



## Метаболическая поддержка противовирусной терапии у больных с COVID-19

Шульдяков А. А., Ляпина Е. П., Смагина А. Н., Лиско О. Б.

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, 410012, г. Саратов, Большая Казачья ул., 112, Россия

**Для цитирования:** Шульдяков А. А., Ляпина Е. П., Смагина А. Н., Лиско О. Б. Метаболическая поддержка противовирусной терапии у больных с COVID-19. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;199(3): 143–149. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-143-149

**Шульдяков Андрей Анатольевич**, д.м.н., зав. кафедрой инфекционных болезней; профессор кафедры инфекционных болезней

**Ляпина Елена Павловна**, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней

**Смагина Анна Николаевна**, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней

**Лиско Ольга Борисовна**, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней

✉ Для переписки:

**Шульдяков**

**Андрей Анатольевич**

*shuldaykov@mail.ru*

### Резюме

Проведена оценка Ремаксол в качестве средства гепатотропной поддержки больных с COVID-19 на противовирусной терапии.

Результаты анализа динамики клинических параметров и лабораторных тестов, характеризующих функциональные возможности печени, в двух группах больных (по 30 человек в каждой), получавших внутривенные инфузии Ремаксол (400,0 мл) или «активное плацебо» (400,0 мл 0,9% раствор натрия хлорида) на протяжении 10 дней, позволили констатировать, что использование корректора клеточного метаболизма и регулятора энергетического обмена Ремаксол в качестве гепатопротектора в комплексной терапии способствует благоприятной клинической динамике, стабилизации биохимических показателей функции печени и позволяет завершить курс этиотропной терапии у всех больных.

Отмечена хорошая переносимость препарата «Ремаксол» и отсутствие выраженных побочных эффектов. Курс Ремаксол позволил проводить терапию противовирусными средствами без коррекции дозы и длительности лечения.

**Ключевые слова:** гепатопротекторы, Ремаксол, COVID-19

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-199-3-143-149>

## Metabolic support of antiviral therapy in patients with COVID-19

A. A. Shuldyakov, E. P. Lyapina, A. N. Smagina, O. B. Lisko

Saratov state medical University named after V.I. Razumovsky, 112, Bolshaya Kazachya street, Saratov, 410012, Russia

**For citation:** Shuldyakov A. A., Lyapina E. P., Smagina A. N., Lisko O. B. Metabolic support of antiviral therapy in patients with COVID-19. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;199(3): 143–149. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-143-149

✉ *Corresponding author:***Andrey A. Shuldyakov**  
shuldaykov@mail.ru**Andrey A. Shuldyakov**, MD, PhD, DSc (Medicine), Head of the Department of Infectious Disease; professor of the Department of Infectious Disease; ORCID: 0000–0002–3009–9262, Scopus Author ID: 35622415500, ResearcherID: U-5598–2017**Elena P. Lyapina**, MD, PhD, DSc (Medicine), professor of the Department of Infectious Disease; ORCID: 0000–0001–6116–0567, Scopus Author ID: 55944019300, Web of Science ResearcherID: AAD-3436–2021**Anna N. Smagina**, MD, PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Infectious Disease; ORCID: 0000–0001–5139–2188, Scopus Author ID: 37035051700**Olga B. Lisko**, MD, PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Infectious Disease; ORCID: 0000–0001–9429–1723, Scopus Author ID: 1612131556229, Web of Science ResearcherID: AAD-8243–2021

### Summary

Remaxol was evaluated as a means of hepatotropic support for patients with COVID-19 receiving antiviral therapy. Patients were observed in two groups of 30 people each and received intravenous infusions of Remaxol (400.0 ml) or “active placebo” (400.0 ml. 0.9% sodium chloride) for 10 days. In these groups of patients, an analysis was made of the dynamics of clinical parameters and laboratory tests that characterize the functionality of the liver. The results of the analysis made it possible to state that the use of the corrector of cellular and energy metabolism Remaxol as a hepatoprotector in complex therapy contributes to favorable clinical dynamics, stabilization of biochemical parameters of liver function and allows completing the course of etiotropic therapy in all patients.

