

170. Williams T.A., Brunson R.K., Burton K.L.O., Drevensek S., Brady C., Dale R.C., Mohammad S.S. Neuropsychological Outcomes of Childhood Acute Necrotizing Encephalopathy // *Brain Dev.* 2019. Vol. 41, No. 10. P. 894–900. doi: 10.1016/j.braindev.2019.07.007.
171. Yae Y., Kawano G., Yokochi T., Imagi T., Akita Y., Ohbu K., Matsuishi T. Fulminant Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children // *Brain Dev.* 2019. Vol. 41, No. 4. P. 373–377. doi: 10.1016/j.braindev.2018.11.007.
172. Методические рекомендации по кодированию и выбору основного состояния в статистике заболеваемости и первоначальной причины в статистике смертности, связанные с COVID-19, утв. зам. МЗ РФ 27.05.2020 г. М., 2020. 24 с.
173. Shah M., Sachdeva M., Johnston H. Eating Disorders in the Age of COVID-19 // *Psychiatry Res.* 2020. No. 290. 113122. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113122. Published online 2020 May 29.
174. Lippi A., Domingues R., Setz C., Outeiro T.F., Krisko A. SARS-cov-2: at the crossroad between aging and neurodegeneration // *Mov. Disord.* 2020. Vol. 35. P. 716–720.
175. Nath A. Neurologic complications of coronavirus infections // *Neurology.* 2020. Vol. 94. P. 809–810.
176. Fazzini E., Fleming J., Fahn S. Cerebrospinal fluid antibodies to coronavirus in patients with Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 1992. Vol. 7. P. 153–158.
177. Murray R.S., Cai G.Y., Hoel K., Johnson S., Cabirac G.F. Coronaviruses and multiple sclerosis // *Adv. Exp. Med. Biol.* 1993. Vol. 342. P. 353–357.
178. Troyer E.A., Kohn J.N., Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms // *Brain Behav Immun.* 2020. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.027.



ГЛАВА 8

ФАРМАКОТЕРАПИЯ COVID-19 С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

А. С. Колбин, Ю. М. Гомон

Почти все клинические исследования, проводимые в период настоящей эпидемии, связаны с изучением использования перепрофилированных известных лекарств при COVID-19. Такой подход следует интерпретировать с осторожностью, поскольку применяемые лекарства могут быть неэффективны. Показано, что принципы качественной клинической практики и доказательной медицины, которые требуют значительного времени, практически неприменимы при пандемии. На этом фоне сложилась парадоксальная ситуация, когда параллельно происходит изучение лекарственных средств для лечения COVID-19 по ясным правилам и широкое применение off label тех же лекарств в медицинских организациях во всем мире, но без строго установленных практик и правил, зачастую без анализа исходов. Необходимо признать, что за год эпидемии крайне ограниченное количество лекарств показали свою приемлемую эффективность и безопасность при COVID-19. Ускоренные публикации с предварительными данными, в которых показана тенденция, что окончательные результаты будут положительными, выгодны преимущественно фармацевтическим компаниям и менее убедительны для клиницистов. Как и большинство генерализованных инфекций, COVID-19 нуждается в комбинированном лечении. Одно из возможных сочетаний — коррекция иммунитета и этиотропная противовирусная терапия.

За 10 месяцев эпидемии COVID-19 на этапе клинических исследований почти все исследования касались перепрофилирования уже известных лекарственных средств на лечение этой инфекции. По мнению целого ряда экспертов, такой подход следует интерпретировать с крайней осторожностью, скорее всего, применяемые лекарства будут неэффективны. Также показано, что принципы качественной клинической практики и доказательной медицины, которые требуют значительного времени, практически неприменимы при пандемии. На этом фоне сложилась парадоксальная ситуация, параллельно проводится изучение лекарственных средств для COVID-19 по ясным правилам и широкое применение off label тех же лекарств в медицинских организациях во всем мире, но без строго установленных практик и правил, зачастую, без анализа исходов. В целом почти

за год течения инфекции необходимо признать, что крайне ограниченное количество лекарств показали свою приемлемую эффективность и безопасность при COVID-19. Ускоренные обзоры и публикации с предварительными данными, в которых показан «наме́к» на то, что окончательные результаты будут положительными, выгодны только фармацевтическим компаниям и не приносят пользы клиницистам. Как и для большинства генерализованных инфекций, COVID-19 нуждается в комбинированном лечении, возможные сочетания — иммунная терапия с этиотропной противовирусной терапией.

Инфекции, вызываемые коронавирусами (coronaviruses, CoVs) были известны с 1960-х годов, однако оставались за бортом интереса со стороны фармакологии, клинической фармакологии и фармацевтической индустрии. Даже тяжелые инфекции, с поражением нижних дыхательных путей, такие как SARS и MERS, системно не изменили такого отношения к CoVs со стороны разработчиков лекарственных средств и фармбизнеса. Онкология, онкогематология и иммунология были и остаются приоритетами научных исследований во всем мире.

Что было до COVID-19 с лекарственной терапией

Первыми предвестниками COVID-19, безусловно, нужно считать SARS и MERS, которые были диагностированы в Китае (2003) и в Саудовской Аравии (2012) соответственно [1]. В ходе изучения этих инфекций было обнаружено, что многочисленные химические соединения могут влиять на проникновение и/или репликацию CoV в клеточной культуре. Был получен и незначительный клинический опыт по применению различных лекарств: рибавирина, интерферона альфа, метилпреднизолона, реконвалесцентной плазмы, лопинавира/ритонавира и комбинации этих средств в той или иной последовательности. Начаты поиски эффективных и безопасных лекарственных средств для лечения и профилактики CoV, и в конце концов были предложены стратегии. Первая — продолжение тестирования уже зарегистрированных противовирусных средств, показавшим ранее свою активность к РНК-вирусам в ходе проведения клинических исследований разного качества и дизайна: интерфероны (гепатиты); рибавирин (гепатит С, респираторно-синцициальный вирус, геморрагические лихорадки); лопинавир/ритонавир (ВИЧ); фавипиравир (грипп). Вторая стратегия — использование существующих молекулярных баз данных для скрининга молекул, которые могут оказывать негативное воздействие на коронавирус с различным механизмом действия:

хлорохин и гидроксихлорохин; ремдесивир. Третья стратегия основана на геномной информации и патологических характеристиках различных коронавирусов для разработки новых целевых лекарств — *de novo*. Однако все указанные направления нельзя было назвать интенсивными, на которые были выделены значимые финансовые и человеческие ресурсы.

COVID-19 и лекарственная терапия

С 31 декабря 2019 г. по 1 октября 2020 г. более 35 млн человек переносят COVID-19 почти во всех странах мира. На июнь 2020 г. выделяли три горизонта для развития терапии и профилактики COVID-19, которые включают не только этиотропное действие на CoV, но и лечение острого респираторного дистресс-синдрома (acute respiratory distress syndrome, ARDS, ОРДС) и синдрома высвобождения цитокинов (cytokine release syndrome, CRS).

Первый горизонт — краткосрочный (недели — месяцы): перепрофилирование существующих (утвержденных) лекарств. Совпадает с предложенным в 2016 г. первой и второй стратегиями после вспышек SARS и MERS.

