

Систематический обзор актуальных научных сведений о применении лекарственных препаратов в терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19

В.В. Омеляновский^{1,2,3}, А.А. Антонов¹, Т.П. Безденежных^{1,2}, Г.Р. Хачатрян^{1,2}

¹ Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи Минздрава России, Москва, Россия

² Научно-исследовательский финансовый институт Министерства финансов РФ, Москва, Россия

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия

Цель работы: анализ результатов клинических исследований лекарственных препаратов (ЛП), применяющихся в настоящее время для лечения и профилактики COVID-19, и выявление текущих рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) ЛП для лечения и профилактики COVID-19.

Материалы и методы. Проведен систематический поиск завершенных клинических исследований в базе данных MedLine и в списках литературы найденных статей. Выполнен поиск текущих РКИ в регистре клинических испытаний clinicaltrials.gov; проведен поиск в поисковой системе Google Scholar.

Результаты. Найдено 18 завершенных клинических исследований (КИ) ЛП, которые в настоящее время применяются для лечения COVID-19, при терапии инфекций, вызванных другими коронавирусами и вирусом Эбола, и 13 опубликованных КИ терапии COVID-19. Также приведены описания серий случаев, где фигурирует лекарственная терапия COVID-19. В регистре клинических испытаний найдена 41 запись о текущих РКИ ЛП при терапии и профилактике COVID-19. Наиболее часто изучаются ремдесивир, лопинавир/ритонавир, хлорохин, гидроксихлорохин и фавипиравир. Однако в настоящее время результаты завершенных исследований не позволяют с уверенностью рекомендовать какие-либо ЛП для лечения или профилактики COVID-19.

Заключение. К настоящему моменту отсутствуют убедительные клинические данные в отношении эффективности каких-либо ЛП для лечения или профилактики COVID-19. Однако в ближайшем будущем ожидается завершение большого количества РКИ.

Ключевые слова: лекарственный препарат (ЛП), COVID-19, систематический обзор, коронавирус, коронавирусная инфекция, лекарственная терапия.

Для цитирования: Омеляновский В.В., Антонов А.А., Безденежных Т.П., Хачатрян Г.Р. Систематический обзор актуальных научных сведений о применении лекарственных препаратов в терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2020; (1): 8–18. DOI: 10.31556/2219-0678.2020.39.1.008-018.

Current Research Data on Drug Therapy for Novel Coronavirus Associated Disease (COVID-19): Systematic Review

V.V. Omelyanovskiy^{1,2,3}, A.A. Antonov¹, T.P. Bezdenezhnykh^{1,2}, G.R. Khachatryan^{1,2}

¹ Centre for Healthcare Assessment and Quality Control of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

² Financial Research Institute of the Ministry of Finances of Russian Federation, Moscow, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Moscow, Russia

Objective: to analyze clinical studies of drugs used for COVID-19 prevention and treatment and to identify ongoing randomized controlled trials (RCT) of drugs used for COVID-19 prevention and treatment.

Methods. A systematic search of completed clinical studies was performed in MedLine database and in reference lists of the articles found. Ongoing RCT were looked for in clinicaltrials.gov; also the search was made in Google Scholar.

Result. Drugs that are currently used for COVID-19 were assessed in 18 completed clinical studies of other infections, e.g. other coronaviruses and Ebola virus. 13 completed published studies were devoted to their use for COVID-19. Case series reports where COVID-19 drug therapy is mentioned, are cited as well. 41 RCT of COVID-19 therapy were registered in clinicaltrials.gov. Remdesivir, lopinavir/ritonavir, chloroquine, hydroxychloroquine and favipiravir are studied most often. Still the results of the completed studies cannot justify confidently the recommendation to use any of the drugs for COVID-19 prevention and treatment.

Conclusion. Currently there is no clinical evidence to reliably support any of the drug's efficacy for COVID-19 prevention and treatment. Nevertheless, a lot of RCT are expected to be completed in the nearest future.

KEYWORDS: drug, COVID-19, systematic review, coronavirus, coronavirus infection, pharmacotherapy.

For citation: Omelyanovskiy VV, Antonov AA, Bezdenezhnykh TP, Khachatryan GR. Current Research Data on Drug Therapy for Novel Coronavirus Associated Disease (COVID-19): Systematic Review. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2020; (1): 8-18. DOI: 10.31556/2219-0678.2020.39.1.008-018.

Начавшееся в конце декабря 2019 года в Китае распространение заболевания COVID-19, вызванного новым типом коронавируса SARS-CoV-2, продолжается до сих пор. Генеральный директор Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) Тедрос А. Гебреисус 11 марта объявил новую инфекцию пандемией [1]. По состоянию на 07.04.2020 больше всего зараженных выявлено в США: 333 811 случаев; по количеству смертей, лидирует Италия: 16 525 случаев. Всего в мире выявлено 1 279 722 случая заражения и зарегистрировано 72 614 случаев смерти [2]. На начало апреля 2020 г. клиническая картина заболевания у взрослых и детей уже хорошо изучена, имеются сведения о течении заболевания у беременных женщин и новорожденных; выявлены факторы повышенного риска заражения, тяжелого течения заболевания, а также летального исхода; разработаны и успешно применяются диагностические методы; введены в действие процедуры контроля распространения вируса [3]. Однако все еще не существует этиотропной лекарственной терапии и профилактики COVID-19 с доказанной эффективностью.

Среди направлений в области оценки и разработки новых ЛП для профилактики и лечения коронавирусной инфекцией COVID-2019 можно выделить несколько основных, таких как: иммунотропные ЛП, включая вакцины, препараты, демонстрирующие собственно противовирусную активность в отношении вируса COVID-2019 и ЛП, применяемые для лечения осложнений вируса COVID-2019 (в т.ч. пневмонии и др.).

В основе действия собственно противовирусных препаратов лежит механизм, препятствующий репликации вируса. Препараты можно разделить на 2 группы по способу воздействия на вирус. Первая группа препаратов ингибирует собственные белки вируса, препятствуя их проникновению в клетку или их репликацию при попадании внутрь. Именно так работает ремдесивир – препарат, который в настоящее время проходит клинические испытания для COVID-19 (см. ниже) [4]. Проблема этого подхода заключается в том, что вирусные частицы мутируют и изменяются с течением времени. В будущем коронавирус может эволюционировать, вырабатывая резистентность к таким препаратам, как ремдесивир.

Вторым альтернативным направлением рассматривается механизм блокировки взаимодействия вирусного белка с человеческим белком. Этот подход имеет большее преимущество по сравнению с «отключением» самого вируса, потому что клетка относительно не так изменчива. В этом случае ЛП сохранит свою активность и в случае мутирования вируса.

Поиск препаратов для лечения COVID-2019 направлен на тестирование существующих противовирусных ЛП. Основными кандидатами среди существующих

противовирусных ЛП являются препараты, действующие на инфекции гриппа (фавипиравир), ВИЧ (лопинавир/ритонавир), гепатита (рибавирин), лихорадку Эбола и Марбурга (рамдесивир). Кроме того, рассматривается ряд химиотерапевтических антибактериальных препаратов, применяемых для лечения малярии (хлорохин и гидроксихлорохин, мефлохин).

Целью данного систематического обзора стал анализ результатов клинических исследований ЛП, применяющихся в настоящее время для лечения и профилактики COVID-19, и выявление текущих рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) ЛП для лечения и профилактики COVID-19

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Систематический поиск был проведен в следующих источниках:

1. Библиографическая база данных (БД) Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>);
2. Регистр клинических исследований (КИ) clinicaltrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>);

Дата осуществления последнего поиска: 05.04.2020.