Good tolerability of the drug “Remaxol” and the absence of pronounced side effects were noted. The course of Remaxol made it possible to carry out therapy with antiviral agents without dose adjustment and duration of treatment.

**Keywords:** hepatoprotectors, Remaxol, COVID-19

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

Ключевым звеном в лечении инфекционных заболеваний является этиотропная терапия, которая при COVID-19 представлена препаратами различных классов: противовирусные средства с непосредственным эффектом (аналоги нуклеотидов, ингибиторы протеаз и др.), моноклональные антитела к S-белку возбудителя SARS-2, антиковидная плазма и иммуноглобулин, иммуномодулирующие средства [1–5].

Одним из факторов, который может осложнить ведение больного с COVID-19, является поражение печени, особенно при тяжелой форме болезни, оно, как правило, полиэтиологично – это медикаменты различных групп, множественные коморбидности, а также средства, используемые для их лечения, и собственно вирусная инфекция, с системным характером течения [6]. Зачастую данные факторы могут сочетаться у одного пациента, оказывая взаимоотягощающее действие. Считается, что наибольший риск в отношении неблагоприятных последствий для печени среди лекарств несут такие медикаменты, как парацетамол,

противотуберкулезные, противовирусные и антибактериальные препараты, статины, средства лечения онкологических заболеваний и ряд психотропных медикаментов [7–11].

На ранних этапах эпидемии и практически до конца 2021 г. из доступных в реальной клинической практике противовирусных средств в арсенале врачей имелись лишь ремдесивир и фавипиравир, которые были включены в протоколы терапии COVID-19 в различных странах мира [2, 12, 14]. Необходимо отметить, что и ремдесивир, и фавипиравир являются препаратами с достаточно большим набором побочных эффектов, причем одним их главных среди них является гепатотоксичность, которая в ходе лечения может стать лимитирующим фактором для успешного завершения полноценного курса этиотропной терапии и вызвать неблагоприятные последствия, особенно у лиц с отягощенным преморбидным фоном, для которых характерно особенно тяжелое течение COVID-19 [6, 12–14]. Максимально длительное удержание пациента на успешной схеме лечения и нивелирование побочных эффектов про-

тивовирусной терапии с использованием вспомогательных лекарственных средств может позволить сохранить эффективную схему этиотропного лечения, что крайне важно для пациентов с COVID-19.

В настоящее время при лечении токсических поражений печени, в том числе лекарственного генеза, с успехом применяют различные комплексные препараты, одним из компонентов которых является янтарная кислота [15, 16]. Если рассматривать отечественные медикаменты, то можно выделить такие средства как Реамберин, Цитофлавин и Ремаксол [17–21]. Среди данных препаратов именно Ремаксол, включающий в свой

состав предшественники макроэргов, незаменимые кислоты, а также соединения, корригирующие окислительно-восстановительные процессы, является наиболее перспективным при лечении поражений печени у больных с COVID-19 на фоне противовирусной терапии препаратами с гепатотоксичным действием [8, 22].

**Целью настоящей работы** была оценка эффективности гепатопротективной поддержки пациентов с COVID-19, получающих противовирусные препараты с гепатотоксичным действием, с использованием комбинированного препарата «Ремаксол».

## Материалы и методы

Для реализации поставленной цели было проведено обследование 60 пациентов с COVID-19, которые получали в составе комплексной терапии фавипиравир 200 мг курсом 10 дней, в первый день – 1600–1800 мг 2 р/сут и далее (со 2 по 10 день) по 600–800 мг 2 р/сут (в зависимости от веса тела).

Диагноз COVID-19 устанавливался врачом-инфекционистом, все больные получали комплексную терапию, в соответствии с актуальными методическими рекомендациями.

