

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

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

¹ ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Россия

² ООО «Азол Фарма», Новоуральск, Свердловская область, Россия

³ МАУ «Городская клиническая больница № 14», Екатеринбург, Россия

The Efficacy and Safety of Riamilovir in the Treatment of Patients with COVID-19

ALEBAY U. SABITOV¹, *PAVEL V. SOROKIN², SVETLANA U. DASHUTINA³

¹ Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russian Federation

² ООО «Azol Pharma», Novouralsk, Sverdlovsk region, Russian Federation

³ City Clinical Hospital No. 14, Yekaterinburg, Russian Federation

Резюме

Цель. Оценка эффективности, безопасности и переносимости препарата Риамиловир (торговое наименование «Триазавирин®») у пациентов с лёгкой формой COVID-19.

Материалы и методы. В рандомизированное открытое исследование включено 120 пациентов с клинико-эпидемиологическими проявлениями коронавирусной инфекции и её лабораторным (ПЦР) подтверждением.

Результаты. Установлена эффективность, безопасность и хорошая переносимость препарата Риамиловир при лечении новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Заключение. Полученные результаты исследования эффективности, безопасности и переносимости применения препарата Риамиловир позволяют рекомендовать его в качестве средства этиотропной терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Ключевые слова: COVID-19; риамиловир; лечение; эффективность.

Для цитирования: Сабитов А.У., Сорокин П.В., Дашутина С.Ю. Эффективность и безопасность применения препарата Риамиловир в лечении пациентов с COVID-19. *Антибиотики и химиотерапия.* 2021; 66: 1–2: 33–37. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-1-2-33-37.

Abstract

Aim. Evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of Riamilovir (trade name «Triazavirin®») in patients with mild COVID-19.

Materials and methods. The randomized open-label study included 120 patients with clinical and epidemiological manifestations of coronavirus infection and its laboratory (PCR) confirmation.

Results. The efficacy, safety, as well as good tolerability of Riamilovir in the treatment of new coronavirus infection (COVID-19) have been established.

Conclusion. The results of the study on the efficacy, safety, and tolerability of Riamilovir allow us to recommend it as a means of etiotropic therapy of the new coronavirus infection (COVID-19).

Keywords: COVID-19; Riamilovir; treatment, efficacy.

For citation: Sabitov A.U., Sorokin P.V., Dashutina S.Yu. The efficacy and safety of Riamilovir in the treatment of patients with COVID-19. *Antibiotiki i Khimioter.* 2021; 66: 1–2: 33–37. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-1-2-33-37.

Введение

В настоящее время активно изучаются клинические и эпидемиологические особенности COVID-19, осуществляется поиск и разработка новых средств профилактики и лечения инфекции.

Разработка эффективных вакцин и начало массовой вакцинации безусловно должны снять

основную угрозу широкого распространения вируса SARS-CoV2, но учитывая появление новых штаммов, более заразных и, вероятно, приводящих к более тяжёлому течению заболевания, а также постепенное снятие ограничений, приводящих к массовым перемещениям населения, задача по разработке и исследованию активности/эффективности химиотерапевтиче-

© Коллектив авторов, 2021

*Адрес для корреспонденции:
pavel.sorokin@azolpharma.com

© Team of Authors, 2021

*Correspondence to:
pavel.sorokin@azolpharma.com

ских препаратов в отношении SARS-CoV2 снова выходит на первый план.

В отношении этиотропной терапии во временных методических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации, 10 версия [1], выделено пять препаратов, которые могут быть использованы при лечении COVID-19, но с оговоркой о том, что для некоторых препаратов имеющиеся на сегодня сведения о результатах терапии не позволяют сделать однозначный вывод об их эффективности или неэффективности, в связи с чем их применение допустимо по решению врачебной комиссии в установленном порядке, в случае если потенциальная польза для пациента превысит риск их применения. По имеющимся протоколам лечения, основной акцент делается на применении нуклеозидного аналога фавипиравира — селективном ингибиторе РНК-полимеразы, активном в отношении РНК-содержащих вирусов. Отмечается, что в ряде исследований было продемонстрировано, что фавипиравир эффективно ингибирует SARS-CoV-2. Сдерживающими факторами широкого применения указанного препарата является выраженные побочные явления со стороны крови и лимфатической системы, обмена веществ, дыхательной, иммунной и пищеварительной системы, тератогенность и перечень противопоказаний к применению.