Поисковой запрос в БД Medline: “COVID-19” [All Fields] OR “COVID-2019” [All Fields] OR “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2” [Supplementary Concept] OR “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2” [All Fields] OR “2019-nCoV” [All Fields] OR “SARS-CoV-2” [All Fields] OR “2019nCoV” [All Fields] OR (“Wuhan” [All Fields] AND (“coronavirus” [MeSH Terms] OR “coronavirus” [All Fields])) AND (2019/12[PDAT] OR2020[PDAT]).

Поисковые запросы в регистрах клинических испытаний: «COVID-19», «2019-nCoV», «2019 novel coronavirus» и «SARS-CoV-2».

Кроме того, дополнительно проведен поиск в поисковой системе Google Scholar, а также в списках литературы ранее обнаруженных статей.

Поиск происходил по названиям публикаций; для публикаций, названия которых содержали отсылки к лекарственной терапии, профилактике или наименованиям препаратов, резюме или полный текст статьи подвергались анализу. В данный обзор не включены статьи на языке отличном от английского, литературные обзоры ЛП при терапии COVID-19, если они не описывали данные из недоступных источников.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего по указанным поисковым запросам было найдено 3 016 ссылки (2 734 ссылки в БД Medline, 282 ссылки в регистре КИ clinicaltrials.gov). Даль-

нейший отбор работ происходил следующим образом (рисунок):

- 241 ссылка регистра КИ clinicaltrials.gov исключена (7 исследований завершено досрочно, в 115 объектом исследования не были ЛП, 52 исследования были когортными, 67 еще не начали набор пациентов);

- 2 686 ссылок из БД Medline исключены (230 статей на языке, отличном от английского, 2 370 статей, не касающихся проблемы лекарственной терапии и профилактики COVID-19, 86 дубликатов или литературных обзоров ЛП, не содержащих оригинальной информации).

По данным регистра КИ clinicaltrials.gov ни для одного из 275 текущих исследований еще не доступны результаты: исследования находятся на стадиях планирования, набора добровольцев или текущие.

По результатам систематического поиска в научной литературе не выявлено ни одного препарата, обладающего доказанной клинической эффективностью против COVID-19, по результатам завершенных КИ, результаты

которых были рецензированы и на основании которых можно было бы сделать однозначные выводы. Всего обнаружено 18 завершенных КИ при терапии заболеваний, вызванных другими коронавирусами, а также вирусом Эбола (пять исследований *in vitro*, пять – на животных моделях, восемь – на людях) и 13 опубликованных КИ при терапии COVID-19 (три исследования *in vitro* и 10 исследований на людях).

Исследования, проведенные с участием пациентов с COVID-19, представляют наибольший интерес. Из этих 10 исследований пять являются РКИ с количеством пациентов от 22 до 240 [5–9]. При этом результаты РКИ с наибольшим количеством пациентов (199 и 240) неоднозначны [5, 9], в исследовании [8] не проведена статистическая обработка результатов, и ни в одном из РКИ не было ослепления.

Также найдены пять когортных исследований [10–14] с количеством пациентов от 11 до 78. Исследования данного дизайна отличаются такими методологическими недостатками, как отсутствие рандомизации и ослеп-

10

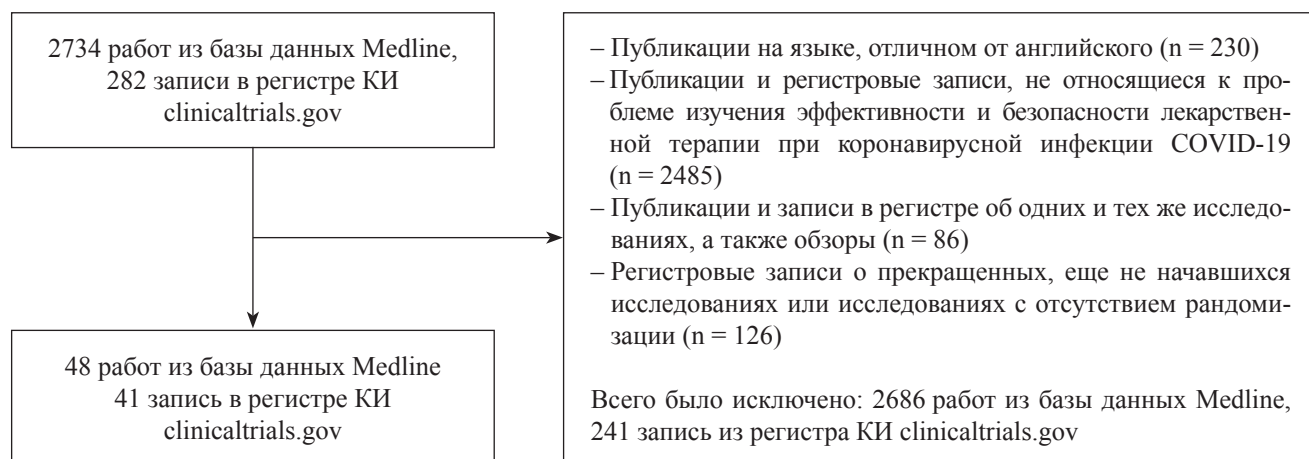


Рисунок. Отбор работ по оценке эффективности и безопасности применения лекарственных препаратов в терапии COVID-19: потоковая диаграмма.

Источник: составлено авторами.

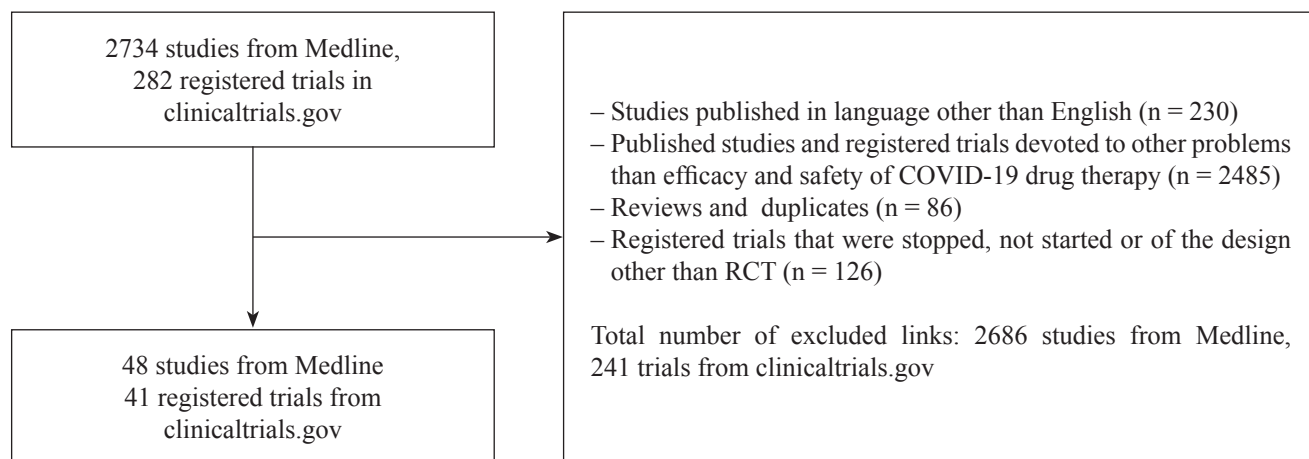


Figure. Systematic search flowchart: selection of efficacy and safety studies of drugs used for COVID-19 therapy.

