

JAMA | Обзор

Фармакотерапия коронавирусной инфекции 2019 (COVID-19)

Обзор

James M. Sanders, PhD, PharmD; Marguerite L. Monogue, PharmD; Tomasz Z. Jodlowski, PharmD; James B. Cutrell, MD

ВАЖНОСТЬ

Пандемия коронавирусной инфекции 2019 (COVID-19), из-за нового вируса SARS-CoV-2 (Тяжелый острый респираторный синдром – Коронавирус - 2), представляет собой беспрецедентный вызов для обнаружения эффективных лекарств для профилактики и лечения. Учитывая быстрые темпы научных открытий и появления клинических данных от большого числа людей, быстро инфицированных SARS-CoV-2, клиницисты нуждаются в точных доказательствах эффективности разных способов лечения этой инфекции.

ЗАМЕЧАНИЯ В настоящее время не существует проверенных эффективных методов лечения этого вируса. Стремительно расширяющиеся знания о вирусологии SARS-CoV-2 обеспечивают значительное число потенциальных мишеней для лекарств. Наиболее перспективной терапией является ремдесивир. Ремдесивир *in vitro* обладает сильной противовирусной активностью против SARS-CoV-2, но не одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарств США (FDA) и в настоящее время изучается в рандомизированных исследованиях. Осельтамивир не продемонстрировал эффективность, кортикостероиды в настоящее время не рекомендуются. Текущие клинические данные не поддерживают прекращение приема ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или блокаторов рецептора ангиотензина у пациентов с COVID-19.

ВЫВОДЫ И АКТУАЛЬНОСТЬ Пандемия COVID-19 представляет собой величайший глобальный кризис общественного здравоохранения этого поколения, возможно со времени вспышки пандемического гриппа в 1918 году. Скорость и объем клинических испытаний, начатых для изучения потенциальных методов лечения COVID-19, подчеркивают необходимость и способность производить доказательства высокого качества даже в середине пандемии. На сегодняшний день не найдено эффективных методов лечения.

JAMA. doi:10.1001/jama.2020.6019

Опубликовано онлайн 13 апреля 2020

+ Мнение

+ Связанные статьи

Author Affiliations: Department of Pharmacy, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas (Sanders, Monogue); Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Department of Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas (Sanders, Monogue, Cutrell); Pharmacy Service, VA North Texas Health Care System, Dallas (Jodlowski).

Corresponding Author: James B. Cutrell, MD, Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Department of Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, 5323 Harry Hines Blvd, Dallas, TX 75390-9113 (james.cutrell@utsouthwestern.edu).

Section Editors: Edward Livingston, MD, Deputy Editor, and Mary McGrae McDermott, MD, Deputy Editor.

Глобальная пандемия новой коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19), вызываемой вирусом SARS-CoV-2 (Тяжелый острый респираторный синдром – Коронавирус - 2), началась в Ухани, Китай, в декабре 2019 года и с тех пор распространилась по всему миру.¹

По состоянию на 5 апреля 2020 года зарегистрировано более 1,2 миллиона случаев заболевания и 69 000 случаев смерти в более чем 200 странах. Этот новый *бетакоронавирус* похож на коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV); исходя из его генетической близости, он, вероятно, произошел от коронавирусов летучих мышей с распространением через неизвестного промежуточного хозяина – млекопитающего к человеку.¹ Вирусный геном SARS-CoV-2 был быстро секвенирован для проведения диагностического тестирования, эпидемиологического отслеживания и разработки стратегий профилактики и лечения. В настоящее время нет данных рандомизированных клинических исследований (РКИ), что какая-либо терапия улучшает результаты у пациентов с подозрением или подтвержденным COVID-19. Нет данных клинических исследований, поддерживающих какую-либо профилактическую терапию. Проводится более 300 активных клинических исследований. В этом описательном обзоре обобщены современные данные, касающиеся основных предложенных методов лечения, перенацеленных или экспериментальных, для COVID-19, а также краткий обзор текущего клинического опыта и руководств по лечению этого нового эпидемического коронавируса.

Методы

Обзор литературы был выполнен с использованием PubMed для выявления релевантных статей на английском языке, опубликованных до 25 марта 2020 года. Поискковые термины включали *коронавирус*, *тяжелый острый респираторный синдром*, *коронавирус 2 2019-nCoV*, *SARS-CoV-2*, *SARS-CoV*, *MERSCoV* и *COVID-19* в сочетании с *лечение* и *фармакология*. В результате поиска найдено 1315 статей. Из-за отсутствия РКИ авторы также включили отчеты о случаях, серии случаев и обзорные статьи. Авторы независимо оценили названия и абстракты для включения. Дополнительные релевантные статьи были выявлены при рассмотрении цитируемых ссылок. Активные клинические испытания были определены с использованием поискового термина *коронавирусная инфекция* на ClinicalTrials.gov и индекса исследований новой коронавирусной пневмонии в китайском реестре клинических испытаний.²

SARS-CoV-2: вирусология и лекарственные мишени

SARS-CoV-2, оболочечный одноцепочный РНК-вирус, прикрепляется к клеткам посредством вирусного spike (S) белка, который связывается с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2). После связывания с рецептором, вирусная частица использует

Схема Упрощенное представление жизненного цикла SARS-CoV-2 (Тяжелый острый респираторный синдром – Коронавирус – 2) и возможных мишеней для лекарств

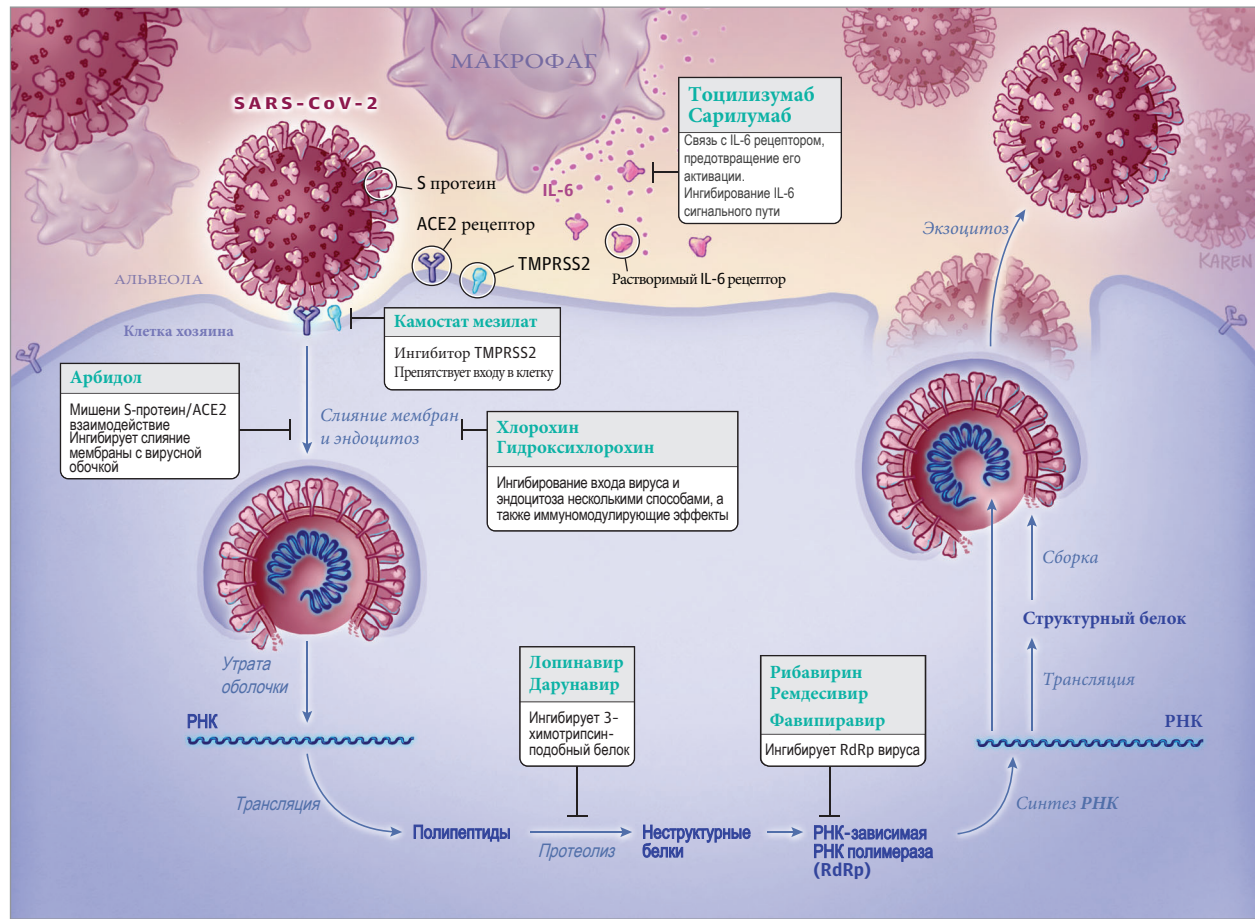


Схема представляет индуцированный вирусом ответ иммунной системы хозяина и вирусный процессинг в клетках-мишенях. Предлагаемые цели избранных перенацеленных и экспериментальных препаратов отмечены. ACE2, ангиотензинпревращающий фермент 2; S-протеин, спайковый белок; и TMPRSS2, трансмембранная сериновая протеаза типа 2.

рецепторы клетки-хозяина и эндосомы для проникновения в клетки. Трансмембранная сериновая протеаза 2 типа человека, TMPRSS2, облегчает проникновение в клетку через белок S.³ Оказавшись внутри клетки, синтезируются вирусные полипротеины, которые кодируют комплекс репликаза-транскриптаза. Затем вирус синтезирует РНК через свою РНК-зависимую РНК-полимеразу. Синтезируются структурные белки, что приводит к завершению сборки и высвобождения вирусных частиц.⁴⁻⁶ Эти этапы жизненного цикла вируса дают нам потенциальные мишени для лекарственной терапии (схема). Перспективные мишени для лекарств включают неструктурные белки (например, 3-химотрипсин-подобная протеаза, папаин-подобная протеаза, РНК-зависимая РНК-полимераза), которые гомологичны с другими новыми коронавирусами (nCoV). Дополнительные мишени для лекарств включают пути проникновения вируса и пути иммунной регуляции.^{7,8} В таблице 1 обобщены механизм действия и основные фармакологические параметры некоторых предлагаемых препаратов или дополнительных методов лечения COVID-19.