Критерии включения в исследование: возраст от 40 до 60 лет, больные с COVID-19 в среднетяжелой форме, с пневмонией и поражением не более 40% легочной ткани по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, SpO<sub>2</sub> не ниже 90% (по данным пульсоксиметрии), начало противовирусной терапии не позднее 5 дня от начала заболевания,

Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании; нарушение пациентами протокола исследования; некомплаентность, хронические заболевания внутренних органов в стадии декомпенсации, онкологические заболевания на фоне химиотерапии, заболевания, требующие назначения препаратов с гепатотоксичным действием.

Все пациенты, принявшие участие в исследовании, были разделены на 2 группы: в 1-й группе (основная, 30 человек) пациенты получали в качестве гепатотропной поддержки внутривенные инфузии Ремаксол (400,0 мл) на протяжении 10 дней, во 2-й группе (30 пациентов) – «активное плацебо» (400,0 мл 0,9% раствор натрия хлорида) на протяжении 10 дней. Дизайн исследования: открытое

сравнительное. Анализ гепатопротективных возможностей Ремаксол, как средства поддержки этиотропной терапии у больных с COVID-19, осуществлялся на основании клинических характеристик, лабораторных показателей в динамике наблюдения. Различий по применению других препаратов в составе комплексной терапии между группой сравнения и основной не было.

Из сопутствующих заболеваний в 1-й группе сахарный диабет регистрировался в 23,3%, во 2-й – 26,6% случаев, артериальная гипертензия в 43,3% и 46,7% случаев соответственно.

Характеристика препарата «Ремаксол»: является гепатопротектором, цитопротективный эффект которого опосредуется биологическими эффектами его активных компонентов: янтарной кислоты, рибоксина, никотинамида, метионина, натрия, калия, магния хлорида [22, 23].

Полученные результаты обрабатывались статистически с помощью компьютера и пакетов программ для статистической обработки «Microsoft Excel for Windows 4,0» («Microsoft Corp») и «Statistika 12,0». Использовались непараметрические критерии оценки: критерий МакНемара  $\chi^2$  (A/D) и (B/C) (сравнение двух зависимых групп по качественному признаку); точный критерий Фишера (двусторонний) (сравнение двух независимых групп по качественному признаку); критерий Вилкоксона (сравнение двух зависимых групп по количественному признаку); критерий Манна-Уитни (сравнение двух независимых групп по количественному признаку). Различия расценивались как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

## Результаты

При анализе переносимости инфузий препарата «Ремаксол» у всех пациентов (30 чел.) основной группы за период проведения исследования не отмечено никаких побочных и нежелательных эффектов.

Оценивая соматические жалобы пациентов (таблица 1), а также результаты лабораторных исследований (таблица 2) до начала инфузионной терапии, установлено отсутствие значимых различий по основным клиническим и лабораторным параметрам до начала противовирусной

и исследуемой терапии. По данным КТ при поступлении в стационар объем вовлеченной в патологический процесс легочной ткани в 1-й группе составил в среднем  $35,2 \pm 0,3\%$ , во 2-й –  $34,8 \pm 0,4\%$ , SpO<sub>2</sub> –  $92,7 \pm 0,5\%$  и  $93,2 \pm 0,4\%$  соответственно.

Комплексная этиотропная и патогенетическая терапия благоприятно влияла на большинство клинических проявлений COVID-19 у больных как основной группы, так и группы сравнения, позволяя уже к пятому дню уменьшить частоту и выраженность интоксикационного синдрома

**Таблица 1**  
Динамика клинических симптомов в зависимости от метода терапии (абс, %)

**Примечание:**  
р – вероятность справедливости нулевой гипотезы (отсутствие различий между показателями до лечения и через 5 или 10 дней терапии) при вычислении критерия МакНемара  $\chi^2(A/D)$ ; p1 – вероятность справедливости нулевой гипотезы (отсутствие различий между показателями до лечения и через 5 или 10 дней терапии) при вычислении критерия МакНемара  $\chi^2(B/C)$ ; \* – различия между основной и контрольной группой при вычислении точного критерия Фишера (двустороннего) значимы (p<0,05); \*\* – различия между основной и контрольной группой при вычислении точного критерия Фишера (двустороннего) высокозначимы (p<0,01).