Source: made by authors.

ления, при этом некоторые из них [12, 14] были проведены без группы контроля. Наконец, ни в одном из 10 вышеупомянутых исследований группы сравнения не были сбалансированы по клинически значимым характеристикам.

Более того, найдены упоминания о трех завершенных КИ, посвященных терапии COVID-19, результаты которых отсутствуют в открытых источниках.

Наибольшее внимание при поиске эффективной терапии и профилактики COVID-19 получили следующие группы ЛП: противовирусные препараты, предназначенные для лечения инфекций, вызванных различными вирусами, противомаларийные препараты, рекомбинантные человеческие интерфероны. Для терапии осложнений в общей популяции рассматриваются моноклональные антитела и кортикостероиды. Кроме того, идет активная разработка и тестирование вакцин.

Далее рассмотрена информация о доказательной базе конкретных ЛП. Дополнительно приведены данные об использовании препаратов в исследованиях дизайна «описание серии случаев».

Противовирусные препараты

Ремдесивир (GS-5734) (англ. remdesivir) – новый препарат, разработанный в США (не зарегистрирован в РФ), потенциально активный против широкого спектра вирусов, включая коронавирусы. Препарат ингибирует репликацию вируса с помощью преждевременного прекращения транскрипции его РНК [15].

Исследование препарата ремдесивир против коронавирусных инфекций SARS-CoV и MERS-CoV показало его эффективность *in vitro* против обоих вирусов. Данное исследование было продолжено на мышах, зараженных SARS-CoV. Препарат ремдесивир был признан эффективным при терапии, а также профилактике SARS-CoV у мышей по сравнению с плацебо [16]. В других исследованиях *in vitro* препарат ремдесивир также показал свою эффективность против нескольких коронавирусов животного происхождения [17, 18]. Помимо этого, ремдесивир был признан эффективным при терапии и профилактике MERS-CoV у макаков-резусов по сравнению с плацебо [19]. Также данный препарат был эффективнее лопинавира/ритонавира в комбинации с интерфероном-бета *in vitro*, а также на мышинных моделях в профилактике и терапии MERS-CoV. Данное исследование *in vitro* показало, что время начала противовирусной терапии является критически значимым фактором: применение препарата на пике вирусной нагрузки позволяло уменьшить ее, но не снижало ущерб, который наносится легким вирусной инфекцией [20]. Промежуточные результаты РКИ ремдесивира и трех моноклональных антител для терапии вируса Эбола показали, что ремдесивир сильно уступает по эффективности двум из трех моноклональных антител по критерию выживаемости, поэтому применение ремдесивира было остановлено в данном исследовании [21].

Данные по эффективности ремдесивира при терапии COVID-19 доступны лишь из исследования *in vitro*,

в котором были протестированы 7 ЛП (ремдесивир, фавипиравир, рибавирин, нитазоксанид, пенцикловир, нафамостат, хлорохин). Хлорохин и ремдесивир (по отдельности) в низкой молярной концентрации быстро блокировали вирус и показали высокий индекс селективности; они были признаны наиболее эффективными *in vitro* препаратами из набора против COVID-19 [22]. Аналогичные результаты ремдесивир показал в другом исследовании *in vitro* [23]. Описан случай терапии пациента в США с использованием ремдесивира. На следующий день после получения препарата состояние пациента улучшилось, отпала необходимость в дополнительном кислороде. Однако данный дизайн исследования не позволяет с должной надежностью установить эффективность препарата, так как был пролечен всего один пациент, не известна причина улучшения состояния [24]. В СМИ также описан случай выздоровления пациента в критическом состоянии, которому проводилась терапия ремдесивиром [25].

В регистре КИ clinicaltrials.gov обнаружено шесть записей о текущих РКИ с участием ремдесивира при терапии COVID-19 (NCT04292899, NCT04292730, NCT04252664, NCT04315948, NCT04280705, NCT04257656). Также препарат участвует в программе расширенного доступа (пациенты получают препарат в рамках общего мониторинга его эффективности и безопасности) [15].

Лопинавир/ритонавир – противовирусное средство, предназначенное для терапии ВИЧ/СПИД. Препарат ингибирует вирусные протеазы (3CLpro), тем самым тормозит репликацию вируса [26].

Исследование маргышек, зараженных MERS-CoV, показало, что у группы лопинавира/ритонавира, а также у группы интерферона бета-1b комбинированные клинические исходы были лучше, чем у группы, не получившей терапию [27]. Однако описанное ранее исследование [20] показало, что по эффективности лопинавир/ритонавир уступал ремдесивиру *in vitro* и на мышинных моделях. В когортном КИ изучалась эффективность лопинавира/ритонавира в комбинации с рибавирином у 41 пациента с SARS-CoV, в сравнении с историческим контролем – группой из 111 пациентов, принимавших только рибавирин. Выявлена статистически значимо лучшая эффективность лопинавира/ритонавира в комбинации с рибавирином по комбинированному исходу – смерть или острый респираторный дистресс-синдром: 2,4% против 28,8%, ($p < 0,001$). Также в группе пациентов, получавших лопинавир/ритонавир, наблюдалось снижение применения стероидов [28].

Кроме того, обнаружено РКИ, в котором участвовало 199 пациентов с подтвержденным заражением COVID-19 и пневмонией. Пациенты были распределены в группу лопинавира/ритонавира (99 пациентов) и группу стандартной терапии (100 пациентов). Лопинавир/ритонавир не показал статистически значимо большей эффективности по сравнению со стандартной терапией: отношение угроз для клинического улучшения 1,24, доверительный интервал (ДИ): (0,9; 1,72); разность в летальности –5,8%, ДИ (–17,3; 5,7). Группа лопинавира/

ритонавира показала статистически значимо меньшее время до клинического улучшения (15 дней против 16: ОУ 1,39, ДИ (1,00; 1,91)) Лечение лопинавиром/ритонавиром у 13 пациентов пришлось остановить из-за развившихся НЯ [5]. Кроме того, опубликовано ретроспективное когортное исследование, в котором 78 пациентов получали лопинавир/ритонавир, а 42 – стандартную терапию. Изучаемым исходом была длительность присутствия РНК вируса в мазках из носоглотки (по результатам полимеразной цепной реакции, ПЦР). Между группами сравнения наблюдалась статистически значимая разница: медиана 22 дня в группе лопинавира/ритонавира и 28,5 дней в группе стандартной терапии ($p = 0,02$). Более того, только установлено, что ранее применение лопинавира/ритонавира позволяло сократить данное время: у пациентов, которые начали терапию данным препаратом в течение 10 дней после появления симптомов, медианная длительность присутствия РНК вируса составила 19 дней, против 27,5 дней, у пациентов, начавших терапию лопинавиром/ритонавиром после 10 дней с момента появления симптомов ($p = 0,001$) [10]. Дополнительно найдено упоминание о ретроспективном когортном исследовании, куда вошло 134 пациента: 52 получали лопинавир/ритонавир, 34 – умифеновир, 48 не получали противовирусную терапию; лечение продолжалось в течение семи дней. Все пациенты получали терапию препаратами интерферонов. Не наблюдалось статистически значимых различий в клинических исходах между группами на седьмой день терапии [29]. Качество данной публикации определить не удалось, так как оригинал и резюме исследования доступны только на китайском языке.