Текущие клинические исследования

Поисковые термины COVID или коронавирус или SARS-COV-2 на ClinicalTrials.gov выявили 351 активное исследование, причем 291 исследование относилось только к COVID-19 по состоянию на 2 апреля 2020 года. Из этих 291 исследования примерно 109 (включая еще не начавшие набор пациентов,

набирающие, активные, или завершённые) включали лекарственную терапию COVID-19 у взрослых пациентов. Из этих 109 исследований 82 являются интервенционными, с 29 плацебо-контролируемыми исследованиями. Согласно описанию, 11 исследований относятся к фазе 4, по 36 исследований являются исследованиями второй и третьей фазы, и 4 являются исследованиями первой фазы. 22 исследования не были классифицированы по фазе или это невозможно сделать.

Обзор некоторых перенацеливаемых лекарств

Молекулы, ранее использовавшиеся для лечения SARS и MERS, являются потенциальными кандидатами для лечения COVID-19. Различные молекулы с явной активностью *in vitro* против SARS-CoV и MERS-CoV использовались во время вспышек SARS и MERS, с различной эффективностью. Мета-анализы исследований лечения SARS и MERS не выявили явного преимущества какой-либо конкретной схемы лечения.^{37,38} Ниже приводится обзор активности *in vitro* и опубликованного клинического опыта некоторых из наиболее многообещающих препаратов для лечения COVID-19.

Хлорохин и гидроксихлорохин

Хлорохин и гидроксихлорохин имеют давнюю историю применения в профилактике и лечении малярии и лечении

Table 1. Summary of Pharmacology for Select Proposed COVID-19 Treatments

| Агент | Мишень | Доза у взрослых/способ приема | Противопоказания | Токсичность | Основные меклекарственные взаимодействия | Отдельные популяции |
|--|---|---|--|--|--|--|
| Перенацеленные агенты | | | | | | |
| Хлорохин фосфат (Aralen/генерики) ⁹⁻¹⁴ | Блокада проникновения вируса путем ингибирования гликозилирования рецепторов хезина, протеолизической обработки и эндосомазной ацидофикации. Дополнительные иммуномодулирующие эффекты через ингибирование продукции цитокинов, аутофагии и лизосомальной активности в клетках-хозяевах | 500 мг внутрь каждые 12-24 ч x 5-10 дней. Форма выпуска: таблетки на 250 мг (соли); Таблетки по 500 мг (соли); 500 мг таблетки хлорохинофосфата (соли) = 300 мг хлорохина основания. Корректировка дозы: почки: клиренс креатинина <10 мл / мин вводить 50% дозы. Печень: не рекомендуется коррекция дозы при печеночной недостаточности; использовать с осторожностью. Применение: желательнее избегать раздавливания. При необходимости можно измельчить и смешать с джемом, пастеризованным йогуртом или подобными продуктами. | Известная гиперчувствительность к хлорохину, 4-аминохинолину или любому компоненту препарата. Наличие поражения сетчатки или нарушения полей зрения любой этиологии если польза не превосходит риск | Часто: спазмы в животе, анорексия, диарея, тошнота, рвота. Серьезные: сердечно-сосудистые эффекты (включая пролонгацию QTc), гематологические эффекты (включая баланс польза/риск), тироплаксия, токсичность для сетчатки, нервно-психические расстройства и последствия для центральной нервной системы, идиосинкразия нежелательные реакции на лекарства | СУР2D6 и СУР3A4 субстрат | Может использоваться при беременности если польза превосходит риск |
| Тироксиклорохин сульфат (Plaquenil/генерики) ^{9-11,15-20} | Механизм общий с хлорохином | 400 мг перорально каждые 12 ч x 1 сут, затем 200 мг перорально каждые 12 ч x 4 дня; альтернативная дозировка: 400 мг внутрь ежедневно x 5 д или 200 мг внутрь 3 раза в день в течение 10 дней. Выпускается в виде таблеток по 200 мг тироксиклорохина сульфата (соли) = 155 мг основания тироксиклорохина. Корректировка дозы: не требуется; используйте с осторожностью. Применение: производите не рекомендуется измельчать таблетки; Однако некоторые источники предполагают, что таблетки могут быть измельчены и диспергированы с водой или смешаны в раствор для питья | Известная гиперчувствительность к гидрохлорохину, 4-аминохинолину или любому компоненту препарата | Нежелательные реакции схожи с хлорохином но реже встречаются | СУР2D6, СУР3A4, СУР3A5, и СУР2C8 субстрат | Может использоваться при беременности если польза превосходит риск |
| Lopinavir/ritonavir (Kaletra) ²¹⁻²⁶ | 3 химотрипсин-подобной протеазы ингибитор | 400 мг/100 мг внутрь каждые 12 ч до 14 дней. Форма выпуска: лопинавир/ритонавир, таблетки по 200 мг/50 мг; лопинавир/ритонавир, таблетки по 100/50 мг; лопинавир / ритонавир 400 мг / 100 мг на 5 мл жидкого раствора (можно вводить через трубки для кормления, совместимые с этанолом и пропиленгликолем, содержит 42% спирта). Корректировка дозы: не рекомендуется; Используйте с осторожностью при печеночной недостаточности. Применение: Пищевые ограничения: таблетки принимать вне зависимости от приема пищи; пероральный раствор принимать с едой. Не раздвигать таблетки; жидкий раствор не рекомендуется вливать через полимерные трубки | Повышенная чувствительность к лопинавиру / ритонавиру или любому из его компонентов, включая ритонавир. Совместное использование с лекарствами, зависящими от СУР4503A. Совместное введение с мощными индукторами СУР4503A | Часто: желудочно-кишечная непереносимость, тошнота, рвота, диарея. Серьезные: панкреатит, гепатотоксичность, нарушения сердечной проводимости | СУР3A4 ингибитор и субстрат; СУР2D6 субстрат; СУР1A2, СУР2B6, СУР2C8, СУР2C9, СУР2C19 индуктор. P-гп субстрат; UGT1A1 индуктор | Может использоваться при беременности, избегать раствора для перорального введения из-за содержащегося этанола |
| Umifenovir (Arbidol) ²⁷⁻²⁹ | S protein/ACE2, ингибитор слипания мембран | 200 мг каждые 8 часов в рот 7-14 дней. Форма выпуска (нет в США): таблетки по 50 мг и 100 мг, капсулы и гранулы. Коррекция дозы: Почки: коррекция дозы не требуется. Печень: нет конкретных рекомендаций, осторожность при нарушениях печени. Применение: недоступность 40% | Известная непереносимость | Аллергическая реакция, желудочно-кишечные расстройства, повышенные трансаминазы | Метаболизируется СУР3A4, мониторинг с сильными индукторами/ингибиторами | Противопоказан у детей < 2 лет (повышенная чувствительность) |
| Экспериментальные препараты | | | | | | |
| Remdesivir ³⁰⁻³² | Ингибитор РНК полимеразы | 200 мг x 1, 100 мг каждые 24 часа внутривенно. Форма выпуска: флакон 5 мг/мл (для разведения). Доза коррективы: почки: не рекомендуется при СКФ <30. В настоящее время не рекомендуется корректировать дозу при почечной/печеночной недостаточности, но при значительных токсических эффектах можно рассмотреть вопрос о введении поддерживающих доз. Введение: 30-минутная в/в инфузия | Критерии исключения на основе конкретных протоколов | Повышенные трансаминазы (обратимо), повреждение почек | Не со значимыми индукторами/ингибиторами СУР, мониторинг с сильными ингибиторами/индукторами | Безопасность при беременности не установлена, рекомендовано избегать |

(продолжение)

Таблица 1. Краткий обзор фармакологии некоторых препаратов предложенных для лечения COVID-19 (Продолжение)

| Агент | Мишень | Доза у взрослых/способ приема | Противопоказания | Токсичность | Основные межлекарственные взаимодействия | Отдельные популяции |
|--|---|--|--|---|--|--|
| Фавипиравир ^{3,3,34} | РНК полимеразы ингибитор | Дозы варьируются в зависимости от показаний. Ограниченные данные. Форма выпуска (нет в США): 200 мг таблетки. Коррекция дозы: Почки: коррекция дозы не рекомендуется, ограниченные данные. Печень: коррекция дозы при оценке по шкале Child-Pugh C, повышение экспозиции наблюдается при Child-Pugh от А до С. Применение: таблетка может быть измельчена или смешана с жидкостью, биодоступность > 95% | Критерии исключения на основе конкретных протоколов | Гиперурикемия, диарея, трансаминаз, снижение количества нейтрофилов | СУР2С8 и ингибитор альдегидоксидазы, метаболизируется альдегидоксидазой и ксантинооксидазой | Противопоказан во время беременности, метаболит обнаружен в грудном молоке |
| Adjunctive therapies | | | | | | |
| Тоцилизумаб (Actemra) ^{35,36} | IL-6 ингибитор снижение цитокинового шторма | 400 мг в/в или 8 мг/кг x 1-2 дозы. Вторая доза через 8-12 ч после первой дозы, если неадекватный ответ. Форма выпуска: внутривенная инфузия: 80 мг/4 мл (20 мг/мл); 200 мг/10 мл (20 мг/мл); 400 мг/20 мл (20 мг/мл) во флаконах с одной дозой для дальнейшего разведения для в/в инфузии. Коррекция дозы: Почки: коррекция дозы не рекомендуется при легкой или умеренной почечной недостаточности. Не изучался у пациентов с тяжелыми нарушениями. Печень: коррекция дозы не рекомендуется (не изучен); применять если польза превышает риск. Применение: вводить за 60 минут, не следует одновременно вводить с другими в/в препаратами через 1 систему | Повышенная чувствительность к тоцилизумабу или любым компонентам препарата. Осторожно у пациентов с нейтропенией (<500 клеток/мкл) или тромбоцитопенией (<50 000 /мкл) | Часто: инфекций верхних дыхательных путей (включая туберкулез), ринофарингит, головная боль, гипертония, повышение АСТ, инфузионные реакции. Важные: гематологические эффекты, инфекции, гепатотоксичность, перфорация ЖКТ, реакции гиперчувствительности | Данные <i>in vitro</i> позволяют предположить, что IL-6 снижает экспрессию мРНК для нескольких изоферментов СУР450, включая СУР1A2, СУР2B6, СУР2С9, СУР2С19, СУР2D6 и СУР3A4. Может снизить уровень субстратов | Безопасность при беременности не установлена, может вызывать нарушения у плода |

хронических воспалительных заболеваний, включая системную красную волчанку (SLE) и ревматоидный артрит (RA).⁷ Хлорохин и гидроксихлорохин блокируют проникновение вируса в клетки путем ингибирования гликозилирования рецепторов хозяина, протеолитической обработки и эндосомальной ацидофикации. Эти препараты также оказывают иммуномодулирующее действие за счет ослабления выработки цитокинов и ингибирования аутофагии и лизосомальной активности в клетках-хозяина.^{9,10} Хлорохин ингибирует SARS-CoV-2 *in vitro* в полумаксимальной эффективной концентрации (EC₅₀) в низком микромолярном диапазоне. Гидроксихлорохин обладает активностью *in vitro* с более низкой EC₅₀ для SARS-CoV-2 по сравнению с хлорохином после 24 часов роста (гидроксихлорохин: EC₅₀ = 6,14 мкм и хлорохин: EC₅₀ = 23,90 мкм).¹⁵

Доказательств высокого качества относительно эффективности лечения хлорохином/гидроксихлорохином SARS или MERS, не существует. На пресс-брифинге в Китае сообщалось, что хлорохин был успешно использован для лечения серии из более чем 100 случаев COVID-19, что привело к улучшению по данным визуализационных исследований, усилению вирусного клиренса и снижению прогрессирования заболевания.³⁹ Однако информация о дизайне клинического исследования и исходах до сих пор еще не представлена и не опубликована для независимой оценки, что препятствует подтверждению этих заявлений. Недавнее открытое нерандомизированное французское исследование на 36 пациентах (20 в группе гидроксихлорохина и 16 в контрольной группе) сообщило об улучшении вирусологического клиренса с гидроксихлорохином, 200 мг, внутрь каждые 8 часов, по сравнению с контрольными пациентами, получавшими стандартную поддерживающую терапию. Вирусологический клиренс на 6-й день, измеренный при помощи мазков из носоглотки, составил 70% (14/20) против 12,5% (2/16) для гидроксихлорохина и контрольной группы соответственно (P = 0,001). Авторы также сообщили, что добавление азитромицина к гидроксихлорохину у 6 пациентов приводило к численно более высокому вирусному клиренсу (6/6, 100%) по сравнению с монотерапией гидроксихлорохином (8/14, 57%).¹⁶

Несмотря на эти многообещающие результаты, это исследование имело несколько основных ограничений: небольшой размер выборки (только 20 в группе вмешательства и только 6 получали гидроксихлорохин и азитромицин); исключение из анализа 6 пациентов в группе гидроксихлорохина из-за раннего прекращения лечения в результате критического состояния или непереносимости лекарств; различной исходной вирусной нагрузки между группами монотерапии гидроксихлорохином и комбинированной терапии, никаких клинических исходов или данных по безопасности не сообщалось. Эти ограничения в сочетании с опасениями аддитивной кардиотоксичности при комбинированной терапии не поддерживают принятия этого режима без дополнительных исследований.

В другом проспективном исследовании в Китае рандомизировали 30 пациентов с гидроксихлорохином, 400 мг, ежедневно в течение 5 дней плюс стандартное лечение (поддерживающее лечение, интерферон и другие противовирусные препараты) или только стандартное лечение в соотношении 1: 1; не было никакой разницы в вирусологических исходах.

На 7-й день вирусологический клиренс был схожим: 86,7% vs. 93,3% клиренса для гидроксихлорохина + стандартная терапия и только стандартная терапия соответственно (P > 0,05).¹⁷ В настоящее время проводится несколько РКИ как хлорохина, так и гидроксихлорохина для лечения COVID-19. Запланированы или уже начат набор в исследования по профилактическому приему хлорохина у медицинских работников (NCT04303507) и гидроксихлорохина для постконтактной профилактики после контакта высокого риска (NCT04308668).⁴⁰

Доза хлорохина для лечения COVID-19 была 500 мг перорально один или два раза в день.^{11,12} Однако сейчас недостаточно данных относительно оптимальной дозы для обеспечения безопасности и эффективности хлорохина.

Рекомендации по дозированию гидроксихлорохина при СКВ обычно составляют 400 мг перорально один раз в день.¹⁸ Однако физиологически обоснованное моделирование фармакокинетики показало, что оптимальным режимом дозирования гидроксихлорохина при лечении COVID-19 была нагрузочная доза 400 мг два раза в день в течение 1 дня, а затем 200 мг два раза в день.¹⁵ Другие предлагают альтернативную схему с общей суточной дозой 600 мг, основанные на безопасности и клиническом опыте при болезни Уиппла.¹¹ Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить оптимальную дозу для лечения COVID-19.

Хлорохин и гидроксихлорохин относительно хорошо переносятся, что подтверждается обширным опытом лечения пациентов с СКВ и малярией. Тем не менее, оба препарата могут вызывать редкие и серьезные побочные реакции (<10%), включая удлинение QTc, гипогликемию, психоневрологические эффекты и ретинопатию.^{41,42} Исходная электрокардиография для оценки длительности QTc рекомендуется до и после начала приема этих препаратов из-за потенциальной возможности возникновения аритмий, особенно у пациентов в критическом состоянии, а также у пациентов, принимающих препараты, пролонгирующие интервал QT, такие как азитромицин и фторхинолоны.¹³ Не сообщалось о значительных побочных реакциях хлорохина в дозах и продолжительности приема, предложенных для COVID-19.³⁹ Применение хлорохина и гидроксихлорохина во время беременности обычно считается безопасным.^{13,18} Обзор 12 исследований, включающих 588 пациентов, получавших хлорохин или гидроксихлорохин во время беременности, не выявил явных признаков токсичности для детей со стороны глаз.⁴³

Лопинавир/ритонавир и другие антиретровирусные препараты

Лопинавир/ритонавир, пероральный комбинированный препарат, одобренный Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарств США (FDA) для лечения ВИЧ, продемонстрировал *in vitro* активность в отношении других новых коронавирусов путем ингибирования 3-химотрипсин-подобной протеазы.^{21,22} Не опубликованы данные *in vitro* для лопинавира/ритонавира в отношении SARS-CoV-2.⁴⁴ Систематический обзор исследований лопинавира/ритонавира для лечения SARS и MERS обнаружил ограниченные доступные для анализа исследования, причем большинство из них изучали SARS. В исследованиях при SARS препарат ассоциировался со снижением уровня смертности и частоты интубации, но их ретроспективный наблюдательный характер не позволяет сделать окончательные выводы. Сроки применения на ранней пиковой фазе вирусной репликации (первые 7-10 дней), по-видимому, важны, поскольку отсроченное начало терапии лопинавиром/ритонавиром не оказало влияния на клинические исходы.^{45,46} Ранние сообщения о применении лопинавира/ритонавира для лечения COVID-19 в основном представляют собой отдельные клинические случаи и небольшие ретроспективные нерандомизированные когортные исследования, что затрудняет определение прямого эффекта лечения лопинавиром/ритонавиром.^{45,46} Недавно Сао и коллеги²³ сообщили результаты открытого РКИ, сравнивающего эффективность лопинавира/ритонавира и стандартной терапии у 199 пациентов с COVID-19. Важно отметить, что среднее время от появления симптомов до рандомизации составляло 13 дней (межквартильный интервал [IQR], 11-16), без различий между группами. Первичная конечная точка время до клинического улучшения, определенная как улучшение на 2 балла по порядковой шкале из 7 категорий или выпиской из стационара, была одинакова в обеих группах (16 дней [IQR, 13-17] vs 16 дней [IQR, 15-17]). Отношение рисков [HR], 1,31 [95% ДИ, 0,95-1,85]; P = 0,09). Кроме того, не наблюдалось значительных различий в вирусном клиренсе или 28-дневной смертности (19,2% vs 25,0%; абсолютная разница - 5,8% [95% ДИ, от -17,3% до 5,7%]). Хотя отсроченное начало лечения может частично объяснить неэффективность лопинавира/ритонавира в лечении COVID-19, анализ подгрупп не обнаружил снижения времени до клинического улучшения у пациентов, получавших терапию в течение первых 12 дней (HR, 1,25 [95% ДИ, 0,77-2,05]).²³

Несмотря на то, что дополнительные РКИ лопинавира/ритонавира продолжаются, текущие данные указывают на ограниченную роль лопинавира/ритонавира в лечении COVID-19. Наиболее часто используемый и изучаемый режим дозирования лопинавира/ритонавира для лечения COVID-19 составляет 400 мг/100 мг два раза в день в течение 14 дней.^{12,23} С учетом значимых лекарственных взаимодействий и потенциальных нежелательных реакций (см. Таблицу 1), необходим тщательный анализ сопутствующей терапии и мониторинг, если этот препарат используется.

Нежелательные реакции лопинавира/ритонавира включают желудочно-кишечные расстройства, такие как тошнота и диарея (до 28%) и гепатотоксичность (2-10%).²⁴ У пациентов с COVID-19 эти нежелательные реакции могут усугубляться комбинированной терапией или вирусной инфекцией, потому что приблизительно у 20-30% пациентов отмечалось повышение трансаминаз при возникновении COVID-19.⁴⁷ Недавнее РКИ показало, что у приблизительно 50% пациентов с лопинавиром/ритонавиром отмечалась нежелательная реакция, а 14% пациентов прекратили терапию из-за нежелательных реакций со стороны ЖКТ.²³

Лекарственный трансаминалит вызывает особую обеспокоенность, поскольку он может усугубить повреждение печени при COVID-19. Важно отметить, что повышение уровня АЛТ является критерием исключения в нескольких клинических исследованиях COVID-19, что означает, что вызванная лопинавиром/ритонавиром гепатотоксичность может ограничивать возможность пациентов получать доступ к этим препаратам. Другие антиретровирусные препараты, в том числе ингибиторы протеазы и ингибиторы интегразы, были идентифицированы с помощью скрининга активности ферментов как обладающие активностью против SARS-CoV-2.⁴⁴ На клеточных моделях *in vitro* продемонстрирована активность дарунавира против SARS-CoV-2. Данные о применении этих препаратов у пациентов с COVID-19 отсутствуют, но в Китае проводится РКИ дарунавира/кобицистата.⁴⁰

Рибавирин

Рибавирин, аналог гуанина, ингибирует вирусную РНК-зависимую РНК-полимеразу. Его активность против других nCoV делает его кандидатом для лечения COVID-19. Однако его активность *in vitro* против SARS-CoV была ограничена и требовала высоких концентраций для ингибирования репликации вируса, что подразумевает высокие дозы (например, от 1,2г до 2,4г перорально каждые 8 часов) и комбинированной терапии. Пациенты получали препарат внутривенно или энтерально в предыдущих исследованиях.³⁷ Не существует доказательств по ингаляционному введению рибавирина для лечения nCoV, и данные с респираторно-синцитиальным вирусом предполагают, что ингаляционное введение не дает никакого преимущества по сравнению с энтеральным или внутривенным введением.⁴⁸

Систематический обзор клинического опыта применения рибавирина для лечения SARS выявил неубедительные результаты в 26 из 30 рассмотренных исследований, причем 4 исследования продемонстрировали возможный вред из-за побочных эффектов, включая гематологическую и гепатотоксичность.³⁷ При лечении MERS рибавирин, как правило, в сочетании с интерферонами, не продемонстрировал заметного влияния на клинические исходы или вирусный клиренс.^{38,49} Недостаток клинических данных с рибавирином для SARS-CoV-2 означает, что его терапевтическая роль должна быть экстраполирована из данных с другими nCoV. Рибавирин вызывает тяжелую дозозависимую гематологическую токсичность. Высокие дозы, использованные в исследованиях SARS, привели к гемолитической анемии более чем у 60% пациентов.³⁷ Подобные проблемы безопасности были замечены в самом большом наблюдательном исследовании при MERS: примерно 40% пациентов, принимавших рибавирин плюс интерферон, нуждались в переливании крови.⁴⁹ У 75% пациентов, принимавших рибавирин при SARS, отмечалось повышение уровня трансаминаз.³⁷ Рибавирин также является известным тератогеном и противопоказан при беременности.⁵⁰

Неубедительные данные об эффективности рибавирина для других nCoV и его существенная токсичность позволяют предположить, что он имеет ограниченную ценность для лечения COVID-19. При использовании, лучше применять комбинированную терапию, которая вероятно, дает лучший шанс для демонстрации клинической эффективности.

Другие противовирусные препараты

Осельтамивир, ингибитор нейраминидазы, одобренный для лечения гриппа, не имеет задокументированной активности *in vitro* против SARS-CoV-2. Вспышка COVID-19 в Китае первоначально произошла во время пика сезона гриппа, поэтому значительная часть пациентов получала эмпирическую терапию осельтамивиром до открытия SARS-CoV-2 в качестве причины COVID-19.⁵¹ Некоторые из текущих клинических испытаний включают прием осельтамивира в группе сравнения, но не в качестве возможного нового препарата для лечения.⁴⁰ Этот препарат не играет никакой роли в лечении COVID-19 после исключения гриппа.

Умифеновир (также известный как Арбидол) является более многообещающим противовирусным препаратом для перенацеливания, с уникальным механизмом действия, направленным на взаимодействие белка S/ACE2 и ингибирующим слияние клеточной и вирусной мембран.²⁷ В настоящее время этот препарат одобрен в России и Китае для лечения и профилактики гриппа и представляет все больший интерес для лечения COVID-19, основываясь на данных *in vitro*, предполагающих активность против SARS.²⁸ Для лечения COVID-19 изучается текущая доза при гриппе 200 мг перорально каждые 8 часов (NCT04260594). Ограниченный клинический опыт применения умифеновира при COVID-19 был описан в Китае. Нерандомизированное исследование 67 пациентов с COVID-19 показало, что лечение умифеновиром с медианой приема 9 дней ассоциировалось со снижением летальности (0% [0/36] против 16% [5/31]) и более быстрой выпиской из больницы, по сравнению с пациентами, которые не получали препарат.²⁹ Эти наблюдательные данные не могут установить эффективность умифеновира при COVID-19, но продолжающиеся РКИ в Китае дополнительно оценивают этот препарат.

Разные препараты

Интерферон- α и - β были изучены при других новых коронавирусах, причем интерферон- β продемонстрировал активность против MERS.^{37,38} В опубликованных исследованиях сообщалось о результатах терапии в сочетании с рибавирином и/или лопинавиром/ритонавиром. Подобно другим препаратам, отсроченное лечение может ограничить эффективность этих агентов. Учитывая противоречивые данные *in vitro* и у животных и отсутствие клинических исследований, использование интерферонов для лечения SARS-CoV-2 в настоящее время не может быть рекомендовано.⁵² В современных китайских рекомендациях интерфероны указаны в качестве альтернативы комбинированной терапии.¹² Традиционно используемые по неинфекционным показаниям другие иммуномодулирующие препараты, проявляют активность *in vitro* или имеют механизмы, предполагающие их применение для ингибирования SARS-CoV-2, включая, но не только барицитиним, иматиниб, дазатиниб и циклоспорин.⁵³⁻⁵⁷ Однако нет данных о применении на животных или у людей, позволяющих их рекомендовать для лечения COVID-19, и пока неизвестно, защищают ли они пациентов, получающих эти препараты по другим показаниям. Нитазоксанид, традиционный антигельминтный препарат, имеет широкую противовирусную активность и относительно благоприятный профиль безопасности. Нитазоксанид продемонстрировал противовирусную активность *in vitro* против MERS и SARS-CoV-2.^{58,59} Для доказательств противовирусной активности, иммуномодулирующих эффектов и профиля безопасности нитазоксанида требуется дальнейшее изучение в качестве варианта лечения SARS-CoV-2 в исследованиях.

Камостат мезилат, одобренный в Японии препарат для лечения панкреатита, предотвращает проникновение клеток nCoV *in vitro* путем ингибирования сериновой протеазы-хозяина, TMPRSS2.³ Этот новый механизм обеспечивает дополнительную лекарственную мишень для будущих исследований.

SARS-CoV-2 использует рецептор ACE2 для проникновения в клетку-хозяина.³ Это открытие стимулировало дискуссии о том, могут ли ингибиторы АПФ и/или блокаторы рецепторов ангиотензина потенциально лечить COVID-19 или, наоборот, ухудшать заболевание.⁶⁰ Эти препараты увеличивают число рецепторов ACE2, что теоретически может привести к худшим исходам, если проникновение вируса усиливается. Напротив, блокаторы рецепторов ангиотензина теоретически могут обеспечить клиническую пользу посредством блокады рецепторов ACE2. Существуют противоречивые данные *in vitro*, чтобы определить, оказывают ли эти препараты отрицательное или защитное действие у пациентов с COVID-19. В ожидании дальнейших исследований, клинические общества и практические рекомендации рекомендуют продолжать терапию для пациентов, уже принимающих 1 из этих препаратов.^{61,62}

Обзор отдельных экспериментальных препаратов

Ремдесивир

Ремдесивир, формально известный как GS-5734, представляет собой монофосфатное пролекарство, которое подвергается метаболизму до активного аналога С-аденозин нуклеозидтрифосфата. Этот агент был обнаружен в процессе скрининга противомикробных препаратов, обладающих активностью против РНК-вирусов, таких как Coronaviridae и Flaviviridae. Исследования и разработки этого препарата продемонстрировали многообещающие результаты в период вспышки вируса Эбола из-за его низкой EC₅₀ и селективности к полимеразе-хозяина против вируса Эбола.³⁰ В настоящее время ремдесивир является многообещающей потенциальной терапией для лечения COVID-19 из-за его широкого спектра действия, Мощная активность *in vitro* против нескольких nCoV, включая SARS-CoV-2 со значениями EC₅₀ и EC₉₀ 0,77 мкм и 1,76 мкм, соответственно.^{31,58} На мышинных моделях инфекции легких с MERS-CoV, ремдесивир предотвращал кровоизлияние в легкие и уменьшал вирусные титры в легких больше, чем другие сравниваемые молекулы.³²

Безопасность и фармакокинетика ремдесивира были оценены в клинических испытаниях фазы 1, с одно- и многократным дозированием.⁶³ Внутривенные инфузии в дозе от 3 до 225 мг переносились хорошо, без каких-либо признаков токсичности для печени или почек. Ремдесивир продемонстрировал линейную фармакокинетику в этом диапазоне доз и период внутриклеточного полувыведения более 35 часов. После многократного введения произошли обратимые повышения аспаргатаминотрансферазы и аланинтрансаминазы. Текущая исследуемая доза представляет собой однократную нагрузочную дозу 200 мг с последующей ежедневной инфузией 100 мг. В настоящее время не рекомендуется корректировать дозу в зависимости от функции печени или почек, но не рекомендуется начинать лечение у пациентов с предполагаемой скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин.

Первое клиническое применение ремдесивира было для лечения лихорадки Эбола⁶⁴; тем не менее, сообщалось об успешных случаях использования ремдесивира для COVID-19.^{65,66} Продолжаются клинические испытания для оценки безопасности и противовирусной активности ремдесивира у пациентов с легкой и средней или тяжелой COVID-19 (NCT04292899, NCT04292730, NCT04257656, NCT04252664, NCT04280705). Особое значение имеют Национальные институты здравоохранения, которые спонсируют адаптивное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, которое позволит пролить свет на эффективность ремдесивира по сравнению с поддерживающей терапией (NCT04280705).⁴⁰ Поскольку ожидаются результаты РКИ, включение этого агента для лечения COVID-19 может быть рассмотрено. Примечательно, что ремдесивир в настоящее время не одобрен FDA и может быть получен с помощью специальной программы сострадательного применения (только для детей младше 18 лет и беременных женщин), расширенного доступа или для участия в клинических исследованиях.

Фавипиравир

Фавипиравир, ранее известный как T-705, является пролекарством пуринового нуклеотида, фавипиравира рибофуранозил-5'-трифосфата. Активный агент ингибирует РНК-полимеразу, останавливая репликацию вируса. Большая часть доклинических данных о фавипиравире основана на его активности в отношении гриппа и вируса Эбола; тем не менее, он также продемонстрировал широкую активность против других РНК-вирусов.⁶⁷ *In vitro* EC₅₀ фавипиравира против SARS-CoV-2 составило 61,88 мкм/л в клеточной линии Vero E6.⁵⁸

Различные режимы дозирования были предложены в зависимости от типа инфекции. Изменения дозы, вероятно, связаны с более низкими значениями EC₅₀ фавипиравира, описанными для гриппа, по сравнению с лихорадкой Эбола и SARS-CoV-2.^{68,69} Для лечения COVID-19⁶⁹ следует рассматривать высокие дозы. Рекомендуется нагрузочная доза (от 2400 до 3000 мг каждые 12 часов × 2 дозы) с последующей поддерживающей дозой (от 1200 мг до 1800 мг каждые 12 часов). Период полувыведения составляет приблизительно 5 часов.⁷⁰ Препарат имеет умеренный профиль побочных эффектов и в целом хорошо переносится, хотя сведения о профиле побочных эффектов для схем с более высокими дозами ограничены.^{44,69,71,72} Фавипиравир в настоящее время доступен в Японии для лечения гриппа, но не доступен в Соединенных Штатах для применения в клинике.

Имеется ограниченный клинический опыт, подтверждающий использование фавипиравира для лечения COVID-19. В проспективном рандомизированном многоцентровом исследовании фавипиравир (n = 120) сравнивали с арбидолом (n = 120) для лечения средние и тяжелых пациентов с COVID-19. Различия в клиническом выздоровлении на 7 день наблюдались у пациентов средней тяжести (71,4% фавипиравира и 55,9% арбидола, P = 0,019). Никаких существенных различий не наблюдалось в группе тяжелого течения или тяжелого и среднетяжелого (комбинированной).⁷³ Эти данные поддерживают дальнейшее исследование в РКИ эффективности фавипиравира для лечения COVID-19.

Этот обзор предлагаемых препаратов выборочный. В недавнем обзоре, проведенном отделом Американского химического общества, проанализированы научные данные, касающиеся терапевтических агентов и вакцин при коронавирусах человека с 2003 года, с использованием как опубликованной литературы, так и патентов по всему миру.⁷⁴ В ходе этого анализа было обнаружено более 130 патентов и более 3000 малых молекул кандидатов потенциально активных против коронавирусов человека. Тот же анализ выявил более 500 патентов на биологические агенты с активностью против коронавирусов, включая терапевтические антитела, цитокины, РНК-терапию и вакцины. Опубликованный препринт анализа карт взаимодействия белков SARS-CoV-2-человек выявил 332 высоконадежных белок-белковых взаимодействия, в результате которых было выявлено 66 потенциальных белков человека или факторов-хозяина, подходящих для воздействия либо уже одобренных FDA, либо исследуемых препаратов.⁷⁵ Это большое количество потенциальных агентов может дать больше кандидатов для появления новых лекарств в этой гонке поиска эффективного лечения или профилактики COVID-19.

Вспомогательная терапия

В настоящее время в отсутствие доказанной терапии SARS-CoV-2 краеугольным камнем лечения пациентов с COVID-19 остается поддерживающая терапия, начиная от симптоматического амбулаторного лечения и заканчивая интенсивной терапией с полной поддержкой. Тем не менее, 3 дополнительных метода лечения, которые заслуживают особого упоминания, включают кортикостероиды, антицитокины или иммуномодулирующие средства и терапия иммуноглобулинами.

Кортикостероиды

Основанием для использования кортикостероидов является необходимость снижения воспалительных реакций в легких, которые могут приводить к острому повреждению легких и острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС). Однако польза от кортикостероидов может быть перекрыта неблагоприятными последствиями, включая замедление вирусного клиренса и повышенный риск вторичной инфекции. Хотя прямые доказательства результатов применения кортикостероидов при COVID-19 ограничены, обзоры результатов при других вирусных пневмониях поучительны.⁷⁶ Observационные исследования у пациентов с SARS и MERS не выявили улучшение выживаемости, но продемонстрировали что кортикостероиды ассоциировались с замедлением вирусного клиренса дыхательных путей и крови, а также с высоким уровнем осложнений, включая гипергликемию, психоз и аваскулярный некроз.^{37,77} Кроме того, мета-анализ 2019 года 10 наблюдательных исследований на 6548 пациентах с гриппозной пневмонией показал, что кортикостероиды были связаны с повышенным риском смертности (относительный риск risk ratio [RR], 1,75 [ДИ 95%, 1.3-2.4]; P <0,001) и двукратным увеличением риска вторичных инфекций (RR 1,98 [ДИ 95%, 1.0-3.8]; P = 0,04).⁷⁸

Хотя эффективность кортикостероидов при ОРДС и септическом шоке в целом остается дискуссионной, Russell и его коллеги⁷⁶ утверждают, что польза от кортикостероидов более вероятна при бактериальной, а не вирусных инфекции. Недавнее ретроспективное исследование 201 пациента с COVID-19 в Китае показало, что у пациентов с ОРДС, лечение метилпреднизолоном было связано со сниженным риском смерти (23/50 [46%] со стероидами vs 21/34 [62%] без стероидов; HR 0.38 [95% ДИ 0.20–0.72]).⁴⁷ Однако авторы отметили, что в этом наблюдательном исследовании могут существовать систематическая ошибка и остаточное смешение (резидуальный конфаундинг) между теми, кто получал или не принимал стероиды. Таким образом, потенциальный вред и отсутствие доказанной пользы для кортикостероидов предостерегает от их обычного использования у пациентов с COVID-19 вне рамок РКИ, если нет сопутствующих показаний, таких как обострение хронической обструктивной болезни легких или рефрактерный шок.

Антицитокиновые или иммуномодулирующие агенты

Моноклональные антитела, направленные против ключевых воспалительных цитокинов или других аспектов врожденного иммунного ответа, представляют собой еще один потенциальный класс дополнительной терапии для COVID-19. Основанием для их использования является то, что патофизиология значительного повреждения легких и других органов в основном вызвана усиленным иммунным ответом и выделением цитокинов, или «цитокиновой бурей».⁷⁹ IL-6, по-видимому, является ключевой движущей силой этого нарушения регуляции воспаления, судя по ранней серии клинических случаев в Китае.⁸⁰ Таким образом, моноклональные антитела против IL-6 теоретически могут ослабить этот процесс и улучшить клинические результаты. Тоцилизумаб, моноклональное антитело против рецептора IL-6, одобрен FDA для лечения РА и синдрома высвобождения цитокинов, индуцированного CAR T-клеточной терапией. Учитывая этот опыт, тоцилизумаб использовался в небольшой серии тяжелых случаев COVID-19 с ранними сообщениями об успехе. Сообщение о 21 пациенте с COVID-19 показало, что прием тоцилизумаба, 400 мг, был связан с клиническим улучшением в 91% случаев, в виде улучшения дыхания, быстрой нормализацией температуры и успешной выпиской, причем большинство пациентов получили только 1 дозу.³⁵ Отсутствие группы сравнения ограничивает интерпретацию специфического эффекта препарата и требует осторожности, пока не будут получены более точные данные. В Китае проводится несколько РКИ тоцилизумаба, одного или в комбинации, у пациентов с COVID-19 с тяжелой пневмонией (NCT04310228, ChiCTR200002976), и он включен в действующие в Китае национальные руководства по лечению.¹²

Table 2. Summary of Treatment and Clinical Outcomes From Early COVID-19 Clinical Series

| Source | Huang et al, 2020 ⁹¹ | Chen et al, 2020 ⁹² | Wang et al, 2020 ⁵¹ | Yang et al, 2020 ⁹³ | Young et al, 2020 ⁹⁴ | Kujawski et al, 2020 ⁶⁶ | Guan et al, 2020 ⁹⁵ |
|------------------------------------|--|--|--|---|--|--|--|
| Study setting and region | Wuhan Jinyintan Hospital, China (12/16/19-1/2/20) | Wuhan Jinyintan Hospital, China (1/1/20-1/20/20) | Zhongnan Hospital, Wuhan, China (1/1/20-1/28/20) | Wuhan Jinyintan Hospital, China (12/24/19-1/26/20) | 4 Singapore hospitals (1/23/20-2/3/20) | US-confirmed cases (1/20/20-2/5/20) | National Chinese cases (12/19/19-1/29/20) |
| No. of patients | 41 Hospitalized | 99 Hospitalized | 138 Hospitalized | 52 (All ICU) | 18 Hospitalized | 12 (Only 7 hospitalized) | 1096 Hospitalized |
| Age, median (IQR), y | 49 (41-58) | Mean (SD), 55.5 (13.1) | 56 (42-68) | Mean (SD), 59.7 (13.3) | 47 (31-73) | 53 (21-68) | 47 (35-58) |
| Sex, No. (%) | | | | | | | |
| Male | 30 (73) | 67 (68) | 75 (54) | 35 (67) | 9 (50) | 8 (67) | 637 (58) |
| Female | 11 (27) | 32 (32) | 63 (46) | 17 (33) | 9 (50) | 4 (33) | 459 (42) |
| ICU status/ complications, No. (%) | ICU: 13 (32); ARDS: 12 (29); MI: 5 (12); AKI: 3 (7); shock: 3 (7); secondary infection: 4 (10) | ICU: 23 (23); ARDS: 17 (17); AKI: 3 (3); shock: 4 (4); VAP: 1 (1) | ICU: 36 (26); ARDS: 27 (20); MI: 10 (7.2); arrhythmia: 23 (17); AKI: 5 (3.6); shock: 12 (8.7) | ICU: 52 (100); ARDS: 35 (67); MI: 12 (23); AKI: 15 (29); bacterial infection: 8 (15) | ICU: 2 (11); ARDS: 0 (0); secondary bacterial infection: 0 (0) | ICU: 1 (8); culture-positive secondary bacterial infection: 0 (0) | ICU: 55 (5); ARDS: 37 (3.4); AKI: 6 (0.5); shock: 12 (1.1) |
| Treatments, No. (%) | | | | | | | |
| Supportive care | NIV/HFNC: 10 (24); MV: 2 (5); ECMO: 2 (5); KRT: 3 (7) | NIV: 13 (13); MV: 4 (4); ECMO: 3 (3); KRT: 9 (9) | NIV: 15 (10.9); MV: 17 (12); ECMO: 4 (2.9); KRT: 2 (1.5) | NIV: 29 (56); MV: 22 (42); ECMO: 6 (12); KRT: 9 (17) | Supplemental oxygen: 6 (33); MV: 1(6) | Supplemental oxygen: 4 (33) | Oxygen: 454 (41); NIV: 56 (5); MV: 25 (2); ECMO: 5 (0.5); KRT: 9 (0.8) |
| Specific agents | Antivirals (oseltamivir): 38 (99); antibacterials: 41 (100); corticosteroids: 9 (22) | Antivirals (oseltamivir, ganciclovir, or lopinavir/ritonavir): 75 (76); antibacterials: 70 (71); antifungals: 15 (15); corticosteroids: 19 (19); IVIG: 27 (27) | Antivirals (oseltamivir): 124 (90); antibacterials: moxifloxacin: 89 (64), ceftriaxone: 34 (23), azithromycin: 25 (18); corticosteroids: 62 (45) | Antivirals: 23 (44); antibacterials: 49 (94); corticosteroids: 30 (58); IVIG: 28 (54) | Antivirals (lopinavir/ritonavir): 5 (42); other antivirals or antibacterials: NR | Antivirals (remdesivir): 3 (25); antibacterials: 5 (42); corticosteroids: 2 (17) | Antivirals (oseltamivir): 393 (36); antibacterials: 637 (58); antifungals: 31 (2.8); corticosteroids: 204 (19); IVIG: 144 (13) |
| Discharged alive, No. (%) | 28 (68) | 31 (31) | 47 (34) | NR | 8 (75) | 100 (100) | 55 (5) |
| Deaths, No. (%) | 6 (15) | 11 (11) | 6 (4.3) | 32 (62) | 0 | 0 | 15 (1.4) |

Abbreviations: AKI, acute kidney injury; ARDS, acute respiratory distress syndrome; COVID-19, coronavirus disease 2019; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; HFNC, high-flow nasal cannula; ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range; IVIG, intravenous immunoglobulins;

MI, myocardial infarction; MV, invasive mechanical ventilation; KRT, kidney replacement therapy; NIV, noninvasive ventilation; NR, not reported; VAP, ventilator-associated pneumonia.

Сарилумаб, другой антагонист рецептора IL-6, одобренный для лечения РА, изучается в многоцентровом двойном слепом исследовании фазы 2/3 для госпитализированных пациентов с тяжелой формой COVID-19 (NCT04315298).⁸¹ Другие моноклональные антитела или иммуномодулирующие агенты изучаются в клинических исследованиях в Китае или применяются в США в рамках программы расширенного доступа и включают бевацизумаб (препарат против сосудистого эндотелиального фактора роста; NCT04275414), финголимонд (иммуномодулятор, одобренный для рассеянного склероза; NCT04280588) и экулизумаб (антитело ингибирующее терминальную часть комплемента; NCT04288713).⁴⁰

Иммуноглобулиновая терапия

Другой потенциальной дополнительной терапией для COVID-19 является использование плазмы выздоровевших людей или применение гипериммунных иммуноглобулинов.⁸² Обоснование этого лечения состоит в том, что антитела от выздоровевших пациентов могут помочь бороться как с циркулирующим вирусом, так и для вирусного клиренса инфицированных клеток. В качестве спасательной терапии при SARS и MERS сообщалось об отдельных случаях применения плазмы реконвалесценто^{83,84} Проспективное обсервационное исследование 2009 года 93 пациентов с гриппом А H1N1 в критическом состоянии, 20 из которых получали реконвалесцентную плазму, показало, что получение реконвалесцентной плазмы было связано со

снижением смертности (odds ratio отношение шансов 0.25 [95% ДИ, 0.14–0.45]; I₂ = 0%) с относительно небольшим вредом, хотя качество исследования в целом было низким, с риском систематической ошибки.⁸⁶ Теоретически, преимущества этой терапии будут накапливаться в первую очередь в течение первых 7-10 дней после заражения, когда вирусная нагрузка достигает своего пика и первичный иммунный ответ еще не развился.

Хотя в существующих коммерческих препаратах иммуноглобулина, по-видимому, отсутствуют защитные антитела к SARS-CoV-2, этот метод требует дальнейших испытаний на безопасность и эффективность, поскольку пул пациентов, которые выздоровели от COVID-19, увеличивается во всем мире. Действительно, недавно была опубликована первая неконтролируемая серия клинических случаев 5 критически больных пациентов с COVID-19, получавших лечение реконвалесцентной плазмой в Китае.⁸⁷ Кроме того, также опубликовано описание 3 пациентов с COVID-19 в Ухане, Китай, получавших внутривенный иммуноглобулин в дозе от 0.3 до 0.5 г/кг/сут в течение 5 дней.⁸⁸ 24 марта 2020 г. FDA выпустило руководство для экстренного запроса на регистрацию нового экспериментального лекарственного средства и скрининга доноров для поиска выздоровевших от COVID-19.⁸⁹ Также ранние препринты сообщают о доклинической разработке человеческого моноклонального антитела против общего эпитопа SARS-COV-2 (и SARS-CoV) для блокирования вируса.⁹⁰

Вставка 1. Руководства по лечению и другие полезные ресурсы**International and Select National or Institutional Clinical Management Guidance**

World Health Organization Clinical Management Guidance (interim guidance, updated March 13, 2020)
[https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)

US Centers for Disease Control and Prevention COVID-19 clinical care (interim guidance, updated March 7, 2020)
<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>

Chinese National Health Commission novel coronavirus pneumonia diagnosis and treatment plan (provisional 7th edition, updated March 3, 2020)

Chinese original: <http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/5486705/files/ae61004f930d47598711a0d4cbf874a9.pdf>

English translation: <https://www.chinalawtranslate.com/wp-content/uploads/2020/03/Who-translation.pdf>

Italian Society of Infectious and Tropical Diseases handbook for care of people with COVID-19 (edition 2.0, updated March 13, 2020)

Italian original: <http://www.simit.org/IT/simit/sezioni-regionali.xhtml/sezione/112-lombardia/comunicazioni/1>

English translation: https://drive.google.com/file/d/1eXE6spkYp6_k2XCyTf_6kgT6tFbnQjg/view

University of Washington

<https://covid-19.uwmedicine.org/Pages/default.aspx>

JAMA Network COVID-19 site

<https://jamanetwork.com/journals/jama/pages/coronavirus-alert>

Clinical Trials Registries/Resources

Clinical trials (US)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/search>

Clinical trials (China)

<http://www.chictr.org.cn/searchprojen.aspx>

National Institutes of Health COVID-19 page

<https://www.nih.gov/health-information/coronavirus>

Drug-Drug Interaction Websites

University of Liverpool

<https://www.covid19-druginteractions.org/>

Micromedex (version 2.0)

<https://www.micromedexsolutions.com/>

Clinical Pharmacology

<https://www.clinicalpharmacology.com>

Facts and Comparisons 4.0/Lexicomp

<https://fco.factsandcomparisons.com>

<https://online.lexi.com>

Epocrates

<https://epocrates.com>

Medscape drug reference

<https://reference.medscape.com>

Guidance for Special Populations

Solid organ transplantation

<https://www.myast.org/covid-19-information#>

Surviving Sepsis Campaign: guideline on the management of critically ill adults with COVID-19

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763879>

Care of patients with cancer during COVID-19 pandemic

https://jncn.org/fileasset/jncn1804-Ueda_20118_preprint.pdf

Pregnancy

<https://www.acog.org/topics/covid-19>

Persons with HIV

<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/8/covid-19-and-persons-with-hiv--interim-guidance-/0>

Наиболее эффективной долгосрочной стратегией предотвращения будущих вспышек этого вируса будет разработка вакцины, обеспечивающей защитный иммунитет. Тем не менее, потребуется не менее 12-18 месяцев до широкого внедрения вакцины. Всесторонний обзор исследований вакцин для SARS-CoV-2 выходит за рамки этого обзора.

Текущий опыт клинического лечения и рекомендации

Опубликованный опыт клинического лечения, за исключением нескольких упомянутых клинических испытаний, в основном состоит из описательных отчетов и серий случаев из Китая и других стран, затронутых в начале этой пандемии. Следовательно, результаты, включая показатели летальности, следует интерпретировать с осторожностью, учитывая влияние вмешивающихся факторов и систематической ошибки отбора, а также меняющихся демографических, тестовых и лечебных подходов. В **таблице 2** приведены данные о клинической тяжести, осложнениях, методах лечения и клинических исходах ранних зарегистрированных серий случаев COVID-19.

Нынешнее руководство Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) для клинической помощи пациентам с COVID-19 (по состоянию на 7 марта 2020 г.) говорит что специфического лечения COVID-19 нет, и подчеркивает, что лечение должно включать «быстрое внедрение рекомендуемых мер профилактики инфекции, контроль и терапии осложнений».⁹⁶ В рекомендациях CDC конкретно упоминается, что следует избегать применения кортикостероидов, если только они не показаны для других сопутствующих заболеваний.
jama.com

Экспериментальная терапия, в частности ремдесивир, упоминается в качестве варианта либо при сострадательном применении, либо в ходе продолжающихся клинических исследований.

Аналогичным образом, в действующем документе руководства по клиническому ведению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (по состоянию на 13 марта 2020 г.) говорится, что «в настоящее время нет доказательств того, чтобы рекомендовать какое-либо конкретное лечение COVID-19 для пациентов с подтвержденным диагнозом».⁹⁷ Руководство подчеркивает роль поддерживающей терапии, основанной на тяжести заболевания, начиная от симптоматического лечения легкого заболевания и заканчивая научно обоснованным лечением с использованием ИВЛ при ОРДС и ранним выявлением и лечением бактериальных инфекций и сепсиса у пациентов в критическом состоянии. Они рекомендуют «не давать системных кортикостероидов для лечения вирусной пневмонии вне клинических исследований» и заявляют, что «исследуемые препараты против COVID-19 следует использовать только в утвержденных, рандомизированных, контролируемых исследованиях». В связи с этим ВОЗ недавно объявила о планах запустить глобальный «мега-трайл» под названием SOLIDARITY с прагматичным дизайном, который позволит рандомизировать подтвержденные случаи либо в стандартное лечение, либо в 1 из 4 групп активного лечения (ремдесивир, хлорохин или гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир, или лопинавир/ритонавир плюс интерферон-β) в зависимости от доступности лекарств.⁹⁸

Вкладка 2. Лечение COVID-19: часто задаваемые вопросы**1. Было ли четко показано, что какая-либо терапия улучшает результаты у пациента с COVID-19?**

В настоящее время отсутствуют какие-либо методы лечения, которые бы ясно показали, что они улучшают результаты у пациентов с COVID-19. Ряд препаратов продемонстрировал активность *in vitro* против вируса SARS-CoV-2 или потенциальные клинические преимущества в observationalных или небольших нерандомизированных исследованиях. В настоящее время проводятся адекватные рандомизированные клинические испытания, которые необходимы для определения эффективности этих предлагаемых методов лечения.

2. Следует ли назначать гидроксихлорохин и/или азитромицин пациентам с тяжелыми симптомами от COVID-19?

О клинических преимуществах комбинации гидроксихлорохина и азитромицина для пациентов с COVID-19 сообщают средства массовой информации, это нерандомизированные исследования с небольшим числом участников (<100 пациентов). Документированная польза от гидроксихлорохина с азитромицином или без него очень ограничена, особенно у тяжелых больных. Хотя эти лекарства, индивидуально или в комбинации, могут оказаться эффективными, эти преимущества должны быть установлены в рандомизированных клинических испытаниях до начала широкого применения этих методов лечения.

3. Следует ли мне прекратить терапию БРА/ингибиторов АПФ у пациентов старшего возраста и пациентов с высоким риском тяжелого течения COVID-19?

Крупные клиники и общества, в том числе CDC, Американская ассоциация кардиологов, Американское общество по сердечной недостаточности и Американский колледж кардиологов, рекомендуют продолжение приема ингибиторов АПФ или препаратов БРА для всех пациентов, уже получающих эти препараты. В настоящее время нет никаких клинических доказательств, устанавливающих связь между использованием этих лекарств с повышенным риском возникновения COVID-19 или большей тяжести заболевания.

4. Какова роль иммуномодулирующих препаратов, таких как антагонисты рецептора II-6 или кортикостероиды, в лечении пациентов с COVID-19?

Учитывая важную роль, которую иммунный ответ играет в осложнениях COVID-19, активные клинические исследования изучают иммуномодулирующие препараты (такие как антагонисты рецептора II-6) при этом заболевании. У пациентов с «цитокиновым штормом», характеризующимся заметным повышением маркеров воспаления, можно рассматривать применение антагонистов рецептора II-6, предпочтительно в контексте клинического исследования, хотя эти препараты могут увеличивать риск вторичных инфекций. Роль кортикостероидов остается противоречивой, и современное руководство ВОЗ не рекомендует их использование, если не существует другого сопутствующего заболевания, такого как обострение хронической обструктивной болезни легких или рефрактерный шок. Однако их полезность у пациентов с тяжелой формой COVID-19 с острым респираторным дистресс-синдромом должна быть дополнительно исследована в клинических исследованиях.

5. Какие лекарства были перенацелены для лечения COVID-19?

Множество молекул демонстрируют активность *in vitro* против новых коронавирусов, включая SARS-CoV-2. Скрининг базы данных малых молекул выявил тысячи потенциальных агентов. Из них несколько перенацеленных препаратов, используемых для лечения других заболеваний (например, ВИЧ и аутоиммунных заболеваний), были предложены в качестве возможных вариантов лечения COVID-19. Лопинавир / ритонавир и хлорохин или гидроксихлорохин являются лекарствами с наибольшим количеством клинических данных, положительных или отрицательных, при лечении COVID-19. На сегодняшний день доступные клинические исследования не продемонстрировали, что какой-либо из этих препаратов явно эффективен.

6. Доступны ли экспериментальные препараты для лечения COVID-19?

Ремдесивир доступен для пациентов, инфицированных COVID-19, через включение в клиническое исследование или через экстренный доступ. В Соединенных Штатах проводятся 3 клинических испытания, дифференцированных по тяжести заболевания (например, умеренная и тяжелая инфекция) и дизайну исследования (например, плацебо-контролируемое). Экстренный доступ доступен через расширенную программу доступа. Клиники, не имеющие доступа к клиническим исследованиям, могут получить препарат таким способом. Кроме того, таким способом можно получить индивидуальное сострадательное применение для беременных женщин и детей младше 18 лет с подтвержденным COVID-19 и тяжелыми проявлениями заболевания. Фавипиравир в настоящее время недоступен в Соединенных Штатах.

7. Как я могу решить, нуждается ли пациент с COVID-19 в специфическом лечении или он должен получать только поддерживающее лечение?

Приоритет должен состоять в том, чтобы включить пациента в клиническое исследование, если он соответствует критериям включения. Если это невозможно, стабильных амбулаторных пациентов или пациентов без потребности в кислородную поддержку или без пневмонии, как правило, можно вести только с помощью поддерживающей терапии. Пациенты, у которых есть признаки гипоксии или пневмонии, особенно те, у кого есть факторы риска прогрессирования заболевания, такие как возраст старше 65 лет, сопутствующие заболевания сердца или легких и иммуносупрессия, могут быть рассмотрены для специфической терапии COVID-19 после обсуждения баланса риска/пользы с пациентом, в соответствии с местными рекомендациями по лечению.

8. Каковы ограничения для использования перенацеленных препаратов для лечения COVID-19?

Использование перенацеленных лекарств основывается на предположении, что польза (*in vitro*/ клинические данные) перевешивает связанные с этим риски (побочные реакции на лекарства). Одним из ограничений использования является склонность этих препаратов вызывать острую токсичность. Эта острая токсичность может перевесить неопределенную пользу конкретного противовирусного средства. Повышенная токсичность при комбинированной терапии, такая как кардио или печеночная токсичность, создает потенциальный дополнительный риск и потребность в тщательном анализе риск/польза. В целом, недостаток доказательств, демонстрирующих явную пользу, не может оправдать риск применения таких препаратов. Наибольшая обеспокоенность должна быть для пациентов с высоким риском токсичности и в ситуациях, когда побочное действие может помешать включить пациента в клиническое исследование.

АПФ обозначает ангиотензинпревращающий фермент; БРА, блокатор ангиотензиновых рецепторов; COVID-19, коронавирусная инфекция 2019; и SARS-CoV-2, тяжелый острый респираторный синдром, коронавирус 2.

Во вставке 1 приведены ссылки на основные американские и международные руководящие документы по клиническому лечению и другие полезные ресурсы по межлекарственному взаимодействию и рекомендации для отдельных популяций больных. **Во вставке 2** приведены ответы на часто задаваемые вопросы врачей о клиническом ведении пациентов с COVID-19.

Этот обзор имеет несколько ограничений. Во-первых, огромный объем и быстрый темп публикации литературы по лечению COVID-19 означает, что результаты исследований и рекомендации постоянно развиваются по мере появления новых данных. Во-вторых, опубликованные данные о лечении на сегодняшний день основаны исключительно на обсервационных данных или небольших клинических исследованиях (ни в одном не было более 250 пациентов), что указывает на более высокий риск систематической ошибки или неточности в отношении величины лечебного эффекта. В-третьих, наш обзор сфокусирован только на взрослых пациентах, и данные могут быть не применимы к детям. В-четвертых, статьи ограничивались публикациями или переводами на английском языке, поэтому соответствующие международные данные могли отсутствовать.

Выводы

Пандемия COVID-19 представляет собой величайший глобальный кризис общественного здравоохранения этого поколения, возможно, со времени вспышки пандемического гриппа в 1918 году. Скорость и объем клинических исследований, начатых для изучения потенциальных методов лечения COVID-19, подчеркивают как необходимость, так и способность производить качественные данные даже в середине пандемии. На сегодняшний день не было найдено эффективных методов лечения.

ARTICLE INFORMATION

Accepted for Publication: April 3, 2020.

Published Online: April 13, 2020.
doi:10.1001/jama.2020.6019

Author Contributions: Dr Cutrell had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Concept and design: All authors.

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Monogue, Jodlowski, Cutrell.

Drafting of the manuscript: All authors.

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Monogue, Jodlowski, Cutrell.

Administrative, technical, or material support: Cutrell.

Supervision: Cutrell.

Conflict of Interest Disclosures: Dr Cutrell reported receiving nonfinancial support from Regeneron and Gilead outside the submitted work. No other disclosures were reported.

Additional Contributions: We acknowledge our infectious disease physician and pharmacy colleagues at UT Southwestern and its respective hospital sites, Clements University Hospital, Parkland Hospital, and the VA North Texas Health Care System for their thoughtful discussions regarding COVID-19 clinical management.

Submissions: We encourage authors to submit papers for consideration as a Review. Please contact Edward Livingston, MD, at Edward.livingston@jamanetwork.org or Mary McGrae McDermott, MD, at mdm608@northwestern.edu.

REFERENCES

- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733. doi:10.1056/NEJMoa2001017
- Chinese Clinical Trials. <http://www.chictr.org/en/index.aspx>. Accessed March 31, 2020.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. Published online March 4, 2020. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
- Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020;92(4):418-423. doi:10.1002/jmv.25681
- Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;1282:1-23. doi:10.1007/978-1-4939-2438-7_1
- Fung TS, Liu DX. Coronavirus infection, ER stress, apoptosis and innate immunity. *Front Microbiol*. 2014;5:296. doi:10.3389/fmicb.2014.00296
- Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis*. 2003;3(11):722-727. doi:10.1016/S1473-3099(03)00806-5
- Al-Bari MAA. Targeting endosomal acidification by chloroquine analogs as a promising strategy for the treatment of emerging viral diseases. *Pharmacol Res Perspect*. 2017;5(1):e00293. doi:10.1002/prp2.293
- Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. [published online March 20, 2020]. *J Antimicrob Chemother*. 2020;dkaa114. doi:10.1093/jac/dkaa114
- Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents*. Published online March 11, 2020. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105938
- Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. Published online March 4, 2020. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105932
- National Health Commission and State Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia. Accessed March 18, 2020. <https://www.chinalawtranslate.com/wp-content/uploads/2020/03/Who-translation.pdf>
- Chloroquine [database online]. Hudson, OH: Lexicomp Inc; 2016. Accessed March 17, 2020. <http://online.lexi.com>
- Aralen (chloroquine phosphate) [package insert]. Bridgewater, NJ: Sanofi-Aventis; 2008. Accessed March 17, 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/006002s0451bl.pdf
- Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. Published online March 9, 2020. doi:10.1093/cid/ciaa237
- Gautret P, Lagier JC, Parola 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*. Published online March 20, 2020. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
- Chen J, Liu D, Liu L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)*. Published online March 6, 2020. doi:10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03
- Hydroxychloroquine [database online]. Hudson, OH: Lexicomp Inc; 2016. Accessed March 17, 2020. <http://online.lexi.com>
- Plaquenil (Hydroxychloroquine sulfate) [package insert]. St Michael, Barbados: Concordia Pharmaceuticals Inc; 2018. Accessed March 17, 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/009768Orig1s051bl.pdf
- Lim HS, Im JS, Cho JY, et al. Pharmacokinetics of hydroxychloroquine and its clinical implications in chemoprophylaxis against malaria caused by *Plasmodium vivax*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(4):1468-1475. doi:10.1128/AAC.00339-08
- Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al; HKU/UCH SARS Study Group. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004;59(3):252-256. doi:10.1136/thorax.2003.012658
- de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58(8):4875-4884. doi:10.1128/AAC.03011-14
- Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med*. Published online March 18, 2020. doi:10.1056/NEJMoa2001282
- Lopinavir/ritonavir [database online]. Hudson (OH): Lexicomp Inc; 2016. Accessed March 17, 2020. <http://online.lexi.com>
- Kaletra (Lopinavir and ritonavir) [package insert]. North Chicago, IL: Abbvie; 2019. Accessed March 17, 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021226s0481bl.pdf
- Department of Health and Human Services Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral

- agents in adults and adolescents with HIV. Accessed March 17, 2020. <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
27. Kadam RU, Wilson IA. Structural basis of influenza virus fusion inhibition by the antiviral drug Arbidol. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(2):206-214. doi:10.1073/pnas.1617020114
 28. Khamitov RA, Loginova Sla, Shchukina VN, Borisevich SV, Maksimov VA, Shuster AM. Antiviral activity of arbidol and its derivatives against the pathogen of severe acute respiratory syndrome in the cell cultures [in Russian]. *Vopr Virusol*. 2008;53(4):9-13.
 29. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical Features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. Published online March 16, 2020. doi:10.1093/cid/ciaa272
 30. Siegel D, Hui HC, Doerffler E, et al. Discovery and synthesis of a phosphoramidate prodrug of a pyrrolo[2,1-f][triazin-4-amino] adenine C-nucleoside (GS-5734) for the treatment of Ebola and emerging viruses. *J Med Chem*. 2017;60(5):1648-1661. doi:10.1021/acs.jmedchem.6b01594
 31. Al-Tawfiq JA, Al-Homoud AH, Memish ZA. Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19. *Travel Med Infect Dis*. Published online March 5, 2020. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101615
 32. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11(1):222. doi:10.1038/s41467-019-13940-6
 33. Hayden FG, Shindo N. Influenza virus polymerase inhibitors in clinical development. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32(2):176-186. doi:10.1097/QCO.0000000000000532
 34. Avigan (favipiravir) [package insert]. Tokyo, Japan: Taisho Toyama Pharmaceutical Co Ltd; 2017, 4th version. Accessed March 25, 2020.
 35. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *chinaXiv*. Preprint posted March 5, 2020. doi:10.12074/202003.00026
 36. Actemra (tocilizumab) [package insert]. South San Francisco, CA: Genentech, Inc; 2019. Accessed March 17, 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125276s127125472s0401bl.pdf
 37. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006;3(9):e343. doi:10.1371/journal.pmed.0030343
 38. Morra ME, Van Thanh L, Kamel MG, et al. Clinical outcomes of current medical approaches for Middle East respiratory syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2018;28(3):e1977. doi:10.1002/rmv.1977
 39. 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*. 2020;14(1):72-73. doi:10.5582/bst.2020.01047
 40. ClinicalTrials.gov. Accessed March 18, 2020. <https://clinicaltrials.gov/>
 41. Kalil AC. Treating COVID-19—off-label drug use, compassionate use, and randomized clinical trials during pandemics. *JAMA*. Published March 24, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4742
 42. Interview with David Juurlink. Coronavirus (COVID-19) update: chloroquine/hydroxychloroquine and azithromycin. *JAMA*. March 24, 2020. Accessed April 3, 2020. <https://edhub.ama-assn.org/jn-learning/audio-player/18337225>
 43. Osadchy A, Ratnapalan T, Koren G. Ocular toxicity in children exposed in utero to antimalarial drugs: review of the literature. *J Rheumatol*. 2011;38(12):2504-2508. doi:10.3899/jrheum.110686
 44. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther*. 2020;14(1):58-60. doi:10.5582/ddt.2020.01012
 45. Yao TT, Qian JD, Zhu WY, Wang Y, Wang GQ. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus—A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. [published online February 27, 2020]. *J Med Virol*. 2020. doi:10.1002/jmv.25729
 46. Chan KS, Lai ST, Chu CM, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J*. 2003;9(6):399-406.
 47. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. Published online March 13, 2020.
 48. Foolad F, Aitken SL, Shigle TL, et al. Oral versus aerosolized ribavirin for the treatment of respiratory syncytial virus infections in hematopoietic cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2019;68(10):1641-1649. doi:10.1093/cid/ciy760
 49. Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, et al. Ribavirin and interferon therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome: a multicenter observational study. *Clin Infect Dis*. Published online June 25, 2019. doi:10.1093/cid/ciz544
 50. Altinbas S, Holmes JA, Altinbas A. Hepatitis C virus infection in pregnancy: an update. *Gastroenterol Nurs*. 2020;43(1):12-21. doi:10.1097/SGA.0000000000000404
 51. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. Published online February 7, 2020. doi:10.1001/jama.2020.1585
 52. Totura AL, Bavari S. Broad-spectrum coronavirus antiviral drug discovery. *Expert Opin Drug Discov*. 2019;14(4):397-412. doi:10.1080/17460441.2019.1581171
 53. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(3):149-150. doi:10.1038/d41573-020-00016-0
 54. Coleman CM, Sisk JM, Mingo RM, Nelson EA, White JM, Frieman MB. Abelson kinase inhibitors are potent inhibitors of severe acute respiratory syndrome coronavirus and Middle East respiratory syndrome coronavirus fusion. *J Virol*. 2016;90(19):8924-8933. doi:10.1128/JVI.01429-16
 55. Dyall J, Gross R, Kindrachuk J, et al. Middle East respiratory syndrome and severe acute respiratory syndrome: current therapeutic options and potential targets for novel therapies. *Drugs*. 2017;77(18):1935-1966. doi:10.1007/s40265-017-0830-1
 56. Pfeifferle S, Schöpf J, Kögl M, et al. The SARS-coronavirus-host interactome: identification of cyclophilins as target for pan-coronavirus inhibitors. *PLoS Pathog*. 2011;7(10):e1002331. doi:10.1371/journal.ppat.1002331
 57. de Wilde AH, Zevenhoven-Dobbe JC, van der Meer Y, et al. Cyclosporin A inhibits the replication of diverse coronaviruses. *J Gen Virol*. 2011;92(pt 11):2542-2548. doi:10.1099/vir.0.034983-0
 58. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269-271. doi:10.1038/s41422-020-0282-0
 59. Rossignol JF. Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect Public Health*. 2016;9(3):227-230. doi:10.1016/j.jiph.2016.04.001
 60. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*. Published online March 4, 2020. doi:10.1002/ddr.21656
 61. American Heart Association. Patients taking angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE-i) or angiotensin receptor blocker (ARB) medications should continue therapy as prescribed [news release]. Published March 17, 2020. Accessed March 18, 2020. <https://newsroom.heart.org/news/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contract-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician>
 62. European Society for Cardiology. Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. Published March 13, 2020. Accessed March 18, 2020. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
 63. World Health Organization. WHO R&D blueprint: ad-hoc expert consultation on clinical trials for Ebola therapeutics. Published October 2018. Accessed March 20, 2020. <https://www.who.int/ebola/drc-2018/summaries-of-evidence-experimental-therapeutics.pdf>
 64. Jacobs M, Rodger A, Bell DJ, et al. Late Ebola virus relapse causing meningoencephalitis: a case report. *Lancet*. 2016;388(10043):498-503. doi:10.1016/S0140-6736(16)30386-5
 65. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al; Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020;382(10):929-936. doi:10.1056/NEJMoa2001191
 66. Kujawski SA, Wong K, Collins JP, et al. First 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *medRxiv*. Preprint posted March 9, 2020. doi:10.1101/2020.03.09.20032896
 67. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2017;93(7):449-463. doi:10.2183/pjab.93.027
 68. Menétré F, Taburet AM, Guedj J, et al. Dose regimen of favipiravir for Ebola virus disease. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(2):150-151. doi:10.1016/S1473-3099(14)71047-3
 69. Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E, et al; JIKI Study Group. Experimental treatment with favipiravir for Ebola virus disease (the JIKI Trial):

- a historically controlled, single-arm proof-of-concept trial in Guinea [published correction appears in *PLoS Med*. 2016;13(4):e1002009]. *PLoS Med*. 2016;13(3):e1001967. doi:10.1371/journal.pmed.1001967
- 70.** Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. [published online February 22, 2020]. *Pharmacol Ther*. 2020;107512. doi:10.1016/j.pharmthera.2020.107512
- 71.** Chinello P, Petrosillo N, Pittalis S, Biava G, Ippolito G, Nicastri E; INMI Ebola Team. QTc interval prolongation during favipiravir therapy in an Ebola virus-infected patient. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(12):e0006034. doi:10.1371/journal.pntd.0006034
- 72.** Kumagai Y, Murakawa Y, Hasunuma T, et al. Lack of effect of favipiravir, a novel antiviral agent, on QT interval in healthy Japanese adults. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2015;53(10):866-874. doi:10.5414/CP202388
- 73.** Chen C, Huang J, Cheng Z, 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
- 74.** Liu C, Zhou Q, Li Y, et al. Research and development of therapeutic agents and vaccines for COVID-19 and related human coronavirus diseases. *ACS Cent Sci*. 2020;6(3):315-331. doi:10.1021/acscentsci.0c00272
- 75.** Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, et al. A SARS-CoV-2-human protein-protein interaction map reveals drug targets and potential drug-repurposing. *bioRxiv*. Preprint posted March 22, 2020. doi:10.1101/2020.03.22.002386
- 76.** Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020;395(10223):473-475. doi:10.1016/S0140-6736(20)30317-2
- 77.** Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al; Saudi Critical Care Trial Group. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):757-767. doi:10.1164/rccm.201706-11720C
- 78.** Ni YN, Chen G, Sun J, Liang BM, Liang ZA. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019;23(1):99. doi:10.1186/s13054-019-2395-8
- 79.** Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0
- 80.** Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- 81.** Sanofi. Sanofi and Regeneron begin global Kevzara (sarilumab) clinical trial program in patients with severe COVID-19 [news release]. Published March 16, 2020. Accessed March 18, 2020. <http://www.news.sanofi.us/2020-03-16-Sanofi-and-Regeneron-begin-global-Kevzara-R-sarilumab-clinical-trial-program-in-patients-with-severe-COVID-19>
- 82.** Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):398-400. doi:10.1016/S1473-3099(20)30141-9
- 83.** Soo YO, Cheng Y, Wong R, et al. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10(7):676-678. doi:10.1111/j.1469-0691.2004.00956.x
- 84.** Arabi Y, Balkhy H, Hajeer AH, et al. Feasibility, safety, clinical, and laboratory effects of convalescent plasma therapy for patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a study protocol. *Springerplus*. 2015;4:709. doi:10.1186/s40064-015-1490-9
- 85.** Hung IF, To KK, Lee CK, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):447-456. doi:10.1093/cid/ciq106
- 86.** Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al; Convalescent Plasma Study Group. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis*. 2015;211(1):80-90. doi:10.1093/infdis/jiu396
- 87.** Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA*. 2020. Published online March 27, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4783
- 88.** Cao W, Liu X, Bai T, et al. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with coronavirus disease 2019. *Open Forum Infect Dis*. Published online March 21, 2020. doi:10.1093/ofid/ofaa102
- 89.** US Food and Drug Administration. Investigational COVID-19 Convalescent plasma: emergency INDS. Updated April 3, 2020. Accessed March 26, 2020. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/investigational-covid-19-convalescent-plasma-emergency-inds>
- 90.** Wang C, Li W, Drabek D, et al. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. *bioRxiv*. Preprint posted March 11, 2020. doi:10.1101/2020.03.11.987958.2020
- 91.** Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- 92.** Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
- 93.** Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. Published online February 24, 2020. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5
- 94.** Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al; Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. Published online March 3, 2020. doi:10.1001/jama.2020.3204
- 95.** Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. Published online February 28, 2020. doi:10.1056/NEJMoa2002032
- 96.** Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) clinical care. Updated March 30, 2020. Accessed March 18, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
- 97.** World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. Updated March 13, 2020. Accessed March 18, 2020. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
- 98.** Kupferschmidt K, Cohen J. WHO launches global megatrial of the four most promising coronavirus treatments. *Science*. Published March 22, 2020. