных в отношении SARS-CoV-2



Проводятся *in vitro* исследования по безопасности и специфической активности

Расчет соединений по **РНК-зависимой РНК-полимеразе** (RdRp, DPB ID: 7AAP) вируса **SARS-CoV-2**

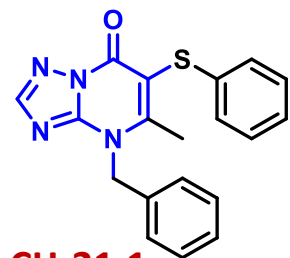
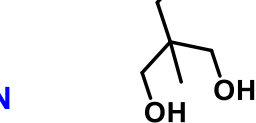
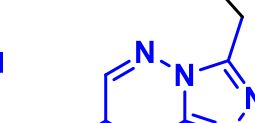
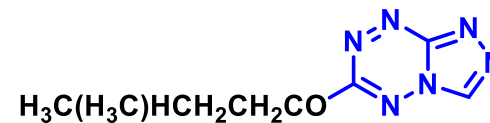
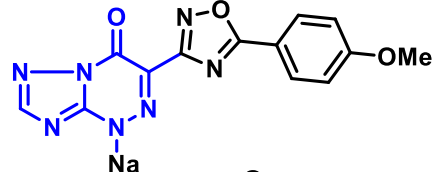
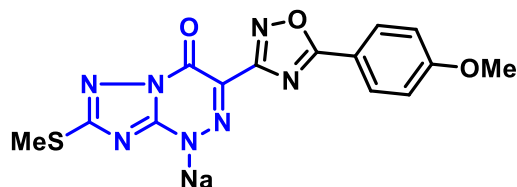
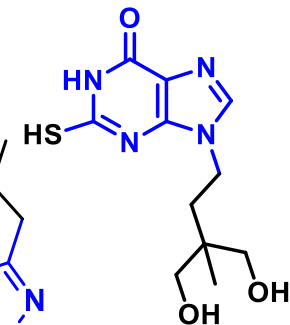
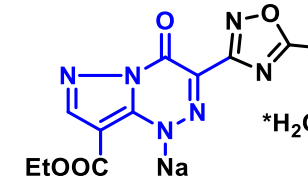
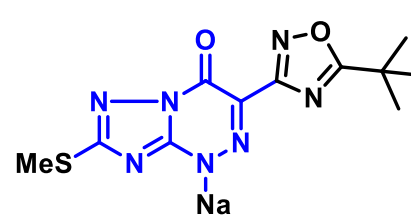
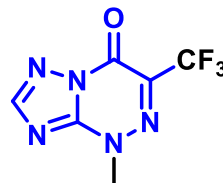
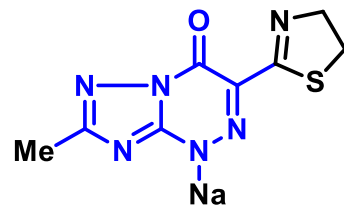
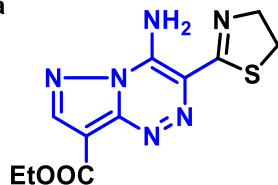
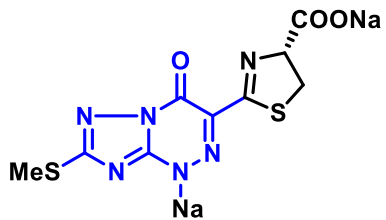
Расчет соединений по **главной протеазе SARS-CoV-2** (3C-like protease, 3CL-протеазы, PDB ID 6W63) (сопоставимые результаты с нативным лигандом X77)



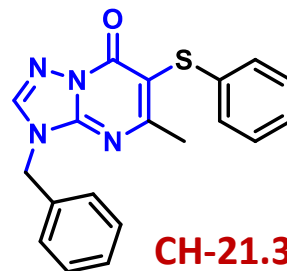
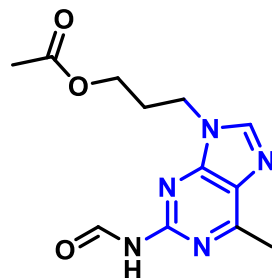
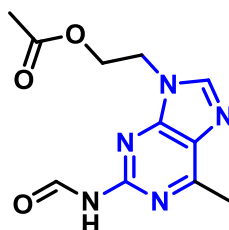