В настоящей работе представлен опыт применения другого нуклеозидного аналога — препарата риамиловир (торговое наименование Триазавирин®). Проведённые ранее полномасштабные клинические исследования II и III фаз по расширению показаний к применению препарата риамиловир в отношении ОРВИ, показали эффективность, безопасность и хорошую переносимость препарата риамиловир в качестве средства терапии острых респираторных вирусных инфекций [2, 3]. Полученные результаты позволили предположить наличие противовирусной активности в отношении новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Первые мультицентровые рандомизированные двойные слепые клинические исследования препарата риамиловир в терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) были проведены на территории Китайской народной республики в провинции Хэйлунцзян (г. Харбин), под руководством академика Яна Баофэна. В результате проведённых исследований было установлено, что риамиловир сокращает продолжительность основных клинических симптомов (лихорадка и респираторные симптомы), снижает частоту возникновения осложнений и позволяет сократить назначение лекарственных средств. Кроме того, риамиловир показал защитный эффект у пациентов, болеющих COVID-19, сокращая срок их

лечения в целом. Препарат улучшает реакции на воспаление и гиперкоагуляцию у пациентов, уменьшает возникновение осложнений, сокращает потребность в использовании глюкокортикоидов и кислородных ингаляций, приводит к более высокой скорости восстановления аномальных уровней билирубина в сыворотке крови, непрямого билирубина, общего белка, альбумина и мочевой кислоты, а также к меньшему использованию растворов электролитов и диуретиков, что приводит к меньшему повреждению функций печени и почек. Также положительный эффект препарата был проявлен в меньшем использовании антиагрегантных препаратов и антикоагулянтов [4, 5].

В России препарат риамиловир также продемонстрировал клиническую эффективность и безопасность в терапии пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 средней степени тяжести [6, 7].

В текущих условиях распространения новой коронавирусной инфекции и ограниченности доказательной базы по лечению COVID-19, необходимо наращивать объём использования препаратов в режиме «off-label» для оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19, но с чётким соблюдением законодательных и этических норм. На территории Российской Федерации с началом распространения новой коронавирусной инфекции действует Постановление Правительства Российской Федерации от 03.04.2020 № 441 [8], позволяющее оперативно провести исследования эффективности и безопасности лекарственных средств в отношении новой коронавирусной инфекции (COVID-19), наработать практический опыт и быстро получить ответ — работает ли препарат или нет.

В рамках указанного Постановления было проведено рандомизированное исследование по подтверждению эффективности, безопасности и переносимости препарата риамиловир у пациентов с новой коронавирусной инфекцией на базе городской клинической больницы №14 города Екатеринбурга.

Материал и методы

В исследование включено 120 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет, с клинико-эпидемиологическими проявлениями коронавирусной инфекции и её лабораторным (ПЦР) подтверждением. В скрининг были включены пациенты с типичными для COVID-19 проявлениями лёгкой формы болезни. После подписания информированного согласия и процедуры рандомизации (использован метод конвертов) пациенты получали препарат риамиловир (Триазавирин®) по 1 капсуле 3 раза в день в течение 7 дней в качестве монотерапии.

Анализ ПЦР на SARS-CoV2 проводился на 10-, 12-й день после начала лечения. Общий и биохимический анализ крови, лейкоцитарная формула, тромбоциты, общий анализ мочи, СРБ, ЭКГ проводились до начала лечения (на старте) и на 10-й день лечения.

Критерии включения в исследование:

- пациенты от 18 до 65 лет обоего пола;
- диагноз COVID-19, подтверждённый методом ПЦР;
- лёгкая форма заболевания по критериям, указанным во временных методических рекомендациях [1];
- отсутствие беременности;
- подписанное информированное согласие.

Критериями невключения являлись:

- возраст младше 18 и старше 65 лет;
- наличие хронических заболеваний в стадии декомпенсации;
- пациенты с тяжёлыми формами COVID-19;
- пациенты с подозрением на ОРВИ (пневмонию) другой этиологии;
- наличие беременности;
- указание на аллергические реакции на препарат риамиловир в анамнезе;
- участие в других клинических исследованиях в течение последних 3 мес.;
- приём в течение последнего месяца противовирусных и иммуномодулирующих препаратов.

В качестве критериев исключения применялись следующие: отказ пациента следовать требованиям протокола, нежелательные реакции на принимаемый препарат, желание пациента досрочно завершить исследование, применение противовирусных препаратов (кроме препарата риамиловир), иммуномодуляторов/иммуностимуляторов.

Эффективность лечения оценивалась по следующим критериям:

- доля пациентов с положительной клинической динамикой через 3, 10 (12) дней от начала терапии;
- средняя длительность симптомов (от момента включения в исследование до выздоровления);
- доля пациентов с отрицательным результатом ПЦР на SARS-CoV2 на 10-, 12-й день от начала лечения;
- доля пациентов с клиническим прогрессированием заболевания;
- доля пациентов с нежелательными реакциями.

Для оценки безопасности регистрировалась частота и характер нежелательных явлений, а также доля лиц с отклонениями в показателях лабораторных анализов. Критериями хорошей переносимости были отсутствие симптомов со стороны внутренних органов и статистически значимых отклонений в общих анализах крови, мочи, биохимических показателях. Критериями удовлетворительной переносимости были статистически значимые, но незначительные по степени тяжести, побочные реакции, не причиняющие серьёзных проблем пациенту и не требующие отмены препарата. Неудовлетворительный показатель переносимости ставился, когда имели место серьёзные побочные эффекты, оказывающие значительное влияние на состояние пациентов, требующие немедленной отмены препарата и применения дополнительных медицинских мероприятий для снятия (нивелирования) негативного влияния используемого препарата.

Длительность наблюдения составляла 14 дней, визиты распределялись следующим образом: визит 1 — на 1-й день, визит 2 — на 3-й день, визит 3 — на 10-й день, визит 4 — на 12-й день, визит 5 — на 14-й день.

Статистическая обработка проводилась с использованием программного обеспечения SAS 9.4.

Результаты и обсуждение

Среди 120 пациентов с лабораторно подтверждённым диагнозом новая коронавирусная инфекция (COVID-19) большую часть (68,33%) составили женщины. Средний возраст пациентов был 39,83±0,04 лет (табл. 1).

Среди включённых в исследование 16% пациентов имели сопутствующие заболевания, такие как гипертоническая болезнь, мочекаменная болезнь, гастрит и др. (табл. 2)

Давность заболевания COVID-19 на начало лечения у большей части пациентов (76,67%) была свыше 3 дней. В среднем длительность заболевания пациентов составила 11,5±0,37 дней. Продолжительность отдельных симптомов болезни отражена в табл. 3.

Положительная клиническая динамика COVID-19 на фоне приёма препарата риамиловир после 3 дня наблюдения выявлялась у 21 человека (17,5%), после 10 дня — у 117 человек (97,5%).

Доля пациентов с отрицательным результатом ПЦР на COVID-19 на 3-м визите (10 день) составила 88,4%, а на 4-м визите (12 день) — 97,5%. Пациентов с прогрессированием симптомов COVID-19 и с возникновением осложнений после 2-го визита (3-й день лечения) выявлено не было.

В результате проведённого исследования установлена безопасность и эффективность применения препарата риамиловир при лечении новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на уровне 97,50%. Показатели эффективности и переносимости лечения приведены в табл. 4, 5.

Таблица 1. Возрастно-половая характеристика
Table 1. Age and sex characteristics

Показатель	Мужчины	Женщины
Пол, абс./ %	38/31,67%	82/68,33%
Возраст, лет	37,02±1,60	41,12±1,17

Таблица 2. Сопутствующие заболевания пациентов
Table 2. Patients' comorbid conditions

Заболевания	Частота	Процент
Гипертоническая болезнь	9	7,50
Гипотиреоз	3	2,50
Мочекаменная болезнь	1	0,83
Бронхоэктатическая болезнь	1	0,83
Сахарный диабет	1	0,83
ИБС	1	0,83
Эпилепсия	1	0,83
Хронический гастрит	1	0,83
Язва 12-перстной кишки	1	0,83

Таблица 3. Продолжительность симптомов на фоне лечения
Table 3. The duration of symptoms during treatment

Показатель	Среднее значение (дни)
Температура выше 37,0°C	1,0±0,02
Температура выше 37,8°C	0,2±0,07
Головная боль	5,4±0,36
Миалгии	3,2±0,35
Слабость	4,5±0,41
Боли/рези в глазных яблоках	1,5±0,29
Кашель	3,0±0,40
Боли/першение в горле	2,5±0,38
Потеря обоняния	5,0±0,36
Потеря вкуса	4,5±0,39

Таблица 4. Оценка эффективности и переносимости препарата на отдельных визитах

Table 4. Evaluation of the efficacy and tolerability of the drug at separate visits

Показатель	2-й визит, абс./%	3-й визит, абс./%	4-й визит, абс./%
Оценка эффективности препарата врачом			
1 — Полное выздоровление	1/0,83	31/25,83	115/95,84
2 — Состояние улучшилось значительно	58/48,33	81/67,5	2/0,16
3 — Состояние существенно не изменилось	60/60,0	8/6,67	3/2,5
4 — Состояние ухудшилось	1/0,83	—	—
Переносимость препарата			
1 — Хорошая	110/91,67	113/94,17	117/97,5
2 — Удовлетворительная	10/8,33	7/5,83	3/2,5
Регистрация осложнений основного заболевания			
1 — нет	119/99,17	120/100	120/100
2 — да	1/0,83 (пневмония)	—	—

Таблица 5. Результаты ПЦР-исследования на Covid-19 по визитам

Table 5. Results of the PCR COVID-19 test by visit

Показатель	2-й визит, абс./%	3-й визит, абс./%	4-й визит, абс./%
Отрицательный	—	106/ 88,33	117/ 97,5
Положительный	120/ 100	14/ 11,67	3/ 2,5

Таблица 6. Показатели общего анализа крови в динамике

Table 6. General blood test indicators in dynamics

Показатель	Срок анализа	Среднее значение (M±m)
Гемоглобин (г/л)	На старте	138,99±1,39
	Через 10 дней	138,23±1,36
Эритроциты (10 ¹²)	На старте	4,75±0,04
	Через 10 дней	4,70±0,04
Лейкоциты (10 ⁹)	На старте	6,31±0,18
	Через 10 дней	6,80±0,17
Тромбоциты (10 ⁹)	На старте	268,89±5,71
	Через 10 дней	284,47±6,20
Эозинофилы (%)	На старте	1,59±0,14
	Через 10 дней	2,14±0,15
Базофилы (%)	На старте	0,47±0,02
	Через 10 дней	0,51±0,02
Нейтрофилы (%)	На старте	52,70±10,30
	Через 10 дней	59,26±4,14
Лимфоциты (%)	На старте	34,59±1,14
	Через 10 дней	33,27±1,33
Моноциты (%)	На старте	8,38±0,39
	Через 10 дней	7,55±0,24
СОЭ	На старте	11,54±0,66
	Через 10 дней	11,63±0,72

В динамике на фоне проведённой терапии статистически значимых изменений в лабораторных показателях выявлено не было (табл. 6, 7). Уровень печёночных ферментов оставался нормальным, что является важным фактом подтверждения безопасности лечения.

Заключение

В результате исследования, проведённого в рамках Постановления Правительства России № 441, установлена клиническая эффективность препарата риамилловир при лечении новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на уровне 97,50%. Отмечена хорошая переносимость препарата и не выявлено значимых нежелательных явлений и побочных реакций, как в виде появления тех или иных клинических симптомов, так и в виде изменения лабораторных показателей на фоне применения препарата. Полученные результаты позволяют рекомендо-

Таблица 7. Показатели биохимического анализа крови в динамике

Table 7. Biochemical blood test indicators in dynamics

Показатель	Срок анализа	Среднее значение (M±m)
Общий белок (г/л)	До начала применения	70,55±0,87
	На 10-й день применения	69,21±0,73
Альбумин (г/л)	До начала применения	43,01±2,21
	На 10-й день применения	45,51±0,39
Билирубин прямой (мкмоль/л)	До начала применения	3,34±0,16
	На 10-й день применения	3,67±0,19
Билирубин общий (мкмоль/л)	До начала применения	8,04±0,45
	На 10-й день применения	9,21±0,42
АЛТ (ед.)	До начала применения	20,78±1,44
	На 10-й день применения	21,89±1,50
АСТ (ед.)	До начала применения	21,26±1,17
	На 10-й день применения	21,28±0,86
СРП (мг/л)	До начала применения	3,48±0,66
	На 10-й день применения	3,15±0,68
Мочевина (ммоль/л)	До начала применения	3,99±0,11
	На 10-й день применения	4,26±0,12
Креатинин (мкмоль/л)	До начала применения	67,01±1,38
	На 10-й день применения	64,10±1,53

вать использование препарата риамилловир в качестве этиотропного средства первой линии лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Благодаря накопленному практическому опыту применения препарат риамилловир вошёл в клинический протокол лечения больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19, находя-