Симптомы	Основная группа (ремаксол) n=30			Контрольная группа (плацебо) n=30			
	0 день	5 день	10–12 день	0 день	5 день	10–12 день	
Температура тела (°C)	37–37,9	6 (20,0)	20 (66,7) p=0,4533 p1=0,0005	29 (96,7) p=0,1306 p1=0,0000	7 (23,3)	20 (66,7) p=0,6276 p1=0,0009	27 (90,0) p=0,3428 p1=0,0000
	38–38,9	19 (63,3)	9 (30,0) p=0,8231 p1=0,0044	1 (3,3) p=0,0094 p1=0,0001	18 (60,0)	8 (26,7) p=0,4795 p1=0,0094	2 (6,7) p=0,0162 p1=0,0002
	39–40 и выше	5 (16,7)	1 (3,3) p=0,0000 p1=0,1336	0 (0) не может быть вычислена	5 (16,7)	2 (6,7) p=0,0000 p1=0,2482	1 (3,3) p=0,0000 p1=0,1336
Общая слабость	16 (53,3)	10 (33,3) p=0,5403 p1=0,0412	1 (3,3) p=0,0019 p1=0,0003	20 (66,7)	13 (43,3) p=0,6767 p1=0,0233	3 (10,0) p=0,0961 p1=0,0001	
Быстрая утомляемость	26 (86,7)	20 (66,7) p=0,0022 p1=0,0412	16 (53,3) p=0,0139 p1=0,0044	25 (83,3)	22 (73,3) p=0,0021 p1=0,2482	19 (63,3) p=0,0080 p1=0,0412	
Снижение аппетита	25 (83,3)	10 (33,3) p=0,3017 p1=0,0003	3 (10,0) p=0,7237 p1=0,0000	26 (86,7)	14 (46,7) p=0,0245 p1=0,0033	8 (26,7) p=0,2889 p1=0,0003	
Головная боль	11 (36,7)	6 (20,0) p=0,0002 p1=0,0736	1 (3,3) p=0,0000 p1=0,0044	10 (33,3)	6 (20,0) p=0,0108 p1=0,1336	3 (10,0) p=0,0005 p1=0,0455	
Мышечные боли	12 (40,0)	6 (20,0) p=0,0248 p1=0,0412	1 (3,3) p=0,0002 p1=0,0026	10 (33,3)	7 (23,3) p=0,0209 p1=0,2482	2 (6,7) p=0,0003 p1=0,0133	
Утрата обоняния	15 (50,0)	14 (46,7) p=1,0000 p1=1,0000	13 (43,3) p=0,8501 p1=0,4795	13 (43,3)	13 (43,3) p=0,5839 —	12 (40,0) p=0,4576 p1=1,0000	
Боли в ротоглотке	10 (33,3)	4 (13,3) p=0,0022 p1=0,0412	0 (0) не может быть вычислена	11 (36,7)	6 (20,0) p=0,0164 p1=0,0736	0 (0) не может быть вычислена	
Кашель	20 (66,7)	15 (50,0) p=0,4237 p1=0,0736	5 (16,7) p=0,3017 p1=0,0003	19 (63,3)	15 (50,0) p=0,5563 p1=0,1336	7 (23,3) p=0,4795 p1=0,0015	
Одышка	17 (56,7)	10 (33,3) p=0,6767 p1=0,0233	2 (6,7) p=0,0098 p1=0,0003	18 (60,0)	11 (36,7) p=1,0000 p1=0,0704	4 (13,3) p=0,0801 p1=0,0005	
Тяжесть в правом подреберье	6 (20,0)	4 (13,3) p=0,0003 p1=0,4795	2 (6,7) p=0,0000 p1=0,1336	7 (23,3)	7 (23,3) p=0,0046 p1=0,4795	9 (30,0)* p=0,0140 p1=0,4795	
Тошнота	5 (16,7)	2 (6,7) p=0,0000 p1=0,2482	1 (3,3) p=0,0000 p1=0,1336	6 (20,0)	8 (26,7) p=0,0046 p1=0,4795	10 (33,3)** p=0,0108 p1=0,1336	
Рвота	2 (6,7)	0 (0) не может быть вычислена	0 (0) не может быть вычислена	1 (3,3)	4 (13,3) p=0,0000 p1=0,2482	5 (16,7) p=0,0000 p1=0,1336	