ВЕКТОР

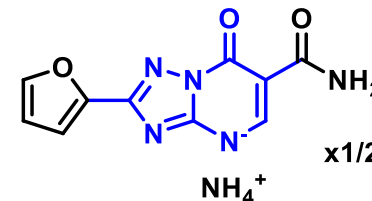
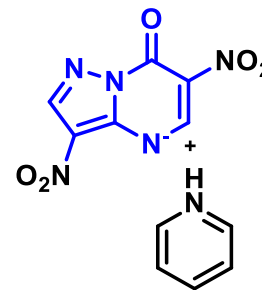
Данные первичного биоскрининга *in vitro* в отношении SARS-CoV-2 (концентрация 50 μM)



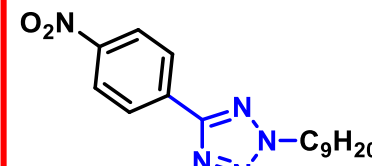
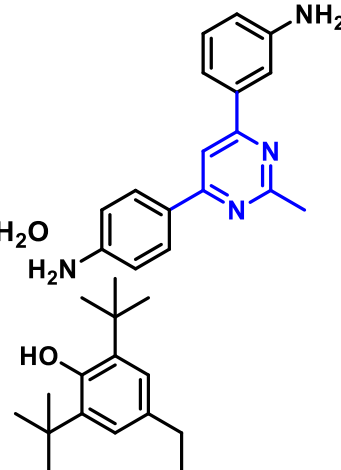
CH-21.1



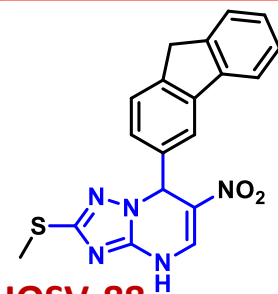
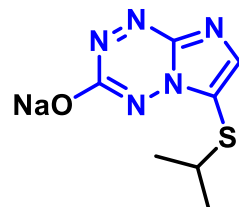
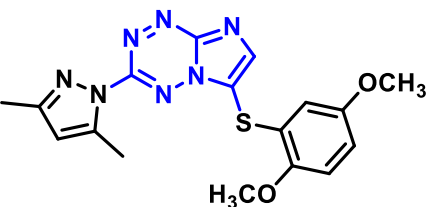
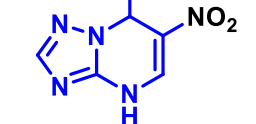
CH-21.3