Далее предлагают среднесрочный горизонт (месяцы — годы) — это прежде всего вакцины.

И, наконец, долгосрочный (годы): открытие новых механизмов действия и разработка новых лекарств (указанная ранее третья стратегия — *de novo*).

Необходимо еще раз подчеркнуть, что для перепрофилирования характерен следующий методический подход: не проводят доклинических исследований для COVID; используют данные *in vitro*, доклинических и клинических наблюдений при SARS-CoV и MERS-CoV; начинают сразу клинические исследования на SARS-CoV-2. По мнению ряда экспертов, такой подход скорее всего будет неэффективным, и к нему следует относиться крайне критически.

Пациент с COVID-19

Безусловно, при среднетяжелых и тяжелых формах течения коронавирусной инфекции у пациентов имеется риск изменения фармакокинетики используемых лекарств (табл. 8.1).

Как видно из представленных в табл. 8.1 данных, у пациента с COVID-19 при среднетяжелых и тяжелых формах наблюдается целый ряд существенных факторов, влияющих на фармакокинетику используемых лекарств, что, в свою очередь, необратимо приведет к изменению фармакодинамики этих средств, а соответственно и эффекта.

Таблица 8.1

Возможные фармакокинетические изменения у пациентов с COVID-19

Параметр	Лечение COVID-19	Физиологические изменения	Возможное изменение в фармакокинетике лекарств
1	2	3	4
Путь введения	Механическая вентиляция и интубация трахеи	Доставка лекарств внутрь невозможна	Повышенная абсорбция, снижение метаболизма Снижение абсорбции из-за засорения зонда, прилипания лекарственных средства к зонду, сокращения времени пребывания в желудочно-кишечном тракте, повышенное разрушение покрытия на таблетках
Абсорбция	Септические состояния	Снижение перфузии кишечника, задержка опорожнения желудка Гипоперфузия периферических тканей	Задержка, замедление или неполное всасывание пероральных лекарств Снижение всасывания внутримышечных и подкожных лекарств
Распределение	Внутривенное введение жидкости Гипервоспалительные и септические состояния	Увеличение общего количества воды в организме Гипоальбуминемия	Повышенная Vd и пониженная концентрация гидрофильных лекарств в сыровотке Повышенная концентрация свободных лекарственных препаратов, связанных с альбумином Снижение концентрации свободных лекарственных препаратов, связанных с AAG Пониженная концентрация лекарственно-го препарата в месте действия гидрофильных лекарств

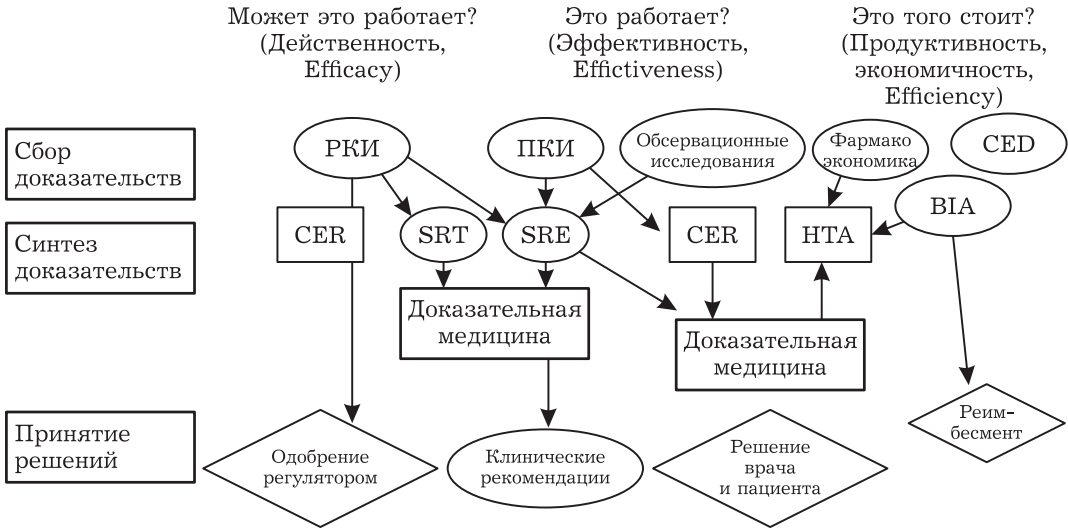
Окончание таблицы 8.1

1	2	3	4
Метаболизм	Септические состояния и дисфункция органов Использование вазопрессоров	Пониженная метаболическая способность печени Снижение кровотока в печени	Длительное воздействие из-за пониженного клиренса большинства лекарств Снижение или задержка воздействия пролекарств
Устранение	Почечная недостаточность Использование гемодиализа	Снижение почечной экскреции Удаление лекарств из крови	Повышенное воздействие или накопление лекарств Уменьшение воздействия лекарств с низкой молекулярной массой, низким объемом распределения, высокой растворимостью, низким связыванием с белками
Лекарственные взаимодействия	Множественные стандарты лечения и лечения сопутствующих заболеваний	РК взаимодействия, РD взаимодействия	Сниженная эффективность или повышенная токсичность исследуемого лекарственного препарата или сопутствующего лекарства Аддитивные или противоположные физиологические эффекты, вторичные или последующие эффекты и/или вмешательство в целевой рецептор

Примечание: AAG — a1-кислота-гликопротеин; Vd — объем распределения; РК — фармакокинетика; РD — фармакодинамика.

Доказательная медицина

В основе доказательной медицины в 1980-х гг. был заложен синтез доказательств либо после рандомизированных клинических испытаний (действенность, efficacy), либо данных реальной клинической практики (эффективность, effectiveness), либо их комбинация.



SRT — синтез данных об РКИ; SRE — систематический обзор — мета-анализ обзор; ПКИ — прагматичное клиническое испытание; CED — использование (технологии) одновременно со сбором доказательств (coverage with evidence development); CER — сравнительная эффективность (действенность); НТА — оценка технологий здравоохранения; ВИА — анализ влияния на бюджет

Рис. 8.1. Схема получения различных эффектов лекарственных средств, влияющих на принятие решений [43]

В мае 2020 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) предложило необходимые для изучения клинические исходы (clinical outcome) при COVID-19. Так, для измерения действенности (efficacy) в клинических испытаниях необходимо учитывать: смертность от всех причин (не менее 28 дней); дыхательную недостаточность (необходимость в искусственной вентиляции легких — ИВЛ, проведение экстракорпоральной мембранной оксигенации — ЭКМО, необходимость неинвазивной вентиляции легких или доставки кислорода через носовые канюли); потребность в уходе за пациентом в отделении интенсивной терапии — ОРИТ); необходимость госпитализации пациента; устойчивое клиническое выздоровление (например, устранение симптомов). Важно, что изучение элиминации вируса с помо-

щью полимеразной цепной реакции (ПЦР) не относят к клиническим исходам, считается вторичным малозначимым показателем.