Лопинавир/ритонавир применялся в клинической практике лечения пациентов в Китае, Сингапуре, Италии, Испании и других стран. Его применение фигурирует в исследованиях описания серии случаев при терапии COVID-19 в Китае и Сингапуре [30–32].

Также опубликовано когортное исследование эффективности профилактики комбинацией лопинавира/ритонавира и рибавирина у медицинских работников, контактировавших с зараженными MERS-CoV. 22 участника получали профилактическую терапию, 21 – не получали. Никто из группы профилактики не развил инфекцию, в отличие от шести пациентов из контрольной группы. Разница статистически значима ($p = 0,009$). Оценивается, что данный режим профилактики позволил на 40% снизить риск развития инфекции. В группе профилактики наблюдались множественные НЯ [33].

На данный момент по всему миру ведутся шесть РКИ лопинавира/ритонавира в терапии COVID-19 (NCT04330690, NCT04307693, NCT04255017, NCT04315948, NCT02735707, NCT04276688).

Фавипиравир (англ. favipiravir) – препарат, разработанный в Японии (не зарегистрирован в РФ), предназначен для лечения широкого спектра вирусных инфекций, но в основном используется для лечения гриппа. Фавипиравир представляет собой пуриновый нуклеозид,

который действует как конкурентный ингибитор вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы.

Найдено когортное несравнительное проспективное исследование данного препарата: 126 пациентов с вирусом Эбола получали фавипиравир, дизайн исследования не позволяет сделать вывод об эффективности препарата, однако исследователи делают предположение об эффективности фавипиравира у пациентов с малой вирусной нагрузкой и неэффективности – с большой [34].

Также обнаружено нерцензированная публикация РКИ с участием 240 пациентов старше 18 лет с пневмонией, вызванной COVID-19: 116 (четыре пациента выбыли) в группе фавипиравира (из них 18 пациентов в критическом состоянии, 42 пациента с сопутствующими заболеваниями) и 120 пациентов в группе умифеновира (из них девять в критическом состоянии, 35 с сопутствующими заболеваниями). Основным исходом было клиническое выздоровление на седьмой день после начала лечения. В группе фавипиравира выздоровели 61,21% пациентов из всех участвующих в исследовании, в группе умифеновира – 51,67%, разница статистически незначима ($p = 0,1396$). Однако если исключить из анализа пациентов в тяжелом состоянии, то выздоровело 71,43% из получающих фавипиравир, и 55,86% из получавших умифеновир, разница статистически значима ($p = 0,0199$). Среди пациентов в критическом состоянии к седьмому дню в группе фавипиравира выздоровел 1 пациент, а в группе умифеновира – никто. В исследовании также сообщены результаты сравнения групп по улучшению клинических симптомов. Группы отличались по частоте увеличения уровня мочевины в сыворотке крови, по частоте возникновения других НЯ значимой разницы не наблюдалось [9].

Кроме того, в одном из обзоров упоминается когортное КИ, изучавшее применение фавипиравира (у 35 пациентов) и лопинавира/ритонавира в комбинации с интерфероном альфа-2b (у 45 пациентов) при COVID-19. В группе фавипиравира среднее время элиминации вируса составило четыре дня против 11 дней в комбинированной группе ($p < 0,001$), а также наблюдалась большая частота улучшения состояния легких на снимках (91,43% против 62,22%, $p = 0,004$) [35]. Однако оригинал статьи временно изъят издателем [36].

В регистре клинических исследований clinicaltrials.gov обнаружено одно РКИ фавипиравира (NCT04310228).

Умифеновир – противовирусный препарат, разработанный в СССР, предназначен для терапии и профилактики ОРВИ [37].

Найдено когортное клиническое исследование терапии пациентов с COVID-19, развивших пневмонию, но которым не требовалась искусственная вентиляция легких: 16 пациентов получали умифеновир в комбинации с лопинавиром/ритонавиром, 17 пациентов получали монотерапию лопинавиром/ритонавиром. Комбинированная группа показала статистически значимые улучшения по исходам: отрицательное тестирование на вирус на седьмой и на 14 день, а также улучшение состояния легких, определяемого по снимкам КТ, на седьмой

день ($p < 0,05$) [13]. Также препарат был исследован в публикациях, описанных ранее [9, 29].

Кроме того, препарат применяется в китайской клинической практике и упоминается в исследованиях описания серии случаев при терапии COVID-19 [38, 39].

На данный момент в Китае ведется два РКИ умифеновира (NCT04255017, NCT04273763).

Осельтамивир – противовирусный препарат, является ингибитором нейроминидазы.

Использование препарата упоминается в исследованиях описания серии случаев при подозрении на ко-инфекцию у пациентов с COVID-19 [30, 38, 40].

На сегодняшний день ведутся клинические исследования данного препарата при терапии COVID-19 в Китае (NCT04255017, NCT04261270) и в Австралии (NCT02735707).

Рибавирин – противовирусный препарат, в основном применяемый для лечения гепатита С.

В систематическом обзоре применения рибавирина у пациентов с (SARS)-CoV делается вывод о том, что он может улучшить выживаемость в случае, когда терапия начинается на ранних стадиях заболевания [41]. РКИ с участием 330 пациентов с MERS-CoV показывает, что терапия рибавирином в комбинации с интерферонами не дает улучшения выживаемости по сравнению с отсутствием терапии [42]. В обеих вышеупомянутых публикациях подчеркивается высокая частота НЯ, связанная с применением препарата. Кроме того, рибавирин уменьшает концентрацию гемоглобина в крови, что является нежелательным для пациентов с поражениями легких [4].

Рибавирин в комбинации с интерфероном бета-1b участвует в одном РКИ (NCT04276688).

Также в клинических испытаниях изучается комбинация дарунавир/кобицистат (не зарегистрирована в РФ) (NCT04252274), однако дарунавир в монотерапии не проявил активности против SARS-CoV-2 *in vitro* [23], а также иммуностимулятор сарграмостим (не зарегистрирован в РФ; англ. sargramostim) (NCT04326920).

Противомалярийные препараты

Гидроксихлорохин – показан при малярии, а также ряде аутоиммунных заболеваний, тормозит синтез нуклеиновых кислот в клетках и обладает умеренным иммуносупрессивным и противовоспалительным действием.

Данный препарат показал свою эффективность в испытании *in vitro* против COVID-19 и большую активность в ингибировании вируса, чем хлорохин [43]. Доступны результаты проведенного во Франции когортного КИ с участием 42 пациентов с подтвержденным заражением COVID-19: 16 пациентов вошли в контрольную группу, 26 пациентов – в группу гидроксихлорохина. Из группы гидроксихлорохина выбыло шесть пациентов: три переведены в реанимацию, один скончался, двое отказались продолжать лечение; никто не выбыл

из контрольной группы. Также группа гидроксихлорохина разделена на монотерапию (14 пациентов, получавших только гидроксихлорохин) и комбинированную терапию (6 пациентов, получавших гидроксихлорохин и азитромицин для предотвращения бактериальной коинфекции). Первичным исходом было наличие РНК вируса в мазках из носоглотки пациентов, определяемое по ПЦР. На пятый день после начала лечения РНК вируса в материале мазков не было обнаружено ни у кого из пациентов в группе гидроксихлорохина и азитромицина, у семи из 14 пациентов в группе гидроксихлорохина и у трех из 16 пациентов в контрольной группе. Разница между группами статистически значима ($p < 0,001$) [11]. Однако в другом когортном проспективном несравнительном исследовании 11 пациентов получали гидроксихлорохин и азитромицин в таком же режиме как и в [11], но на шестой день только у двух из 10 пациентов РНК вируса не обнаруживался (один пациент скончался) [12]. Более того, в РКИ с участием 30 пациентов (15 получали гидроксихлорохин, 15 – стандартную терапию) ни по одному из исходов (длительность пребывания в стационаре, время до нормализации температуры тела, улучшение состояния легких и др.) не обнаружено статистически значимых различий между группами (на английском доступно только резюме исследования) [6]. В еще одном РКИ с участием 61 пациента (31 получал гидроксихлорохин, 30 – стандартную терапию) сообщается о меньшем времени до нормализации температуры и избавления от кашля в группе гидроксихлорохина; данные о статистической значимости не приведены [7].

В регистре клинических исследований clinicaltrials.gov обнаружено 6 записей о текущих РКИ данного препарата при терапии COVID-19 (NCT04307693, NCT04315948, NCT04321278, NCT02735707, NCT04261517, NCT04308668) и об одном – при профилактике (NCT04304053).

Хлорохин – противомаларийный препарат, тормозит синтез нуклеиновых кислот в клетках и обладает умеренным иммуносупрессивным и противовоспалительным действием.

Данный противомаларийный препарат показал свою эффективность в двух ранее описанных исследованиях *in vitro* против COVID-19 [22, 43]. Проведено РКИ, включавшее 22 пациента: 10 из них получали хлорохин, 12 – лопинавир/ритонавир. В силу маленькой выборки пациентов статистический анализ не проводился, однако в группе хлорохина улучшение у пациентов наступало немного быстрее (судя по отрицательным результатам ПЦР и улучшению состояния легких), однако среди получавших лопинавир/ритонавир было больше тяжелых пациентов (пять против трех) [8]. Также существует публикация, в которой говорится, что хлорохин показал свою эффективность в исследовании, включавшем 100 пациентов [44], однако само исследование в открытых источниках отсутствует.

В регистре клинических исследований clinicaltrials.gov обнаружено одно активное РКИ с участием хлорохина при терапии COVID-19 (NCT04323527).

Стоит отметить, что опубликована информация о том, что российские ученые разработали схему терапии COVID-19 на основе препарата другого противовирусного препарата – мефлохин [45].

Рекомбинантные человеческие интерфероны

Интерфероны альфа обладают противовирусной активностью и широко применяются при терапии ОРВИ.

Комбинация интерферона альфа-2b и рибавирина была признана эффективной по результатам испытаний *in vitro* и на животных моделях (макак-резусов) против MERS-CoV [46].

Данная группа препаратов применялась в китайской клинической практике, ее упоминание встречается в исследованиях, описывающих серии случаев при терапии COVID-19 [32, 47, 48].

В монотерапии препарат исследуется в одном РКИ в Китае (NCT04273763), а также выступает дополнительным компонентом терапии во многих исследованиях.

Интерфероны бета – группа иммуномодулирующих препаратов

Данная группа показала свою эффективность в режиме монотерапии против вирусов MERS-CoV и (SARS)-CoV *in vitro* [49, 50]. Упомянутая ранее публикация также говорит об эффективности интерферонов бета при терапии маргышек, зараженных MERS-CoV [27].

Сейчас проводятся РКИ применения интерферонов бета у пациентов с COVID-19 (NCT04315948, NCT02735707).

Моноклональные антитела

Тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6, используется в терапии ревматоидного артрита.

Найдено когортное исследование, включавшее 21 пациента в тяжелом или критическом состоянии с подтвержденным заражением COVID-19. Терапия тоцилизумабом показала следующие результаты: температура у всех пациентов вернулась к нормальным значениям в первый день терапии, значительно улучшились клинические симптомы, перефирическое насыщение кислородом улучшилось, один пациент был снят с ИВЛ в первый же день, у 15 пациентов был снижен уровень искусственной подачи кислорода, улучшились лабораторные показатели крови. НЯ, связанные с терапией тоцилизумабом, не наблюдались. Никто из пациентов не умер [14]. Результативность терапии может быть связана с ингибированием цитокинового шторма, который является одной из основных причин смерти пациентов с COVID-19 [51].

На данный момент ведется одно РКИ применения тоцилизумаба при терапии пациентов с COVID-19 (NCT04310228).

Кроме того, ведутся РКИ следующих ЛП: сариумаб (NCT04324073, NCT04327388, NCT04315298),

бевацизумаб (NCT04305106), а также препарата тетрадрин (не зарегистрирован в РФ; англ. tetrandrine) (NCT04308317), обладающего противовоспалительным действием.

Кортикостероиды. Мета-анализ, включавший в себя результаты лечения 2649 пациентов с тяжелым течением гриппа, выявил, что системное использование кортикостероидов (метилпреднизолона, преднизолона и гидрокортизона) статистически значимо увеличивает продолжительность пребывания в больнице ($p < 0,001$), вероятность бактериальной суперинфекции ($p < 0,001$); увеличение смертности было статистически незначимым ($p = 0,553$) [52]. РКИ с участием 309 пациентов с MERS-CoV, 151 из которых получали кортикостероиды (метилпреднизолон, преднизолон, гидрокортизон или дексаметазон) и стандартную терапию, а 158 только стандартную терапию, показало, что в группе кортикостероидов РНК вируса статистически значимо дольше оставалось в крови пациентов ($p = 0,005$), увеличение 90-дневной смертности было статистически незначимым ($p = 0,24$) [53].

На данный момент ведутся РКИ метилпреднизолона (NCT04244591, NCT04263402, NCT04273321) и гидрокортизона (NCT02735707) при терапии COVID-19.

Вакцины

Клинических данных в отношении эффективности каких-либо вакцин при профилактике COVID-19 на данный момент не существует. В процессе испытаний находится вакцина БЦЖ (NCT04328441, NCT04327206). По данным ВОЗ всего в разработке находятся 44 вакцины, которые потенциально могут быть использованы для иммунизации против COVID-19 [54]. Есть сообщение о том, что в Китае и в Австралии начаты испытания специфических для COVID-19 вакцин у людей [55]. Также в СМИ есть информация, что испытания своей вакцины у людей готова начать российская компания «Вектор» [56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Главной тенденцией в поиске эффективной и безопасной лекарственной терапии против COVID-19 является изучение эффективности уже существующих препаратов, показанных для лечения других заболеваний и обладающих потенциальной эффективностью против новой коронавирусной инфекции. Так, среди упомянутых в данном обзоре присутствуют препараты для лечения малярии, гриппа и ОРВИ, гепатита С, ВИЧ/СПИД, аутоиммунных и прочих заболеваний. В числе исследуемых препаратов есть и новые, однако в условиях отсутствия доказательной базы в отношении данных препаратов, а также практики их применения при терапии COVID-19, они не были рассмотрены в данном обзоре. Кроме того, в данный обзор не включены публикации, посвященные особенностям лекарственной терапии при коморбидных состояниях (диабет, состояние после

трансплантации солидных органов, онкологические заболевания и др.).

По результатам анализа представленных публикаций можно сделать вывод о том, что в настоящее время не существует препаратов с достаточно убедительной доказательной базой, чтобы с уверенностью рекомендовать их назначение пациентам с COVID-19. Имеющиеся клинические данные лишь позволяют предположить эффективность или неэффективность тех или иных препаратов. Однако обобщить результаты не представляется возможным, так как результаты многих доступных КИ противоречат друг другу. Тем не менее, в скором будущем ожидается завершение значительного количества крупных РКИ, результаты которых смогут с большей достоверностью определить предпочтительные методы терапии у пациентов с COVID-19.