и клинических признаков поражения органов дыхания. Не отмечено значимой динамики в отношении частоты нарушения обоняния. У больных, получавших в составе комплексной терапии Ремаксол, через 5 дней терапии и после окончания курса лечения наблюдали уменьшение частоты жалоб на тяжесть в правом подреберье в 1,5 и 3 раза соответственно. В группе сравнения напротив, больных чаще беспокоила тяжесть в правом подреберье и по данному показателю группы к окончанию курса исследуемой терапии значимо различались между собой (в 4,5 раза;

p<0,05). Подобная динамика отмечена и для таких симптомов как тошнота и рвота. Так частота встречаемости тошноты в группах различалась через 5 дней терапии в 4,0 раза и через 10 дней в 10,1 раза (различия высокозначимые (p<0,01)). В отношении рвоты вследствие отсутствия этого симптома у больных основной группы на фоне проводимой терапии статистический анализ не мог быть проведен.

Назначение противовирусной терапии привело к ухудшению функционирования печени согласно данным лабораторного обследования

Биохимические показатели	Основная группа (ремаксол) n=30			Контрольная группа (плацебо) n=30		
	0 день	5 день	10–12 день	0 день	5 день	10–12 день
АлАТ, ед/л	52,71 ± 4,54	76,12 ± 7,23**	61,23 ± 5,02**	53,16 ± 5,56	101,34 ± 8,11***	97,52 ± 7,14***
АсАТ, ед/л	49,47 ± 5,03	66,13 ± 5,72**	47,16 ± 4,71**	50,18 ± 5,34	88,18 ± 6,54***	79,56 ± 5,43***
Общий билирубин, мкмоль/л	19,32 ± 1,24	21,85 ± 1,15	13,08 ± 0,34***	20,45 ± 1,07	22,01 ± 1,29	21,85 ± 1,63**
Прямой билирубин, мкмоль/л	3,94 ± 0,34	4,13 ± 0,67**	1,98 ± 0,19***	3,63 ± 0,28	5,72 ± 0,42***	5,12 ± 0,33***
ЩФ, ед/л	192,36 ± 8,35	211,14 ± 9,02**	115,15 ± 6,45***	205,17 ± 10,46	259,45 ± 9,52***	247,64 ± 7,56***
ГГТП, ед/л	156,14 ± 5,99	160,46 ± 7,87	65,22 ± 4,53***	151,74 ± 10,08	183,54 ± 9,08*	149,23 ± 11,36**

Таблица 2

Динамика изменения биохимических показателей крови в зависимости от метода терапии (M±m).

**Примечание:**

АлАТ – аланинаминотрансфераза, АсАТ – аспаргатаминотрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза; \* – различия значимы (p<0,05) при сравнении показателей внутри группы перед началом лечения ремаксолом (0 день терапии), через 5 дней и по окончании курса (10–12 день лечения) (критерий Вилкоксона); \*\* – различия значимы (p<0,05) при сравнении основной и контрольной групп (критерий Манна-Уитни).

(таблица 2). Однако, при анализе биохимических маркеров у больных, получавших Фавипиравир, на 5 день наблюдения в 1-й группе увеличение параметров аланинаминотрансферазы (АлАТ) отмечено в 50,0% случаев, во 2-й – в 73,3% (p<0,05), повышение уровня аспаргатаминотрансферазы (АсАТ) соответственно в 46,7% и 73,3% (p<0,05), прямого билирубина в 10,0% и 36,7% (p<0,05), щелочной фосфатазы (ЩФ) – в 40,0% и в 66,7% (p<0,05), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) – в 30,0% и в 56,7% (p<0,05). То есть, уже к пятому дню терапии наблюдали существенные различия в частоте нарушения биохимических показателей, отражающих функционирование печени, в зависимости от назначения Ремаксолом. К окончанию исследуемой