Клинические исследования

По данным The Lancet Digital Health (объединяет базы китайского реестра клинических испытаний; ClinicalTrials.gov; информационной службы клинических исследований Республики Корея; регистра клинических испытаний Евросоюза; базы ВОЗ — ISRCTN; иранского реестра клинических испытаний; сеть первичных реестров Японии; немецкий регистр клинических испытаний; данные Росздравнадзора России) на 5 октября 2020 г. в мире проводят 2342 клинических исследований при COVID-19 (табл. 8.2). Чаще всего клинические исследования (КИ) проводят в США, Западной Европе и Китае. На октябрь 2020 г. доля России около 1,5%. Всего в мире в клинические исследования вовлечено более 200 тыс. человек. Подавляющее число исследований — интервенционные клинические испытания (clinical trial) — от 63 до 71%, в которых изучают действенность (efficacy); меньше обсервационных исследований, в которых изучают эффективность (effectiveness). Как отмечают эксперты, при проведении КИ при COVID-19 отмечены существенные и практически непреодолимые пока проблемы.

Во-первых, в некоторых исследованиях изучаемые агенты вводят в сочетании с множеством других методов лечения. Учитывая, что размер многих текущих испытаний ограничен, лишь немногие исследования будут соответствующим образом подготовлены для проведения значимого вторичного анализа и анализа в подгруппах.

Во-вторых, многие текущие испытания были разработаны до появления полноценной информации о патогенезе COVID-19 (многие аспекты до сих пор остаются неясными). Так, возможно, что противовирусный агент или другие агенты могут быть полезны для критически больных пациентов, у которых нет подавляющего воспаления, но не будут эффективны для пациентов, у которых воспалительный каскад заметно активирован. Более того, несмотря на то, что были сообщения об исследованиях, согласно которым некоторые вмешательства позволили сократить продолжительность интубации или длительность пребывания в стационаре, что свидетельствует о прогрессе по сравнению с COVID-19, данные не указывают на то, что пациенты с этим заболеванием «излечиваются» с помощью лекарств, используемых в этих исследованиях.

В-третьих, при изучении результатов лечения COVID-19 используют время, необходимое для устранения симптомов, улучшения лабораторных

Т а б л и ц а 8.2

Горизонты клинических исследований при COVID-19 на 05.10.2020 г.

Горизонт 1 (показание), количество исследований (n=2235). В таблице указаны первые 10 исследуемых лекарственных средств

Первая стратегия, 2016 г.		Вторая стратегия, 2016 г.
Препараты	Показания	n
Гидроксихлорохин и хлорохин	Малярия, системная красная волчанка, ревматоидный артрит	n=342
Гипериммунная плазма	—	n=162
Лопинавир/ритонавир	ВИЧ	n=107
Азитромицин	Бактериальные инфекции	n=92
Тоцилизумаб	Ревматоидный артрит, цитокиновый шторм после CAR-T терапии	n=68
Интерферон альфа или бета	—	n=64
Глюкокортикоиды	Множество показаний	n=61
Фавипиравир	Грипп	n=56
Ингибиторы Janus kinase	Ревматоидный артрит ¹ , миелофиброз ²	n=45
Ремдесивир	Болезнь, вызванная вирусом Эбола	n=25
Другие лекарственные средства	—	n=12 133
Итого		n=2235
Горизонт 2, количество исследований		n=107
Вакцины		n=107
Горизонт 3		n=0
Всего		n=2342

П р и м е ч а н и я: ¹ тофацитиниб, барицитиниб; ² руксолитиниб; CAR-T — клеточная терапия через Т-клетки с химерным антигенным рецептором.

или рентгенологических нарушений либо сокращения использования ИВЛ. Лишь немногие исследования будут достаточно мощными, чтобы обнаружить разницу в смертности (к примеру, на 28-й день).

Как видно из представленных в табл. 8.2 данных, в подавляющем большинстве (95,4%) проводимые в мире клинические исследования (КИ) — это первый горизонт, то есть попытка перепрофилирования уже известных лекарств на COVID-19. Среднесрочный горизонт (горизонт 2) представлен ис-

следованиями с вакцинами (n=107). Долгосрочный горизонт (горизонт 3) на этапах клинических исследований не обнаружен. Есть единичные исследования, которые можно отнести к *de novo*, но они находятся на самых ранних этапах разработки лекарств, таких как «Научный поиск. Идентификация цели» и «Идентификация лидера». Безусловно, в данном контексте надо указать следующие средства: низкомолекулярные лиганды вызывающий конформационные изменения ACE2; пептиды на основе SARS-CoV-2-NR2P; деградация генома CoV с использованием небольших интерферирующих РНК (siRNAs), РНК-аптамеров и антисмысловых олигонуклеотидов (ASO).

Фармакодинамические подходы, которые изучают в проводимых в мире клинических исследованиях, можно разделить на несколько категорий (рис. 8.2).

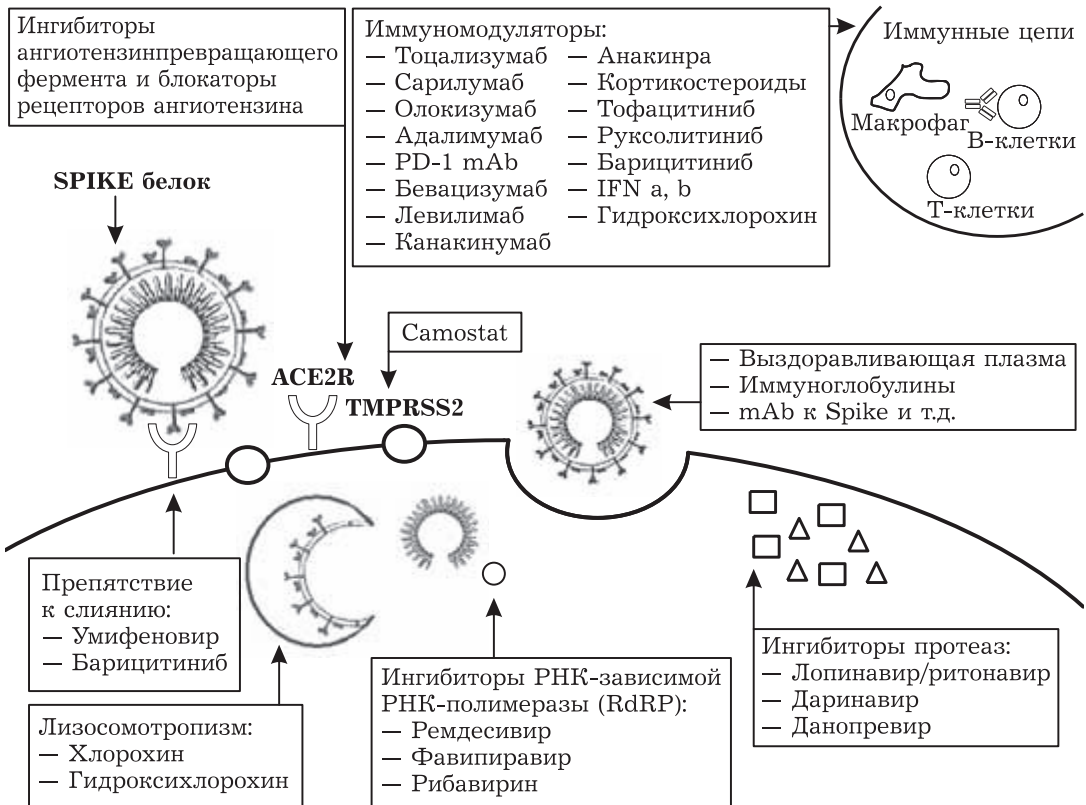


Рис. 8.2. Механизмы действия лекарственных средств при COVID-19 по P. Fragkou и соавт. (2020)

Как видно из представленных в табл. 8.2 данных, чаще всего клинические исследования проводят с антималярийными средствами (гидроксихлорохин и хлорохин). Механизм действия антималярийных средств

на CoV до конца не ясен (см. рис. 8.2): эндосомоопосредованное взаимодействие или лизосомотропизм; ингибирование гликозилирования гликопротеинов мембраны человеческой клетки; ингибирование продукции TNF α стимулированными моноцит-макрофагами. Обращают на себя внимание особенности фармакокинетики этих средств: конечный период полураспада от 1,5 до 4 мес; высокая способность к лекарственному взаимодействию; от 25 до 45% сохраняется в течение длительного времени в тканях.