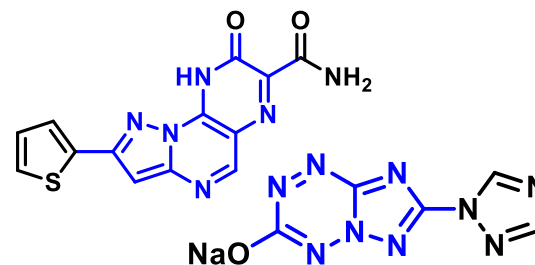
x1/2H₂O



IOSV-112



IOSV-88



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И РАСЧЕТНЫЕ ДАННЫЕ

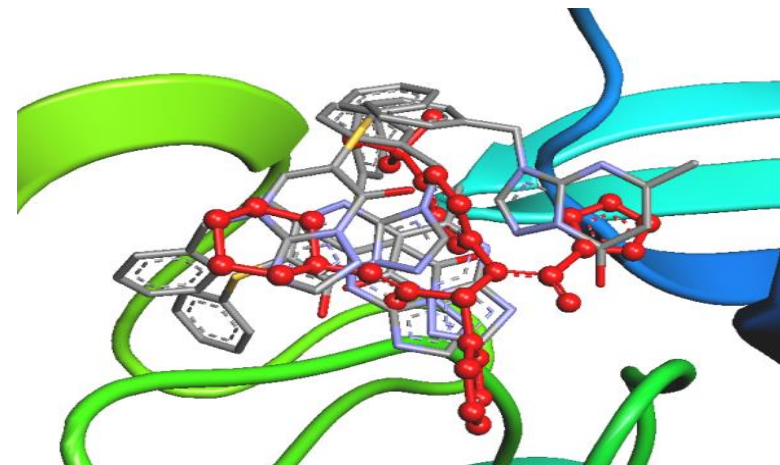


ВЕКТОР

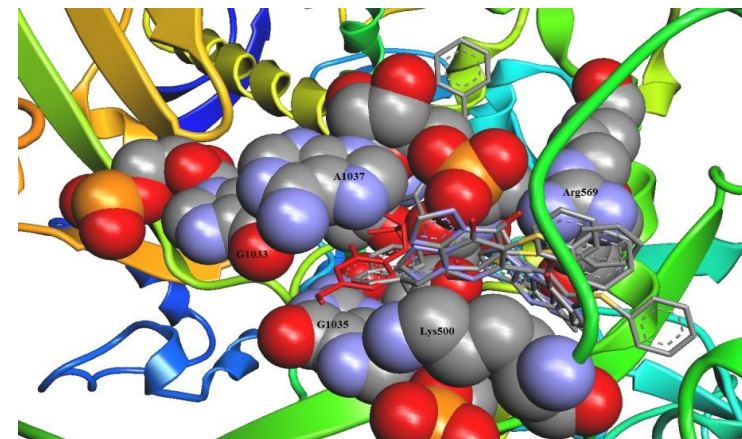
Молекулярное моделирование
взаимодействий лигандов с
биомишенями RdRp и 3CLpro

Соедине ние	IC ₅₀ , мкМ	Энергия связывания, ккал/моль	
		RdRp* (PDB: 7AAP, 7OZV, 7BV2, 6M71)	3CLpro (PDB: 6W63)
Favipiravir -RTP	40	-9,23	-
X77	2,3	-	-9,20
CH-21.1	81	-8,15	-8,37
CH-21.3	35	-8,38	9,88

* Приведены усредненные результаты по докингу к комплексу RdRp с метаболитом фавипиравира (7AAP), ковалентно встроенными в РНК метаболитами ремдесивира, молнупиравира (7OZV, 7BV2), апо-форме RdRp(6M71);



Суперпозиция рассчитанных соединений в активном центре главной протеазы; красным отмечен нативный лиганд X77



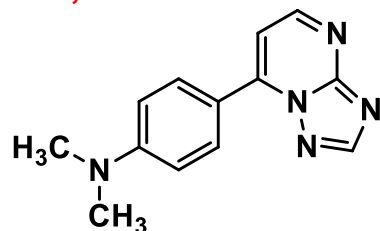
Докинг к RdRp (PDB ID: 7OZV), красным отмечен молнупиравир

ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА ОКИСИ АЗОТА

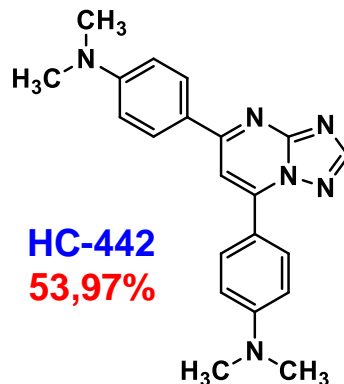
Примеры соединений, подавляющих синтез NO в концентрации 10 мкМ