терапии значимость различий сохранялась и в некоторых случаях даже нарастала. Необходимо отметить существенные различия по средним показателям аминотрансфераз, прямого билирубина, ЩФ у пациентов 1-й и 2-й групп на 5-й день терапии, аминотрансфераз, ГГТП, ЩФ, билирубинового обмена – на 10–12-й день наблюдения (таблица 2). Таким образом, на фоне гепатопротективной поддержки Ремаксолом (основная группа), нами отмечена достоверно более выраженная положительная динамика по показателям, отражающим синдромы цитолиза (АлАТ, АсАТ), холестаза (ЩФ, ГГТП), а также билирубинового обмена (таблица 2) у больных получающих в составе комплексной терапии COVID-19 Фавипиравир.

## Обсуждение

Анализ полученных данных позволил установить, что у значительного числа больных COVID-19 имеются клинические и/или лабораторные признаки поражения печени, происхождение которых, наиболее вероятно, полиэтиологично. Все пациенты получали этиотропную и патогенетическую терапию в соответствии с актуальными национальными рекомендациями, учитывая клинические синдромы конкретного больного и, в целом, различий по спектру и частоте применения тех или иных средств между группами не было, однако в процессе лечения в контрольной группе 3 больных отказались от противовирусной терапии на 3–4 день приема Фавипиравира (тошнота и рвота).

В основной группе все больные завершили полный курс противовирусного лечения. При этом, наблюдали более благоприятное течение как коронавирусной инфекции с купированием основных проявлений заболевания у большинства пациентов основной группы, так и более быстрое восстановление у них функции печени. Следовательно, курс Ремаксолом, обеспечивая стабилизацию цитолитического и холестатического синдромов, нормализацию билирубинового обмена, а также способствуя купированию тошноты и рвоты, позволяет успешно завершать терапию COVID-19 фавипиравиром, что может отразиться и на исходе заболевания в целом.

## Заключение

Таким образом, включение регулятора клеточного метаболизма и энергетического обмена клеток Ремаксолом с целью коррекции гепатотоксических реакций на фоне использования фавипиравира в составе комплексной терапии COVID-19 улучшает клинико-лабораторные параметры печени с редуцированием частоты и степени выраженности диспепсического, холестатического, цитолитического

синдромов и позволяет успешно завершить курс противовирусной терапии у всех пациентов.

Инфузии Ремаксолом хорошо переносятся больными, при его использовании не выявлено побочных эффектов, требующих отмены медикамента. Курс Ремаксолом позволяет пролонгировать эффективную противовирусную терапию без коррекции дозы препарата и длительности курса.