Клинические исследования и широкое клиническое применение было начато с 17 февраля 2020 г, когда Государственный совет Китая провел информационный брифинг, в котором предложили данную медицинскую технологию при COVID-19 в той же дозе, что и при малярии — от 500 мг до 1 г и от 200 до 400 мг в сутки для хлорохина и гидроксихлорохина соответственно.

Необходимо отметить, что уже в марте было начато международное рандомизированное клиническое исследование SOLIDARITY, организованное ВОЗ, в котором планировали исследование хлорохина и гидроксихлорохина (также лопинавир/ритонавир; интерферон-бета). Подобные, но уже национальные испытания, где изучали роль антималярийных средств, были начаты в Великобритании (RECOVERY), США (ORCHID), Франции (DISCOVERY). Все эти исследования были прекращены в июле-августе 2020 г. со схожей формулировкой: антималярийные средства не дают дополнительных преимуществ по сравнению с плацебо-контролем.

Опубликованные систематические обзоры литературы и мета-анализы (как минимум семь) показали отсутствие их эффективности по большинству клинических исходов или даже вред. Так, нет значимых различий или недостаточно данных, по сравнению с плацебо или стандартной терапией, при следующих клинических исходах: смертность; ИВЛ и длительность ИВЛ; длительность госпитализации; ОРПТ; клиренс вируса. Для гидроксихлорохина, в отличие от хлорохина, отмечено ускорение времени уменьшения симптомов, однако с очень низкой уверенностью в данных (рис. 8.3). Необходимо подчеркнуть, что использование антималярийных средств остается исследовательской терапией (off label) с серьезными нежелательными явлениями, показанными ранее при лечении малярии — ретинопатия и кардиотоксичность. Одновременно с началом клинических исследований под давлением общества антималярийные средства стали включать в клинические рекомендации (в РФ — методические рекомендации). В то же время, основываясь на поступающих отрицательных результатах клинических исследований, большинство стран исключает их из своих клинических рекомендаций.

	Смертность	ИВЛ	НЯ	КЛИРЕНС	Длительность госпитализации	ОРИТ	Длительность ИВЛ	Время исчезновения симптомов	Время исчезновения вируса
Стандартная терапия	330 на 1000	116 на 1000	15 на 1000	500 на 1000	7 дней	10 дней	10 дней	19 дней	8 дней
Липоевая терапия									
Балоксавир									
Хлорохин									
ТСК	ДЭ	ДЭ							
Аммония глицирризинат									
Фавипиравир									
Гидрохлорохин	НР		ВР	НР				СЭ	НР
Интерферон бета 1-а									
Лопинавир-ритонавир	НР			НР	НР			СЭ	НР
Новаферон									
Новаферон, лопинавир-ритонавир									
Ремдесивир	НР	НР	НР	НР	НР		НР	СЭ	
Рибавирин									
Рибавирин, интерферон бета-1b									
Рибавирин, лопинавир-ритонавир									
Руксолитиниб									
Аревидол	НР								

ДЭ — достоверный эффект; СЭ — сомнительный эффект; НР — нет разницы; ВР — вред

Недостаточно данных
 <100 patients
 No data

ИВЛ — искусственная вентиляция легких; НЯ — нежелательные явления; ОРИТ — отделение реанимации интенсивной терапии

Рис. 8.3. Эффективность и достоверность лекарственных средств при лечении COVID-19

Далее, по частоте проводимых клинических исследований, следуют гипериммунная плазма (n=162). Поступающие результаты клинических исследований крайне противоречивые с тенденцией к низкой действенности: на фоне уменьшения выделения вируса, нет влияния на выживаемость у крайне тяжелых больных. Однако исследования еще проводятся и окончательное принятие решений требует дополнительных данных.

Ингибитор протеазы — лопинавир в комбинации с ритонавиром (n=107) — стал одним из первых средств, рекомендованным для лечения COVID-19, и долгое время оставался самым изучаемым лекарством при CoV (см. табл. 8.2). Лопинавир, который относят к ингибиторам протеаз (прежде всего ВИЧ), подвергается интенсивному окислительному метаболизму изоферментом CYP3A4. В свою очередь, ритонавир в низкой дозе повышает фармакокинетическую активность и период полувыведения лопинавира посредством ингибирования CYP3A4 (см. рис. 8.2).

Достаточно быстро, на основании уже первых клинических исследований и мета-анализов, были сделаны выводы, что лопинавир и ритонавир не следует рекомендовать для ведения пациентов с COVID-19 в связи с отсутствием влияния на наиболее значимые клинические исходы. Так, нет значимых различий или недостаточно данных, по сравнению с плацебо или стандартной терапией, при всех клинических исходах (рис. 8.3). Позднее были проведены исследования *in vitro*, в которых показано, что ингибирующая концентрация для SARS-CoV-2 с EC₅₀ 16,4 мкг/мл, что более чем в 200 раз выше, чем для ВИЧ. Для достижения предполагаемого значения EC₅₀ требуется примерно 60–120-кратное повышение концентрации, что в настоящее время маловероятно. Таким образом, данные лекарства необходимо признать неуспешной стратегией реперофилирования для лечения COVID-19.

Широко изучаемой группой (на октябрь 2020 г.) считают иммуномодуляторы с противовоспалительным эффектом (см. рис. 8.2). К ним прежде всего относят моноклональные антитела к различным медиаторам воспаления (IL, интерлейкинам 1, 2, 6) или к их рецепторам; глюкокортикоиды и селективно-обратимые ингибиторы JAK-STAT (Jakinibs — Signal Transducer and Activator of Transcription).

Противовоспалительное действие целого ряда лекарств, через их воздействие на иммунные механизмы, считают одним из перспективных направлений для лечения COVID-19. В данном аспекте необходимо выделить прежде всего синдром высвобождения цитокинов, или «цитокиновый шторм» (Cytokine release syndrome, CRS), ведущая роль принадлежит ин-

терлейкину-6 (IL-6). «Цитокиновый шторм» описан при CAR-T (Chimeric Antigen receptor) терапии при лечении острого лимфобластного лейкоза. Единственным одобренным в мире лекарственным средством для лечения CRS является тоцилизумаб. Именно самых изучаемых моноклональным антителом при COVID-19 и является тоцилизумаб (n=68). В то же время на сегодняшний день полноценных данных, которые можно было бы оценить с позиций доказательной медицины, о применении тоцилизумаба при лечении острого повреждения легких у пациентов с COVID-19 недостаточно.