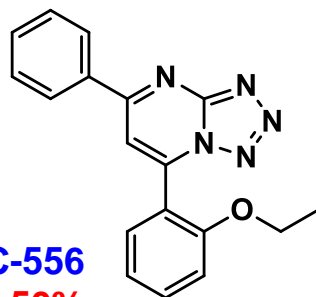
FV-393
83,97%



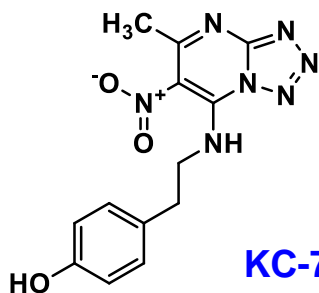
HC-438
48,36%



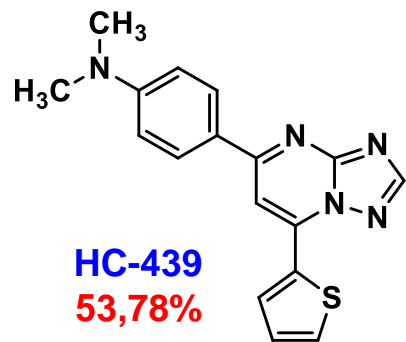
HC-442
53,97%



HC-556
52,50%

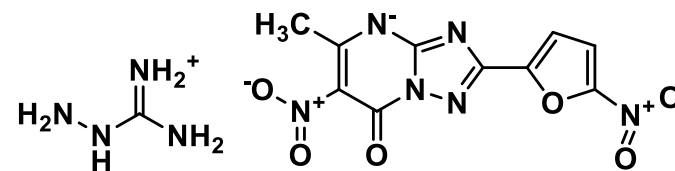
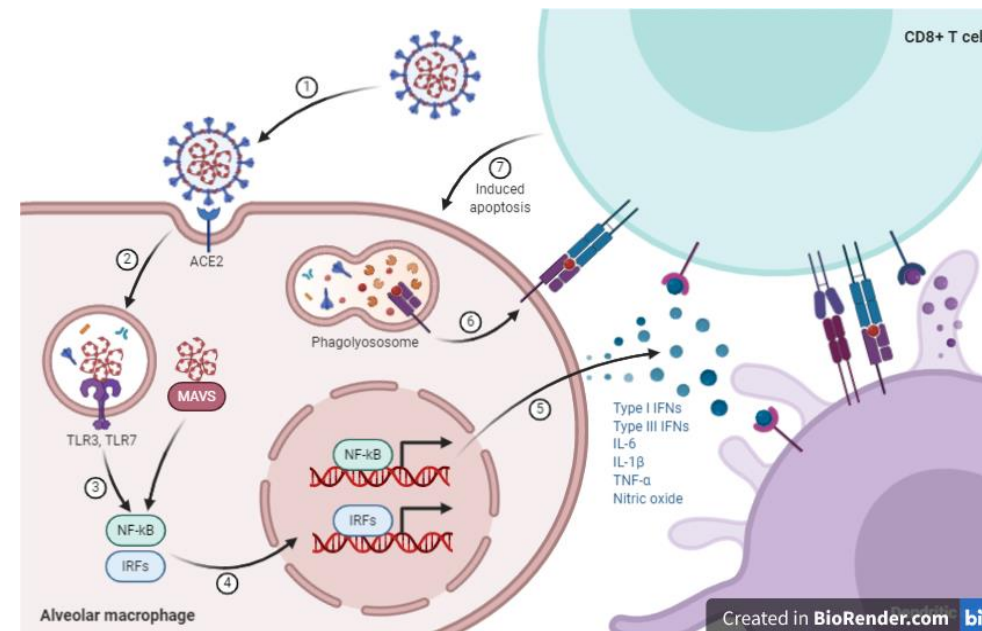


KC-763
58,50%



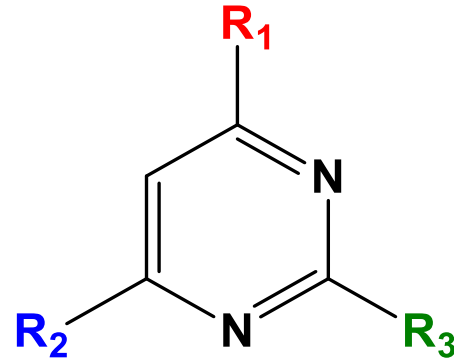
HC-439
53,78%

Острый воспалительный ответ при коронавирусной инфекции. Выброс цитокинов (цитокиновый шторм) и оксида азота (NO) вызывают повреждение и гибель клеток легких



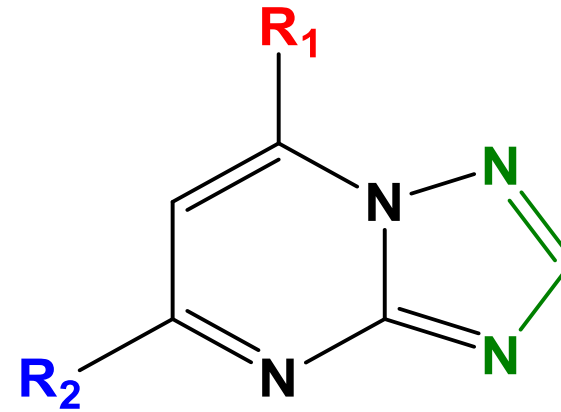
KC-784
58,96%

ИНГИБИТОРЫ ЦИТОКИНОВОГО ШТОРМА



IOS-HC-64

IOS-HC-98



IOS-HC-97



Соединение	NO IC ₅₀ , мкМ	IL-6 IC ₅₀ , мкМ	MTT CC ₅₀ , мкМ
IOS-HC-97	15,20	2,20	47,07
IOS-HC-98	21,12	2,18	65,6
IOS-HC-64	18,45	15,59	49,59
дексаметазон	23,38	2,50	97,39