Дополнительная информация

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: статья опубликована без финансовой поддержки.

Статья поступила: 09.04.2020 г.

Принято к публикации: 21.04.2020 г.

ЛИТЕРАТУРА

- WHO. Declares that Coronavirus Crisis is Now a Pandemic. URL: <https://www.snopes.com/ap/2020/03/11/who-declares-that-coronavirus-crisis-is-now-a-pandemic/> (дата обращения: 06.04.2020).
- WHO. Situation Report-78 HIGHLIGHTS 07.04.2020. URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200407-sitrep-78-covid-19.pdf?sfvrsn=bc43e1b_2 (дата обращения: 08.04.2020).
- COVID-19 Science Report: Clinical Characteristics As of 17 April 2020. DOI:10.25540/32s7-wc9 p.
- Martinez M. A. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2020. P. AAC.00399–20. DOI:10.1128/AAC.00399–20.
- Cao B. et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020. DOI:10.1056/nejmoa2001282.
- CHEN Jun LIU Li, LIU Ping, XU Qingnian, XIA Lu, LING Yun, HUANG Dan, SONG Shuli, ZHANG Dandan, QIAN Zhiping, LI Tao, SHEN Yinzong, LU Hongzhou L. I.U.D. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *Journal of Zhejiang University (Medical Science)*. Vol. 49, № 1. P. 0.
- Chen Z. et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv.* 2020. P. 2020.03.22.20040758. DOI:10.1101/2020.03.22.20040758.
- Huang M. et al. Treating COVID-19 with Chloroquine. *J. Mol. Cell Biol.* 2020. DOI:10.1093/jmcb/mjaa014.
- Chen C. et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *medRxiv.* 2020. P. 2020.03.17.20037432. DOI: 10.1101/2020.03.17.20037432.
- Yan D. et al. Factors associated with prolonged viral shedding and impact of Lopinavir/Ritonavir treatment in patients with SARS-CoV-2 infection. *medRxiv.* 2020. P. 2020.03.22.20040832. DOI: 10.1101/2020.03.22.20040832.
- Gautret P. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents.* Elsevier, 2020. P. 105949. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
- Molina J.M. et al. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. *Médecine Mal. Infect. Elsevier Masson*, 2020. DOI:10.1016/J.MED-MAL.2020.03.006
- Deng L. et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. *Journal of Infection.* W. B. Saunders, 2020. DOI:10.1016/j.jinf.2020.03.002
- Xu X. et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab. *ChinaXiv Prepr.* 2020
- CDC. Therapeutic Options for COVID-19 Patients | CDC. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html> (дата обращения: 06.04.2020).
- Sheahan T.P. et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med.* 2017 Jun 28;9(396): eaal3653. DOI: 10.1126/scitranslmed.aal3653
- Agostini M.L. et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *MBio.* 2018 Mar 6;9(2): e00221–18. DOI:10.1128/mBio.00221–18
- Brown A.J. et al. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral Res.* Elsevier, 2019. Vol. 169. P. 104541. DOI:10.1016/j.antiviral.2019.104541
- de Wit E. et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2020. Vol. 117, № 12. P. 6771 LP – 6776. DOI:10.1073/pnas.1922083117
- Sheahan T.P. et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat. Commun.* 2020. Vol. 11, № 1. P. 222. DOI:10.1038/s41467-019-13940-6
- Mulangu S. et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N. Engl. J. Med.* Massachusetts Medical Society, 2019. Vol. 381, № 24. P. 2293–2303. DOI:10.1056/NEJMoa1910993
- Wang M. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020. Vol. 30, № 3. P. 269–271. DOI:10.1038/s41422-020-0282-0
- De Meyer S. et al. Lack of Antiviral Activity of Darunavir against SARS-CoV-2. *medRxiv.* 2020. P. 2020.04.03.20052548. DOI:10.1101/2020.04.03.20052548
- Holshue M.L. et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N. Engl. J. Med.* Massachusetts Medical Society, 2020. Vol. 382, № 10. P. 929–936. DOI:10.1056/NEJMoa2001191
- Cohen J. Did an experimental drug help a U.S. coronavirus patient? *Science* (80-). American Association for the Advancement of Science (AAAS), 2020. DOI:10.1126/science.abb7243
- Liu C. et al. Research and Development on Therapeutic Agents and Vaccines for COVID-19 and Related Human Coronavirus Diseases. *ACS Cent. Sci.* American Chemical Society (ACS), 2020. DOI:10.1021/acscentsci.0c00272
- Chan J.F.-W. et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon-β1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J. Infect. Dis.* 2015. Vol. 212, № 12. P. 1904–1913. DOI:10.1093/infdis/jiv392
- Chu C.M. et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: Initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004. Vol. 59, № 3. P. 252–256. DOI:10.1136/thorax.2003.012658
- National University of Singapore. COVID-19 Science Report: Therapeutics. NUS Saw Swee Hock Sch. Public Heal. 2020. DOI:10.25540/qqrk-bpcs
- Young B.E. et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020. DOI:10.1001/jama.2020.3204
- Xu X.W. et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: Retrospective case series. *BMJ.* 2020. Vol. 368. DOI:10.1136/bmj.m606
- Wan S. et al. Clinical Features and Treatment of COVID-19 Patients in Northeast Chongqing. *J. Med. Virol.* 2020. DOI:10.1002/jmv.25783
- Park S.Y. et al. Post-exposure prophylaxis for Middle East respiratory syndrome in healthcare workers. *J. Hosp. Infect.* W. B. Saunders, 2019. Vol. 101, № 1. P. 42–46. DOI:10.1016/j.jhin.2018.09.005
- Sissoko D. et al. Experimental treatment with favipiravir for Ebola virus disease (the JIKI Trial): a historically controlled, single-arm proof-of-concept trial in Guinea. *PLoS Med.* Public Library of Science, 2016. Vol. 13, № 3.
- Lu C.-C., Chen M.-Y., Chang Y.-L. Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far. *J. Chin. Med. Assoc.* Netherlands, 2020. DOI:10.1097/JCMA.0000000000000318
- Cai Q. et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering.* Elsevier, 2020. DOI:10.1016/j.eng.2020.03.007

37. Государственный реестр лекарственных средств. Умифеновир. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5e2e5b15-0bf4-4784-9f4f-35e1f0b91f06&t=

38. Ni L. et al. Combination of western medicine and Chinese traditional patent medicine in treating a family case of COVID-19 in Wuhan. *Front. Med.* 2020. DOI:10.1007/s11684-020-0757-x

39. Wang Z. et al. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *Biosci. Trends. International Research and Cooperation Association for Bio & Socio-Sciences Advancement (IRCA-BSSA)*, 2020. Vol. 14, № 1. P. 64–68. DOI:10.5582/bst.2020.01030

40. Wang D. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020. Vol. 323, № 11. P. 1061–1069. DOI:10.1001/jama.2020.1585

41. Momattin H. et al. Therapeutic Options for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) – possible lessons from a systematic review of SARS-CoV therapy. *Int. J. Infect. Dis. Elsevier*, 2013. Vol. 17, № 10. P. e792-e798. DOI:10.1016/j.ijid.2013.07.002

42. Arabi Y.M. et al. Effect of Ribavirin and Interferon on the Outcome of Critically Ill Patients with MERS. C63. *VIRAL RESPIRATORY INFECTIONS*. American Thoracic Society, 2017. P. A6067–A6067. DOI: doi:10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1_MeetingAbstracts.A6067

43. Yao X. et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Main point: Hydroxychloroquine was found to be more potent than chloroquine at inhibiting SARS-CoV-2 in vit. *Clin. Infect. Dis.* 2020. Vol. 2. P. 1–25.