Более того, результаты нескольких клинических испытаний III фазы показали, что тоцилизумаб при большинстве клинических исходах не показал должной действенности (efficacy). Так, нет значимых различий по сравнению с плацебо или стандартной терапией при следующих клинических исходах: смертность; ИВЛ и длительность ИВЛ; риск госпитализации в ОРИТ. Схожие исходы показываются при испытании других моноклональных антител, к примеру, сарилумаба. В связи с этим, несмотря на то, что ряд исследований демонстрируют у пациентов с CoV высокие уровни целого ряда воспалительных цитокинов, видимо, это не всегда следует трактовать именно как CRS. Специалистам по интенсивной терапии необходимо рассмотреть полный дифференциальный диагноз шока, чтобы исключить другие причины: бактериальный сепсис; гиповолемический шок из-за желудочно-кишечного кровотечения; сердечная дисфункция, вызванная стрессом надпочечниковая недостаточность. Также есть данные о высокой частоте развития грибковых инфекций при применении моноклональных антител к рецепторам IL-6 при COVID-19.

Большой группой лекарственных средств, изучаемой при COVID-19, являются глюкокортикоиды (n=61) — дексаметазон, гидрокортизон и метилпреднизолон. Противовоспалительный механизм действия глюкокортикоидов хорошо известен. Они влияют на все фазы воспаления, от стабилизации мембран лизосом, до угнетения продукции IL-1, -2. Результаты первых исследований данных средств при COVID-19 в феврале, а также изначально отрицательное отношение к их применению со стороны общества Cochrane не внушали оптимизма относительно их эффективности при CoV. Однако в дальнейшем целый ряд крупных испытаний, поддерживаемых в том числе и ВОЗ, а затем результаты мета-анализов и систематических обзоров литературы показали, что дексаметазон и гидрокортизон, в меньшей мере метилпреднизолон, могут рассматриваться как средства терапии у пациентов с тяжелой формой COVID, так как снижают у них потребность в ИВЛ и 28-дневную смертность (рис. 8.3).

Гипотеза целесообразности использования ингибиторов JAK при COVID-19 основывалась на следующем: преждевременное ингибирование сигнала IL-6 при введении ингибиторов JAK может препятствовать прогрессированию заболевания от легкой степени до более тяжелых степеней воспаления легких (см. рис. 8.2). В то же время пока клинические испытания находятся в стадии проведения, они единичные, данных нет и оценить их роль при COVID с позиции доказательной медицины абсолютно невозможно.

Необходимо выделить ингибиторы РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRP) — фавипиравир (n=56) и ремдесивир (n=25). Изначально ремдесивир был разработан для лечения болезни, вызванной вирусом Эбола, а фавипиравир — для лечения гриппа. Основным механизмом действия этих лекарств считают их способность конкурировать за РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRP), что теоретически позиционирует их как средства широкого спектра против всех РНК-вирусов (см. рис. 8.2).

Фавипиравир, ранее известный как Т-705, с 2014 г. доступен в Японии для лечения гриппа. Обращают на себя внимание фармакокинетические показатели фавипиравира, в частности то, что концентрации лекарства в плазме быстро снижается из-за относительно короткого периода полураспада (от 2 до 5,5 ч); высокой возможностью проникновения в ткани. При этом доза фавипиравира при COVID, та же, что и для лечения гриппа (1600 мг фавипиравира назначают 2 раза в первый день лечения, затем, со второго по пятый день — по 600 мг 2 раза в день). Однако ряд исследователей считают, что дозы должны быть в более верхнем диапазоне дозирования, с почти двукратным увеличением.

Согласно немногочисленным опубликованным клиническим исследованиям и мета-анализам, фавипиравир может быть действенным при легких и среднетяжелых формах CoV только лишь по следующим клиническим исходам: сокращение времени уменьшения симптомов и клиренс вируса.

Другие авторы считают, что делать вывод об эффективности указанного средства преждевременно, так как нет значимых различий по сравнению с плацебо или стандартной терапией, при всех важных клинических исходах: смертность; ИВЛ и длительность ИВЛ; длительность госпитализации; ОРИТ (рис. 8.3). Летом 2020 г. в РФ фавипиравир через адаптивный дизайн и адаптивную регистрацию был переведены из категории of label в категорию разрешенных лекарств при COVID-19. В РФ на июнь 2020 г. для лечения COVID-19 зарегистрирован фавипиравир под тремя торговыми названиями: Авифавир™, Ареплививир™ и Коронавир™. Необходимо подчерк-

нуть, что при использовании фамипиравира необходим пристальный мониторинг серьезных нежелательных явлений типа D, так как показана тератогенность и эмбриотоксичность этого лекарственного препарата на животных. Таким образом, основываясь на данных международных исследований, фавипиравир можно рассматривать как средство выбора для лечения легких и, возможно, среднетяжелых форм CoV.

Ремдесивир относят к пролекарству, в клетке подвергается быстрому метаболическому превращению внутриклеточными киназами с образованием активного метаболита GS-443902. Что касается ремдесивира с позиций доказательной медицины, то его начали изначально применять в рамках программы Сострадательного использования (Compassionate use), организованной производителем, а не в рамках клинических испытаний (n=25). Опубликованы данные нескольких клинических исследований по действенности ремдесивира для лечения COVID-19 у госпитализированных пациентов с тяжелым течением заболевания, с крайне противоречивыми результатами. Так, по сравнению с плацебо или стандартной терапией нет значимых различий при следующих клинических исходах: смертность; ИВЛ и длительность ИВЛ; длительность госпитализации; ОРПТ; клиренс вируса (см. рис. 8.3). Отмечено сокращение времени уменьшения симптомов, однако с очень низкой уверенностью в данных.

Остальные группы лекарственных средств изучают в единичных исследованиях. Так, существует высокий интерес к ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors) и блокаторам рецепторов ангиотензина (Angiotensin Receptor Blockers) (см. рис. 8.2). Известно, что CoV использует человеческий рецептор ACE-2 для доступа в клетку человека, взаимодействие между ним и белком спайка вируса отсутствует в активном сайте, процесс требует сериновой протеазы TMPRSS2. Камостат и нафамостат относят к мощному ингибитору сериновой протеазы (см. рис. 8.2). В связи с этим блокада взаимодействия между ACE2 и белком спайка вируса — потенциальный лечебный вариант.

Безусловно, нейтрализующие моноклональные антитела на CoV имеют потенциал как для терапевтического, так и для профилактического применения и могут помочь при разработке вакцин. К примеру, для проникновения внутрь вирус связывается с поверхностными белковыми рецепторами хозяина, в том числе через CD147. В Китае закончена вторая фаза открытого клинического исследований (NCT04275245) с таким моноклональным антителом — меплазумабом.

Данные реальной клинической практики

На фоне активных клинических исследований (прежде всего испытаний), параллельно во всем мире выпускают клинические и методические рекомендации или руководства. Данные «документы» относят к источникам информации для принятия решений в ежедневной работе врачей. 16 января 2020 г. Национальная комиссия здравоохранения Китая (National Health Commission, НКС) выпустила первый из семи вариантов протоколов для диагностики и лечения COVID-19, затем были выпущены рекомендации ВОЗ. 29 января 2020 г. предложена первая версия российских временных методические рекомендации, утвержденных Минздравом, которые в дальнейшем несколько раз обновлялись.