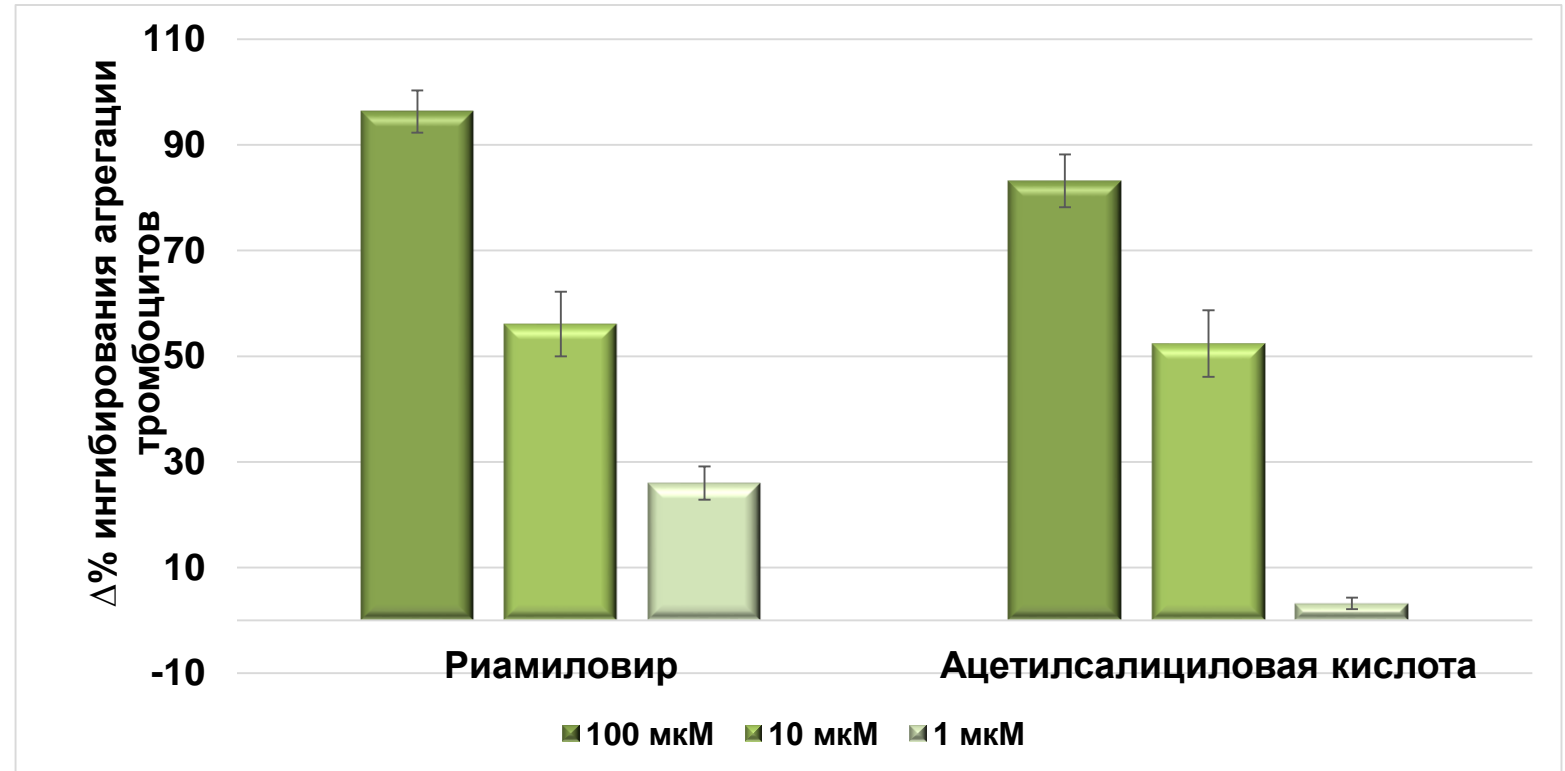
Соединение IOS-HC-64 в экспериментах на животных проявило активность на уровне дексаметазона, при этом IOS-HC-64 не оказывает иммунодепрессию.

АНТИАГРЕГАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ РИАМИЛОВИРА В УСЛОВИЯХ ГИПЕРЦИТОКИНЕМИИ

Риамиловир (Триазавирин) блокирует агрегацию тромбоцитов



Академик РАН А.А. Спасов
с сотр. (Волгоградский
государственный
медицинский университет),
*Бюллетень
экспериментальной
биологии и медицины,*
2021, в печати.



Антиагрегантная активность ацетилсалициловой кислоты и риамиловира в концентрациях 100; 10 и 1 мкМ на модели АДФ-индуцированной (5 мкМ) агрегации тромбоцитов в присутствии липополисахарида.



Благодарю за внимание!