44. Gao J., Tian Z., Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci. Trends. International Research and Cooperation Association for Bio & Socio-Sciences Advancement (IRCA-BSSA)*, 2020. Vol. 14, № 1. P. 72–73. DOI:10.5582/bst.2020.01047

45. Официальный веб-сайт ФМБА РФ. ФМБА России представило препарат для лечения коронавирусной инфекции – Федеральное медико-биологическое агентство ФМБА России. URL: http://fmbaros.ru/press-tsentr/novosti/detail/?ELEMENT_ID=38052 (дата обращения: 06.04.2020).

46. Falzarano D. et al. Treatment with interferon- α 2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques. *Nat. Med.* 2013. Vol. 19, № 10. P. 1313–1317. DOI:10.1038/nm.3362

47. Wang Z. et al. Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 2020. DOI:10.1093/cid/ciaa272

48. An P. et al. CT manifestations of novel coronavirus pneumonia: a case report. *Balkan Med. J.* 2020.

49. Cinatl J. et al. Treatment of SARS with human interferons. *Lancet. Elsevier*, 2003. Vol. 362, № 9380. P. 293–294. DOI:10.1016/S0140-6736(03)13973-6

50. Hart B.J. et al. Interferon- β and mycophenolic acid are potent inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays. *J. Gen. Virol.* 2013/12/09. Society for General Microbiology, 2014. Vol. 95, № Pt 3. P. 571–577. DOI:10.1099/vir.0.061911-0

51. Ruan Q. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020. DOI:10.1007/s00134-020-05991-x

52. Lee N. et al. Neuraminidase inhibitors, superinfection and corticosteroids affect survival of influenza patients. *Eur. Respir. J.* 2015. Vol. 45, № 6. P. 1642 LP – 1652. DOI:10.1183/09031936.00169714

53. Arabi Y.M. et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med. American Thoracic Society – AJRCCM*, 2017. Vol. 197, № 6. P. 757–767. DOI:10.1164/rccm.201706-1172OC

54. WHO. DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 20 March 2020. 2020. URL: <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus-landscape-ncov.pdf?ua=1> (дата обращения: 06.04.2020).

55. Cohen J. Vaccine designers take first shots at COVID-19 // *Science* (80-). 2020. Vol. 368, № 6486. P. 14 LP – 16. DOI:10.1126/science.368.6486.14

56. «Вектор» сообщил о готовности испытать вакцину от COVID-19 на людях в мае. *РБК*. URL: <https://www.rbc.ru/rbcfreenews/5e8cd1e19a7947b4791432c6> (дата обращения: 17.04.2020).

REFERENCES

1. WHO Declares that Coronavirus Crisis is Now a Pandemic. URL: <https://www.snopes.com/ap/2020/03/11/who-declares-that-coronavirus-crisis-is-now-a-pandemic/> (accessed: 06.04.2020).

2. WHO. Situation Report-78 HIGHLIGHTS07.04.2020. URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200407-sitrep-78-covid-19.pdf?sfvrsn=bc43e1b_2 (accessed: 08.04.2020).

3. COVID-19 Science Report: Clinical Characteristics As of 17 April 2020. DOI: 10.25540/32s7-wc9p

4. Martinez M. A. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2020. P. AAC.00399–20. DOI: 10.1128/AAC.00399–20

5. Cao B. et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020. DOI: 10.1056/nejmoa2001282

6. CHEN Jun LIU Li, LIU Ping, XU Qingnian, XIA Lu, LING Yun, HUANG Dan, SONG Shuli, ZHANG Dandan, QIAN Zhiping, LI Tao, SHEN Yinzong, LU Hongzhou L. I.U.D. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *Journal of Zhejiang University (Medical Science)*. Vol. 49, № 1. P. 0

7. Chen Z. et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv.* 2020. P. 2020.03.22.20040758. DOI: 10.1101/2020.03.22.20040758

8. Huang M. et al. Treating COVID-19 with Chloroquine. *J. Mol. Cell Biol.* 2020. DOI: 10.1093/jmcb/mjaa014

9. Chen C. et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *medRxiv.* 2020. P. 2020.03.17.20037432. DOI: 10.1101/2020.03.17.20037432

10. Yan D. et al. Factors associated with prolonged viral shedding and impact of Lopinavir/Ritonavir treatment in patients with SARS-CoV-2 infection // *medRxiv.* 2020. P. 2020.03.22.20040832. DOI: 10.1101/2020.03.22.20040832.

11. Gautret P. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents. Elsevier*, 2020. P. 105949. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949

12. Molina J.M. et al. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. *Médecine Mal. Infect. Elsevier Masson*, 2020. DOI: 10.1016/J.MEDMAL.2020.03.006

13. Deng L. et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. *Journal of Infection. W. B. Saunders*, 2020. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.002

14. Xu X. et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab. *ChinaXiv Prepr.* 2020

15. CDC. Therapeutic Options for COVID-19 Patients | CDC. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html> (accessed: 06.04.2020).

16. Sheahan T.P. et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci. Transl. Med.* 2017. Vol. 9, № 396. P. eaal3653. DOI: 10.1126/scitranslmed.aal3653

17. Agostini M.L. et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *MBio.* 2018. Vol. 9, № 2. DOI: 10.1128/mBio.00221-18

18. Brown A.J. et al. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral Res. Elsevier*, 2019. Vol. 169. P. 104541. DOI: 10.1016/j.antiviral.2019.104541

19. de Wit E. et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2020. Vol. 117, № 12. P. 6771 LP – 6776. DOI: 10.1073/pnas.1922083117

20. Sheahan T.P. et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat. Commun.* 2020. Vol. 11, № 1. P. 222. DOI: 10.1038/s41467-019-13940-6

21. Mulangu S. et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society*, 2019. Vol. 381, № 24. P. 2293–2303. DOI: 10.1056/NEJMoa1910993

22. Wang M. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020. Vol. 30, № 3. P. 269–271. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0

23. De Meyer S. et al. Lack of Antiviral Activity of Darunavir against SARS-CoV-2. medRxiv. 2020. P. 2020.04.03.20052548. DOI: 10.1101/2020.04.03.20052548
24. Holshue M.L. et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society, 2020. Vol. 382, № 10. P. 929–936. DOI: 10.1056/NEJMoa2001191
25. Cohen J. Did an experimental drug help a U.S. coronavirus patient? Science (80-). American Association for the Advancement of Science (AAAS), 2020. DOI: 10.1126/science.abb7243
26. Liu C. et al. Research and Development on Therapeutic Agents and Vaccines for COVID-19 and Related Human Coronavirus Diseases. ACS Cent. Sci. American Chemical Society (ACS), 2020. DOI: 10.1021/acscentsci.0c00272
27. Chan J.F.-W. et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon- β 1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. J. Infect. Dis. 2015. Vol. 212, № 12. P. 1904–1913. DOI: 10.1093/infdis/jiv392
28. Chu C.M. et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: Initial virological and clinical findings. Thorax. 2004. Vol. 59, № 3. P. 252–256. DOI: 10.1136/thorax.2003.012658
29. National University of Singapore. COVID-19 Science Report: Therapeutics. NUS Saw Swee Hock Sch. Public Heal. 2020. DOI: 10.25540/qqrk-bpcs
30. Young B.E. et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. JAMA. 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.3204
31. Xu X.W. et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: Retrospective case series. BMJ. 2020. Vol. 368. DOI: 10.1136/bmj.m606
32. Wan S. et al. Clinical Features and Treatment of COVID-19 Patients in Northeast Chongqing. J. Med. Virol. 2020. DOI: 10.1002/jmv.25783
33. Park S.Y. et al. Post-exposure prophylaxis for Middle East respiratory syndrome in healthcare workers. J. Hosp. Infect. W. B. Saunders, 2019. Vol. 101, № 1. P. 42–46. DOI: 10.1016/j.jhin.2018.09.005
34. Sissoko D. et al. Experimental treatment with favipiravir for Ebola virus disease (the JIKI Trial): a historically controlled, single-arm proof-of-concept trial in Guinea. PLoS Med. Public Library of Science, 2016. Vol. 13, № 3
35. Lu C.-C., Chen M.-Y., Chang Y.-L. Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far. J. Chin. Med. Assoc. Netherlands, 2020. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000318
36. Cai Q. et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Engineering. Elsevier, 2020. DOI: 10.1016/j.eng.2020.03.007
37. State drugs registry. Umifenovir. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5e2e5b15-0bfb-4784-9f4f-35e1f0b91f06&t=
38. Ni L. et al. Combination of western medicine and Chinese traditional patent medicine in treating a family case of COVID-19 in Wuhan. Front. Med. 2020. DOI: 10.1007/s11684-020-0757-x
39. Wang Z. et al. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. Biosci. Trends. International Research and Cooperation Association for Bio & Socio-Sciences Advancement (IRCA-BSSA), 2020. Vol. 14, № 1. P. 64–68. DOI: 10.5582/bst.2020.01030
40. Wang D. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020. Vol. 323, № 11. P. 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
41. Momattin H. et al. Therapeutic Options for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) – possible lessons from a systematic review of SARS-CoV therapy. Int. J. Infect. Dis. Elsevier, 2013. Vol. 17, № 10. P. e792–e798. DOI: 10.1016/J.IJID.2013.07.002
42. Arabi Y.M. et al. Effect of Ribavirin and Interferon on the Outcome of Critically Ill Patients with MERS. C63. VIRAL RESPIRATORY INFECTIONS. American Thoracic Society, 2017. P. A6067–A6067. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1_MeetingAbstracts.A6067
43. Yao X. et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Main point: Hydroxychloroquine was found to be more potent than chloroquine at inhibiting SARS-CoV-2 in vit. Clin. Infect. Dis. 2020. Vol. 2. P. 1–25
44. Gao J., Tian Z., Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci. Trends. International Research and Cooperation Association for Bio & Socio-Sciences Advancement (IRCA-BSSA), 2020. Vol. 14, № 1. P. 72–73. DOI: 10.5582/bst.2020.01047
45. Official web-page of Russian Federal Medical-Biological Agency (FMBA). FMBA has presented a new drug for treatment of coronavirus. URL: http://fmbaros.ru/press-tsentr/novosti/detail/?ELEMENT_ID=38052 (accessed: 06.04.2020).
46. Falzarano D. et al. Treatment with interferon- α 2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques. Nat. Med. 2013. Vol. 19, № 10. P. 1313–1317. DOI: 10.1038/nm.3362
47. Wang Z. et al. Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. Clin. Infect. Dis. 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa272
48. An P. et al. CT manifestations of novel coronavirus pneumonia: a case report. Balkan Med. J. 2020
49. Cinatl J. et al. Treatment of SARS with human interferons. Lancet. Elsevier, 2003. Vol. 362, № 9380. P. 293–294. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13973-6
50. Hart B.J. et al. Interferon- β and mycophenolic acid are potent inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays. J. Gen. Virol. 2013/12/09. Society for General Microbiology, 2014. Vol. 95, № Pt 3. P. 571–577. DOI: 10.1099/vir.0.061911-0
51. Ruan Q. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med. 2020. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x
52. Lee N. et al. Neuraminidase inhibitors, superinfection and corticosteroids affect survival of influenza patients. Eur. Respir. J. 2015. Vol. 45, № 6. P. 1642 LP – 1652. DOI: 10.1183/09031936.00169714
53. Arabi Y.M. et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. Am. J. Respir. Crit. Care Med. American Thoracic Society – AJRCCM, 2017. Vol. 197, № 6. P. 757–767. DOI: 10.1164/rccm.201706-11720C
54. WHO. DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 20 March 2020. 2020. URL: <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus-landscape-ncov.pdf?ua=1> (accessed: 06.04.2020).
55. Cohen J. Vaccine designers take first shots at COVID-19. Science (80-). 2020. Vol. 368, № 6486. P. 14 LP – 16. DOI: 10.1126/science.368.6486.14
56. «Vector» has announced its' readiness to start new COVID-19 vaccine human trial in May. RBC. URL: <https://www.rbc.ru/rbcfreenews/5e8cd1e19a7947b4791432c6> (accessed: 17.04.2020).

Сведения об авторах:

Омельяновский Виталий Владимирович

генеральный директор Центра экспертизы и контроля качества медицинской помощи Минздрава России, руководитель Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Минфина России, заведующий кафедрой экономики, управления и оценки технологий здравоохранения Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России д-р мед. наук, профессор

Authors:

Omelyanovskiy Vitaly Vladimirovich

General director of the Center of Healthcare Quality Assessment and Control of Ministry of Health of the Russian Federation; Head of the Healthcare Financing Centre, Financial Research Institute of the Ministry of Finances of Russian Federation; Head of the Chair of Healthcare Economics, Management and Technology Assessment, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Doctor of Medical sciences, Professor

Антонов Артем Алексеевич

ведущий специалист отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении Центра экспертизы и контроля качества медицинской помощи Минздрава России

Безденежных Татьяна Павловна

ведущий специалист отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении Центра экспертизы и контроля качества медицинской помощи Минздрава России, младший научный сотрудник Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Минфина России

Хачатрян Георгий Рубенович

начальник отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении Центра экспертизы и контроля качества медицинской помощи Минздрава России, младший научный сотрудник Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Минфина России

Адрес для переписки:

Хохловский переулок, вл. 10, стр. 5, Москва 109028,
Российская Федерация
Тел.: +7 (495) 783-19-05 (доб. 225),
E-mail: antonov@rosmedex.ru

Antonov Artem Alekseevich

Lead specialist, Centre for Healthcare Assessment and Quality Control of the Ministry of Health of Russian Federation

Bezdenezhnykh Tatiana Pavlovna

Lead specialist of Methodological Support of Comprehensive HTA Department of the Centre for Healthcare Assessment and Quality Control of the Ministry of Health of Russian Federation; Junior researcher, Financial Research Institute of the Ministry of Finances of Russian Federation

Khachatryan Georgii Rubenovich

Head of Methodological Support of Comprehensive HTA Department of the Centre for Healthcare Assessment and Quality Control of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia; Junior researcher, Financial Research Institute of the Ministry of Finances of Russian Federation

Correspondence address:

Khokhlovsky lane 10 bldg 5, Moscow 109028,
Russian Federation
Tel.: +7 (495) 783-19-05 (extension 225),
E-mail: antonov@rosmedex.ru