## Литература | References

- Yushchuk N.D., Vengerov Yu. Ya. *Infectious Diseases*. Moscow: GEOTAR-Media, 2021; 1104 P. (In Russ.) doi: 10.33029/9704-6122-8-INB-2021-1-1104  
Ющук Н. Д., Венгеров Ю. Я. *Инфекционные болезни*. Москва; ГЭОТАР-Медиа, 2021; 1104 с. doi: 10.33029/9704-6122-8-INB-2021-1-1104.
- Interim guidelines: prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 11 (05/07/2021). (In Russ.) Available: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/055/735/original/BMP> Access: 15.01.2021.  
Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021). Ссылка доступна на 15.01.2021 <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/BMP>
- Palella F. J. Jr, Baker R. K., Moorman A. C., et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J. Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 43:27-34. doi: 10.1097/01.qai.0000233310.90484.16
- Smith C., Sabin C. A., Lundgren J. D., et al. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D: A: D Study. *AIDS*. 2010; 24:1537-1548. doi: 10.1097/QAD.0b013e32833a0918
- Temirbulatov I.I., Kryukov A. V., Sychev D. A. Pharmacogenetics of antiviral agents for the treatment of COVID-19. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2021; 1: 38-41. (In Russ.) doi:10.37489/2588-0527-2021-1-38-41  
Темирбулатов И.И., Крюков А. В., Сычев Д. А. Фармакогенетика противовирусных средств для лечения COVID-19: перспективы для клинической практики. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2021; 1: 38-41 (In Russ) Doi:10.37489/2588-0527-2021-1-38-41
- Pchenko L. Yu., Nikitin I. G., Fedorov I. G. COVID-19 and liver damage. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020; 3(53): 188-197. (In Russ.) doi:10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197  
Ильченко Л. Ю., Никитин И. Г., Федоров И. Г. COVID-19 и поражение печени. *Архивъ внутренней медицины*. 2020; 3(53): 188-197 (In Russ) doi:10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197
- Kazyulin A. N. Drug hepatotoxicity in clinical practice. *Medical Council*. 2012; 9: 37-44. (In Russ.) ID: 18064886  
Казюлин А. Н. Лекарственная гепатотоксичность в клинической практике. *Медицинский совет*. 2012; 9: 37-44 ID: 18064886
- Shuldyakov A.A., Rechnik V.N., Soboleva L. A., et al. Improvement of pathogenetic therapy for chronic hepatitis C. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2009; 3: 18-21. (In Russ.) ID: 12788514.  
Шульдяков А. А., Речник В. Н., Соболева Л. А. и соавт. Совершенствование патогенетической терапии хронического гепатита С. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2009; 3: 18-21. ID: 12788514.
- Sologub T.V., Goryacheva L. G., Suchanov D. S., et al. Hepatoprotective activity of remaxol for chronic liver dysfunction (the materials of multicentre randomized clinical study). *Clinical medicine*. 2010; 88(1):62-66. (In Russ.) ID: 14340100.  
Сологуб Т. В., Горячева Л. Г., Суханов Д. С. и соавт. Гепатопротективная активность ремаксола при хронических поражениях печени (материалы
- многочетрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования). *Клиническая медицина*. 2010; 88(1): 62-66. ID: 14340100.
- Kozhoka T. G. *Drugs in the pharmacotherapy of cell pathology*. Moscow. Shatskaya printing house Publ., 2007. 136 p. (In Russ.) ISBN 978-5-901950-09-8  
Кожока Т. Г. *Лекарственные средства в фармакотерапии патологии клетки*. Москва: Шацкая типография, 2007. 136 с. ISBN 978-5-901950-09-8
- Gupta N.K., Lewis J. H. Review article: the use of potentially hepatotoxic drugs in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 28(9): 1021-1041. doi: 10.1111/j.1365-2036/2008/03822/x
- Matveev A. V., Kiselev Yu. Yu., Sychev D. A. Current and future use of favipiravir in patients with COVID-19. *Good Clinical Practice*. 2020; 4S:106-114. (In Russ.) doi 10.37489/2588-0519-2020-S4-106-114  
Матвеев А. В., Киселёв Ю. Ю., Сычёв Д. А. Возможность и перспективы применения препарата фавипиравир у пациентов с COVID-19. *Качественная Клиническая Практика*. 2020; 4S:106-114. doi 10.37489/2588-0519-2020-S4-106-114
- Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021; 27: 601-615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z
- Beigel J.H., Tomashek K. M., Dodd L. E., et al. Remdesivir for the treatment of covid-19-final report. *N Engl J Med* 2020; 383: 1813-1826 doi: 10.1056/NEJMoa2007764
- Ivniitsky Yu. Yu., Golovko A. I., Sofronov G. A. Succinic acid in the system of metabolic correction of the functional state and resistance of the organism. Saint - Petersburg. Lan Publ., 1998. 82 p (In Russ.) ID: 29871752.  
Ивницкий Ю. Ю., Головки А. И., Софронов Г. А. Янтарная кислота в системе метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма. Санкт-Петербург: Лань, 1998; 82 с. ID: 29871752.
- Tikhonova E.O., Lyapina E. P., Shuldyakov A. A., et al. Use of succinate-containing agents in the treatment of infectious diseases. *Therapeutic archive*. 2016; 11: 121-127. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh20168811121-127  
Тихонова Е. О., Ляпина Е. П., Шульдяков А. А. и соавт. Использование препаратов, содержащих сукцинат, в клинике инфекционных болезней. *Терапевтический архив*. 2016; 11: 121-127. Doi: 10.17116/terarkh20168811121-127
- Sologub T.V., Romantsov M. G., Shuldyakov A. A., et al. Reambirin as the medicine of pathogenetical therapy of acute and chronic viral liver dysfunction. *Clinical medicine*. 2010; 4: 68-71. (In Russ.) ID: 15198305.  
Сологуб Т. В., Романцов М. Г., Шульдяков А. А. и соавт. Реамберин средство патогенетической терапии острых и хронических вирусных поражений печени. *Клиническая медицина*. 2010; 4: 68-71. ID 15198305
- Tikhonova E.O., Lyapina E. P., Shuldyakov A. A., et al. Reamberin in the complex therapy of acute intestinal infections. *Experimental & clinical gastroenterology*. 2017; 2(138): 77-85. (In Russ.) ID:28870089.  
Тихонова Е. О., Ляпина Е. П., Шульдяков А. А. и соавт. Целесообразность включения сукцинатсодержащего препарата реамберин в комплексную терапию острых кишечных инфекций. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017; 2(138): 77-85. ID: 28870089

19. Shuldyakov A. A., Lyapina E. P., Soboleva L. A., et al. The use of cytoflavin for the treatment of chronic brucellosis. *Clinical medicine*. 2011; 2: 56–58. (In Russ.) ID: 16380454.  
Шульдяков А. А., Ляпина Е. П., Соболева Л. А. и соавт. Эффективность применения цитофлавина в лечении больных хроническим бруцеллезом. *Клиническая медицина*. 2011; 2: 56–58. ID: 16380454
20. Tikhonova E. O., Lyapina E. P., Shuldyakov A. A. Efficacy of Pathogenetic Therapy in Patients with Acute Gastrointestinal Infections Using Succinic Acid Derivatives (Reamberin). *Experimental and clinical pharmacology*. 2013; 76(1): 11–13. (In Russ.) ID: 22392298.  
Тихонова Е. О., Ляпина Е. П., Шульдяков А. А. Изучение эффективности патогенетической терапии больных острыми кишечными инфекциями с использованием сукцинатсодержащего препарата Реамберина. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013; 76(1): 11–13. ID: 22392298
21. Kolokolov O. V., Shuldyakov A. A., Bakulev A. L. Neuroprotective and metabolic support of antimicrobial therapy in patients with neurosyphilis. *Infectious diseases*. 2020; 18(3):159–166 (In Russ.) doi: 10.20953/1729–9225–2020–3–159–166  
Колоколов О. В., Шульдяков А. А., Бакулев А. Л. и соавт. Нейропротективная и метаболическая поддержка антимикробной терапии у больных с нейросифилисом. *Инфекционные болезни*. 2020; 18(3):159–166. doi: 10.20953/1729–9225–2020–3–159–166
22. State Register of Medicinal Products. Ministry of Health State Register of Medicines Publ. 2021. (In Russ.) Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru> (Access:14.01.2021)  
Министерство здравоохранения Государственный регистр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru> (Дата обращения: 14.01.2021).
23. Filippova N. V., Shuldyakov A. A., Barylynik Yu. B., et al. Metabolic support for patients with Mild (Pre-Dementia) Cognitive Impairment Post-COVID-19. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2021; 84 (12): 3–8. (In Russ) doi 10.30906/0869–2092–2021–84–12–3–8  
Филиппова Н. В., Шульдяков А. А., Барыльник Ю. Б. и соавт. Метаболическая поддержка пациентов с легкими (додементными) когнитивными расстройствами, перенесших COVID-19. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021; 84 (12): 3–8. Doi 10.30906/0869–2092–2021–84–12–3–8