щихся на амбулаторном и стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы [9].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 10, 08.02.2021. [Vremennye metodicheskie rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniya Rossii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoj infektsii (COVID-19)», versiya 10, 08.02.2021. (in Russian)]
2. Токин И.И., Зубкова Т.Г., Дроздова Ю.В., Лиознов Д.А. Опыт этиотропной терапии ОРВИ отечественным противовирусным препаратом. Инфекционные болезни. 2019; 17 (4): 13–17. doi: 10.20953/1729-9225-2019-4-13-17 [Tokin I.I., Zubkova T.G., Drozdova Yu.V., Lioznov D.A. Opyt etiotropnoj terapii ORVI otechestvennym protivovirusnym preparatom. Infektsionnye Bolezni. 2019; 17 (4): 13–17. doi: 10.20953/1729-9225-2019-4-13-17 (in Russian)]
3. Лиознов Д.А., Токин И.И., Зубкова Т.Г., Сорокин П.В. Практика применения отечественного противовирусного препарата в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции. Терапевтический архив. 2020; 92 (12): 59–63. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200427 [Lioznov D.A., Tokin I.I., Zubkova T.G., Sorokin P.V. Praktika primeneniya otechestvennogo protivovirusnogo preparata v etiotropnoj terapii ostroj respiratornoj virusnoj infektsii. Terapevticheskij arkhiv. 2020; 92 (12): 59–63. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200427 (in Russian)]
4. Xiaoke Wu, et al. The Efficacy and Safety of Triazavirin for COVID-19: A trial protocol. Engineering, 07, 2020.
5. Xiaoke Wu, et al. Efficacy and Safety of Triazavirin therapy for Coronavirus disease 2019: a pilot randomized controlled trial, 09, 2020.
6. Сабитов А.У., Белоусов В.В., Един А.С., Олейниченко Е.В., Гладунова Е.П., Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Калинин Ю.С., Сорокин П.В. Практический опыт применения препарата Риамилловир в лечении пациентов с COVID-19 средней степени тяжести. Антибиотики и химиотер. 2020; 65 (7–8): 27–30. doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-27-30 [Sabitov A.U., Belousov V.V., Edin A.S., Olejnicenko E.V., Gladunova E.P., Tikhonova E.P., Kuz'mina T.Jyu., Kalinina Jyu.S., Sorokin P.V. Prakticheskij opyt primeneniya preparata Riamilovir v lechenii patsientov s COVID-19 srednej stepeni tyazhesti. Antibiotiki i Khimioter. 2020; 65 (7–8): 27–30. doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-27-30 (in Russian)]
7. Касьяненко К.В., Мальцев О.В., Козлов К.В., Лапиков И.И., Львов Н.И., Сукачев В.С., Жданов К.В., Сорокин П.В., Ратникова А.К. Клиническая эффективность и безопасность применения Риамилловира при лечении пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. Антибиотики и химиотер. 2020; 65: (11–12): 16–21. doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-16-21 [Kas'yanenko K.V., Mal'tsev O.V., Kozlov K.V., Lapikov I.I., L'vov N.I., Sukachev V.S., Zhdanov K.V., Sorokin P.V., Ratnikova A.K. Klinicheskaya effektivnost' i bezopasnost' primeneniya Riamilovira pri lechenii patsientov s infektsiej, vyzvannoj SARS-CoV-2. Antibiotiki i khimioter. 2020; 65: (11–12): 16–21. doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-16-21 (in Russian)]
8. Постановление Правительства Российской Федерации от 03.04.2020 № 441 «Об особенностях обращения лекарственных препаратов для медицинского применения, которые предназначены для применения в условиях угрозы возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и для организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов». [Postanovlenie Pravitel'stva Rossijskoj Federatsii ot 03.04.2020 № 441 «Ob osobennostyakh obrashcheniya lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya, kotorye prednaznacheny dlya primeneniya v usloviyakh угрозы возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и для организационного оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов». (in Russian)]
9. Клинический протокол лечения больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19, находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы (<https://mosgorzdrav.ru/professional/covid-19>). [Klinicheskij protokol lecheniya bol'nykh novoj koronavirusnoj infektsiej COVID-19, nakhodyashchikhsya na stacionarnom lechenii v meditsinskikh organizatsiyakh gosudarstvennoj sistemy zdravookhraneniya goroda Moskvy (<https://mosgorzdrav.ru/professional/covid-19>). (in Russian)]

Информация об авторах

Сабитов Алейбай Усманович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург. ORCID:0000-0003-0858-9529

Сорокин Павел Владимирович — к. фарм. н., генеральный директор ООО «Азол Фарма», Свердловская область, Новоуральск. ORCID: 0000-0002-1477-8521

Дашутина Светлана Юрьевна — к. м. н., заместитель руководителя по амбулаторно-поликлинической службе, Муниципальное автономное учреждение «Городская клиническая больница № 14», Екатеринбург

About the authors

Alebay U. Sabitov — D. Sci. in Medicine, professor, Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-0858-9529

Pavel V. Sorokin, — Ph. D. in Pharmacy, ООО «Azol Pharma», Novouralsk, Sverdlovsk region, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-1477-8521

Svetlana U. Dashutina — Ph. D. in Medicine, City Clinical Hospital No. 14, Yekaterinburg, Russian Federation.