В качестве противовирусных средств сразу были предложены ингаляции интерферона- $\alpha 2b$, лопинавир/ритонавир, рибавирин, хлорохин и арбидол, то есть активно стали использовать первую стратегию — перепрофилирование лекарств с другими показаниями. В этих рекомендациях были указаны также метилпреднизолон, выздоравливающая плазма, внутривенное введение иммуноглобулинов и тоцилизумаба. Далее, в различные клинические рекомендации в разных странах мира стали включать широкий набор лекарств — от ремдесивира и фавипиравира до силденафила и талидомида. Однако имеющиеся на том этапе в мире рекомендации, создавали на следующих источниках — единичные клинические исследования с небольшим количеством пациентов. В предлагаемых рекомендациях терапевтические схемы в лучшем случае считают генерирующими гипотезы [25]. В связи с этим вообще некорректно называть их клиническими или методическими рекомендациями, возможный термин для их обозначения — «исследовательская терапия». В данном контексте необходимо привести позицию Центра по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) — первоначальное руководство для врачей было разработано по запросу целевой группы, работающей с коронавирусом, и призвавшей к незамедлительным действиям. Собственно, на такие позиции, видимо, опирались все регуляторные органы во всем мире. В то же время список лекарств от off-label (нарушение инструкций по применению, в том числе показания) до unlicensed (незарегистрированные в конкретной стране лекарства), которые используют в реальной клинической практике, растет, и не только у критических пациентов.

Заключение

Если рассматривать историю развития создания лекарств, безусловно, на данной хронологической карте скоро появится новая точка, обусловленная пандемией 2019 года. При этом COVID-19 не просто останется в истории, инфекция изменила всю парадигму исследования лекарств. Для пандемии COVID-19 разработка лекарств находится на принципиально иной временной шкале. На этапе клинических исследований, к осени 2020 г., почти все исследования были посвящены перепрофилированию уже известных лекарств на лечение COVID-19. Такой подход скорее всего будет неэффективен, его следует интерпретировать с осторожностью. В данном аспекте классическая схема разработки лекарств, принципы качественной клинической практики и доказательная медицина, которые требуют значительного времени, практически неприменимы. Ускоренные обзоры и публикации с предварительными данными, в которых показан «намеки» на то, что окончательные результаты будут положительными, выгодны только фармацевтическим компаниям и не приносят пользы клиницистам. Скорее всего, как и для большинства генерализованных инфекций, COVID-19 нуждается в комбинированном лечении, возможные сочетания — иммунная терапия с этиотропной противовирусной терапией (противомикробной в целом).

Сложилась парадоксальная ситуация, когда параллельно происходит изучение действенности по ясным правилам и широкое применение off label тех же лекарств в медицинских организациях во всем мире, но без строго установленных практик и правил и, зачастую, без анализа исходов. При этом off label лекарства потенциально получает в 90 раз больше пациентов, чем в клинических исследованиях. Нельзя также забывать про нежелательные явления, так как у таких пациентов существует высокий риск возникновения серьезных и ранее неизвестных эффектов. Возможный механизм минимизации рисков от нежелательных явлений и получения данных по их эффективности — создание COVID-регистров, наблюдение за пациентами и после их выздоровления. Безусловно, крайне важен российский практический опыт применения лекарств в условия коронавирусной инфекции. Необходимо подчеркнуть, что в РФ для некоторых лекарств начата регистрация по ускоренной процедуре, такой процесс предусмотрен постановлением Правительства от 03 апреля 2020 г. № 441. На октябрь 2020 г. в РФ зарегистрированы, то есть переведены из категории off label

в разрешенные лекарства, фавипиравир (Авифавир™, Арепливир™ и Коронавир™) и левилимаб (Илсиратм).

В заключение, на осень 2020 г., основываясь на доступной опубликованной информации с позиции доказательной медицины, можно сделать выводы (см. рис. 8.3):

— фавипиравир может быть показан при легких и среднетяжелых формах COVID-19 (приводит к сокращению времени уменьшения симптомов и клиренса вируса);

— для тяжелых и критических пациентов показаны дексаметазон и гидрокортизон (снижают 28-дневную смертность и уменьшают потребность в ИВЛ), у пациентов без тяжелой формы COVID-19 системные кортикостероиды могут повышать риск смерти.

Вся остальная терапия при COVID-19 на осень 2020 г. относится к исследовательской, требует анализа с позиций доказательной медицины — от данных клинических исследований до реальной клинической практики.

Проведенный анализ и высказанные суждения основываются на проработке опубликованных работ исследователями и клиницистами различных стран в течение текущего года [1–102].

ЛИТЕРАТУРА

1. Багненко С.Ф., Беляков Н.А., Рассохин В.В., Трофимова Т.Н. и др. Начало эпидемии COVID-19. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2020. 360 с.
2. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8.1 (01.10.2020), МЗ РФ.
3. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 1. 29 января 2020, МЗ РФ.
4. Колбин А.С. Лечение COVID-19 антималярийными средствами с клинико-фармакологических позиций. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020. № 3. В печати.
5. Колбин А.С. Ранняя оценка эффективности лекарственных средств при лечении больных с COVID-19 // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 2. С. 277–286.
6. Рекомендации Национального института здоровья США (National Institutes of Health, NIH) <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/>
7. Alhazzani W., Møller M., Arabi Y., Loeb M., Gong M., Fan E. et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // Crit. Care Med. 2020. Vol. 48 (6). e440–e469. doi: 10.1097/CCM.0000000000004363.

8. Almeida J.D., Berry D., Cunningham C., Hamre D., Hofstad M., Mallucci L. et al. Coronaviruses // *Nature*. 1968. Vol. 220. P. 16.
9. Alpern J., Gertner E. Off-Label Therapies for COVID-19-Are We All In This Together? // *Pharmacol. Ther.* 2020. Vol. 10.1002/cpt.1862. doi: 10.1002/cpt.1862.
10. Andre E., Honig P. Overcoming Regulatory Aversion to Novel Methods of Evidence Generation // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2020. Vol. 107 (5). P. 1057–1058. doi: 10.1002/cpt.1711.
11. Antinori S., Bonazzetti C., Gubertini G., Capetti A., Pagani C., Morena V. et al. Tocilizumab for Cytokine Storm Syndrome in COVID-19 Pneumonia: An Increased Risk for Candidemia? // *Autoimmun. Rev.* 2020. Vol. 19 (7). 102564. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102564.
12. Bao X., Wu J., Xie Y., Kim S., Michelhaugh S. et al. Protein Expression and Functional Relevance of Efflux and Uptake Drug Transporters at the Blood-Brain Barrier of Human Brain and Glioblastoma // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2020. Vol. 107 (5). P. 1116–1127. doi: 10.1002/cpt.1710.
13. Barlow A. et al. Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019. *Pharmacotherapy*. 2020. Vol. 40 (5). P. 416–437. doi: 10.1002/phar.2398. Epub 2020 May 6.
14. Barrett J., Heaton P. Real-World Data: An Unrealized Opportunity in Global Health? // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2019. Vol. 106 (1). P. 57–59. doi: 10.1002/cpt.1476.
15. Bauchner H., Fontanarosa P. Randomized Clinical Trials and COVID-19: Managing Expectations // *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.8115. [Epub ahead of print]
16. Beigel J., Tomashek K., Dodd L., Mehta A., Zingman B., Kalil A. et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report // *N. Engl. J. Med.* 2020. NEJMoa2007764. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
17. Borba M., Almeida Val F., Sampaio V., Alexandre M., Melo G., Brito M. et al. CloroCovid-19 Team. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial // *JAMA Netw Open*. 2020;3(4):e208857. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8857.
18. Borrega J., Gödel P., Rügner M., Onur Ö., Shimabukuro-Vornhagen A., Kochanek M. et al. In the Eye of the Storm: Immune-mediated Toxicities Associated With CAR-T Cell Therapy // *Hemasphere*. 2019. Vol. 3 (2). e191. doi: 10.1097/HS9.000000000000191.
19. Brogi S., Calderone V. Off-target ACE2 Ligands: Possible Therapeutic Option for CoVid-19? // *Brit. O. Clin. Pharmacol.* 2020. Vol. 86 (6). P. 1178–1179. doi: 10.1111/bcp.14343.
20. Cai Q., Yang M., Liu D., Chen J., Shu D., Xia J. et al. Experimental Treatment With Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study // *Engineering (Beijing)*. 2020. doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007.
21. Cao B., Wang Y., Wen D., Liu W., Wang L., Fan G. et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized With Severe Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382 (19). P. 1787–1799. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
22. Chan J., Lau S., To K., Cheng V., Woo P., Yuen K. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease // *Clin. Microbiol. Rev.* 2015. Vol. 28. P. 465–522. doi: 10.1128/CMR.00102-14.

23. Chatre C., Roubille F., Vernhet H., Jorgensen C., Pers Y. Cardiac Complications Attributed to Chloroquine and Hydroxychloroquine: A Systematic Review of the Literature // *Drug Saf.* 2018. Vol. 41 (10). P. 919–931. doi: 10.1007/s40264-018-0689-4.
24. Chen C., Zhang Yi., Huang J., Yin P., Cheng Z., Wu, J. et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial // *medRxiv*. Preprint posted March 27, 2020. doi: 10.1101/2020.03.17.20037432.
25. Cheng V., Lau S., Woo P., Yuen K. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection // *Clin. Microbiol. Rev.* 2007. Vol. 20. P. 660–694. doi: 10.1128/CMR.00023-07.
26. Choy K., Wong A., Kaewpreedee P., Sia S., Chen D., Hui K. et al. Remdesivir, Lopinavir, Emetine, and Homoharringtonine Inhibit SARS-CoV-2 Replication in Vitro // *Antiviral Res.* 2020. Vol. 178. 104786. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104786.
27. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04317092. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04317092?cond=COVID-19&draw=6>.
28. Darrow J., Avorn J., Kesselheim A. FDA Approval and Regulation of Pharmaceuticals, 1983–2018 // *JAMA.* 2020. Vol. 323 (2). P. 164–176. doi: 10.1001/jama.2019.20288.
29. David J. Browning. Pharmacology of Chloroquine and Hydroxychloroquine // *Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy.* 2014. P. 35–63.
30. Delang L., Abdelnabi R., Neyts J. Favipiravir as a Potential Countermeasure Against Neglected and Emerging RNA Viruses // *Antiviral Res.* 2018. Vol. 153. P. 85–94. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.03.003.
31. Der Graaf P., Giacomini K. COVID-19: A Defining Moment for Clinical Pharmacology? // *Pharmacol. Ther.* 2020. Jul. Vol. 108 (1). P. 11–15. doi: 10.1002/cpt.1876.
32. Dollery C.T. Clinical Pharmacology, the first 75 years and a view of the future // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 2006. Vol. 61. P. 650–655.
33. Eichler H., Koenig F., Arlett P., Enzmann H., Humphreys A. et al. Are Novel, Nonrandomized Analytic Methods Fit for Decision Making? The Need for Prospective, Controlled, and Transparent Validation // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2020. Vol. 107 (4). P. 773–779. doi: 10.1002/cpt.1638.
34. European Union Pharmaceutical Forum, High Level Pharmaceutical Forum 2005–2008. [Electronic resource]. <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/4fddf639-47cc-4f90-9964-142757d2515a>.
35. Fadel R., Morrison A., Vahia A., Smith Z., Chaudhry Z., Bhargava P. et al. Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients With COVID-19 // *Clin. Infect. Dis.* 2020; ciaa601. doi: 10.1093/cid/ciaa601.
36. FDA. FRAMEWORK FOR FDA'S REAL-WORLD EVIDENCE PROGRAM. 2018. <https://www.fda.gov/media/120060/download>
37. Fragkou P., Belhadi D., Peiffer-Smadja N., Moschopoulos C., Lescure F., Janocha H. et al. Review of Trials Currently Testing Treatment and Prevention of COVID-19 // *Clin. Microbiol. Infect.* 2020. S1198-743X(20)30296-2. doi: 10.1016/j.cmi.2020.05.019.
38. Furuta Y., Komeno T., Nakamura E. Favipiravir (T-705), a Broad Spectrum Inhibitor of Viral RNA Polymerase // *Proc. Jpn Acad. Ser. B Phys Biol Sci.* 2017. Vol. 93 (7). P. 449–463. doi: 10.2183/pjab.93.027.

39. Gaedigk A., Whirl-Carrillo M., Pratt V., Miller N., Klein T. PharmVar and the Landscape of Pharmacogenetic Resources // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2020; 107 (1):43–46. doi: 10.1002/cpt.1654.
40. Garcia-Cremades M., Solans B., Hughes M., Ernest J., Wallender E. et al. Optimizing Hydroxychloroquine Dosing for Patients With COVID-19: An Integrative Modeling Approach for Effective Drug Repurposing // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2020. Vol. 10.1002/cpt.1856. doi: 10.1002/cpt.1856. Online ahead of print.
41. Geleris J., Sun Y., Platt J., Zucker J., Baldwin M., Hripcsak G. et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2012410.
42. Grein J., Ohmagari N., Shin D., Diaz G., Asperges E., Castagna A. et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients With Severe Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382 (24). P. 2327–2336. doi: 10.1056/NEJMoa2007016. Epub 2020 Apr 10.
43. Haynes B. Can it work? Does it work? Is it worth it? The testing of healthcare interventions is evolving // *BMJ.* 1999. Vol. 319. P. 652–653.
44. Hernandez A., Roman Y., Pasupuleti V., Barboza J., White M. Hydroxychloroquine or Chloroquine for Treatment or Prophylaxis of COVID-19: A Living Systematic Review // *Ann. Intern. Med.* 2020. doi: 10.7326/M20-2496.
45. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // *Cell.* 2020. Vol. 181. P. 1–10. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
46. http://en.nhc.gov.cn/2020-03/29/c_78469.htm
47. <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202004160037>
48. <https://www.pharmgkb.org/disease/PA166197121/overview>
49. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00886353?term=NCT00886353&draw=2&rank=1>
50. <https://presse.inserm.fr/lancement-dun-essai-clinique-europeen-contre-le-covid-19/38737>
51. <https://rmapo.ru/pharmacovid.html>
52. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html>
53. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/management-of-covid-19/>
54. <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic>
55. <https://www.fda.gov/news-events/fda-voices-perspectives-fda-leadership-and-experts/path-forward-coronavirus-treatment-acceleration-program>
56. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-reiterates-importance-close-patient-supervision-label-use?utm_campaign=042420_PR_FDA%20Notes%20Importance%20of%20Patient%20Supervision%20of%20Antimalarial%20Drug%20Use&utm_medium=email&utm_source=Eloqua
57. <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/6/gilead-announces-results-from-phase-3-trial-of-remdesivir-in-patients-with-moderate-covid-19>

-
58. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.21.20040691v1.full.pdf>
59. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-halts-clinical-trial-hydroxychloroquine>
60. <https://www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru/jour>
61. <https://www.recoverytrial.net/>
62. Jones N., Yoshida K., Salphati L., Kenny J., Durk M. et al. Complex DDI by Fenebrutinib and the Use of Transporter Endogenous Biomarkers to Elucidate the Mechanism of DDI. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2020. Vol. 107(1). P. 269–277. doi: 10.1002/cpt.1599.
63. Jorgensen S. et al. Remdesivir: Review of Pharmacology, Pre-clinical Data, and Emerging Clinical Experience for COVID-19. *Pharmacotherapy.* 2020. Vol. 40 (7). P. 659–671. doi: 10.1002/phar.2429.
64. Joyner M., Wright S., Fairweather D. et al. Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5,000 patients // medRxiv. Preprint posted online May 14, 2020. doi: 10.1101/2020.05.12.20099879.
65. Lan S-H. et al. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Int J. Antimicrob Agents.* 2020. Vol. 56 (3). P. 106103. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106103.Epub 2020 Jul 23.
66. Lewis S., Pritchard M., Thomas C., Smith A. Pharmacological Agents for Adults With Acute Respiratory Distress Syndrome // *Cochrane Database Syst Rev.* 2019. Vol. 7(7). P. CD004477. doi: 10.1002/14651858.CD004477.pub3.
67. Magagnoli J., Narendran S., Pereira F., Cummings T., Hardin J. et al. Outcomes of Hydroxychloroquine Usage in United States Veterans Hospitalized With Covid-19 // medRxiv. 2020. Vol. 2020.04.16.20065920. doi: 10.1101/2020.04.16.20065920.
68. Mahase E. Covid-19: Coronavirus was first described in The BMJ in 1965 // *BMJ.* 2020. Vol. 369. m1547. doi: 10.1136/bmj.m1547.
69. Marovich M., Mascola J., Cohen M. Monoclonal Antibodies for Prevention and Treatment of COVID-19 // *JAMA.* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.10245. Online ahead of print.
70. Mehra M., Desai S., Ruschitzka F., Patel A. RETRACTED: Hydroxychloroquine or Chloroquine With or Without a Macrolide for Treatment of COVID-19: A Multinational Registry Analysis // *Lancet.* 2020. May 22. S0140-6736(20)31180-6. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6.
71. Motola D., Donati M. Biagi C., Calamelli E., Cipriani F., Melis M. Safety profile of H1-antihistamines in pediatrics: an analysis based on data from VigiBase // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017. Vol. 26 (10). P. 1164–1171. doi: 10.1002/pds.4246.
72. Oye K., Eichler H., Hoos A., Mori Y., Mullin T., Pearson M. Pharmaceuticals Licensing and Reimbursement in the European Union, United States, and Japan O // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2016. Vol. 100(6). P. 626–632. doi: 10.1002/cpt.505.
73. Patel A., Verma A. COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: What Is the Evidence? // *JAMA.* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4812.
74. Peng F., Tu L., Yang Y., Hu P., Wang R., Hu Q. et al. Management and Treatment of COVID-19: The Chinese Experience. *Can J. Cardiol.* 2020. Vol. 36(6). P. 915–930. Published online 2020 Apr 17. doi: 10.1016/j.cjca.2020.04.010.

75. Penman S. et al. Safety perspectives on presently considered drugs for the treatment of COVID-19 // *Br. J. Pharmacol.* 2020. Vol. 177 (19). P. 4353–4374. doi: 10.1111/bph.15204.
76. Powell J.R., Cook J., Wang Y., Peck R., Weiner D. Drug dosing recommendations for all patients: a roadmap for change // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2020. doi: 10.1002/cpt.1923.
77. Ramamoorthy A., Huang S.M. What Does It Take to Transform Real-World Data Into Real-World Evidence? // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2019. Vol. 106(1). P. 10–18. doi: 10.1002/cpt.1486.
78. Relling M., Klein T., Gammal R., Whirl-Carrillo M., Hoffman J., Caudle K. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium: 10 Years Later // *Clin. Pharmacol Ther.* 2020. Vol. 107 (1). P. 171–175. doi: 10.1002/cpt.1651.
79. Rosenberg E., Dufort E., Udo T., Wilberschied L., Kumar J., Tesoriero J. et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State // *JAMA.* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.8630.
80. Russell C., Millar J., Baillie J. Clinical Evidence Does Not Support Corticosteroid Treatment for 2019-nCoV Lung Injury // *Lancet.* 2020. Vol. 395 (10223). P. 473–475. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2.
81. Sato A., Shimura M., Goshō M. Practical Characteristics of Adaptive Design in Phase 2 and 3 Clinical Trials // *J. Clin. Pharm. Ther.* 2018. Vol. 43 (2). P. 170–180. doi: 10.1111/jcpt.12617.
82. Savarino A., Boelaert J., Cassone A., Majori G., Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases // *Lancet Infect. Dis.* 2003. Vol. 3 (11). P. 722–727. doi: 10.1016/s1473-3099(03)00806-5.
83. Schmidli H., Häring D., Thomas M., Cassidy A., Weber S., Bretz A. et al. Beyond Randomized Clinical Trials: Use of External Controls // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2020. Vol. 107 (4). P. 806–816. doi: 10.1002/cpt.1723.
84. Schoergenhofer C., Jilma B., Stimpfl T., Karolyi M., Zoufaly A. Pharmacokinetics of Lopinavir and Ritonavir in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // *Ann. Intern. Med.* 2020. Vol. M20–1550. doi: 10.7326/M20-1550.
85. Siemieniuk R., Bartoszko J., Ge L. et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2020. Vol. 370:m2980. doi: 10.1136/bmj.m2980
86. Singh A., Singh A., Singh R., Misra A. Hydroxychloroquine in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020. Vol. 14 (4). P. 589–596. doi: 10.1016/j.dsx.2020.05.017.
87. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim guidance for healthcare professionals on human infections with 2019 novel coronavirus (2019-nCoV).
88. The Lancet Digital Health. <https://www.covid-trials.org/>
89. Thorlund K., Dron L., Park J., Hsu G., Forrest J., Mills J. A Real-Time Dashboard of Clinical Trials for COVID-19 // *Lancet Digit Health.* 2020. Vol. 2 (6). P. e286–e287. doi: 10.1016/S2589-7500(20)30086-8.
90. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) May 2020 Clinical/Medical.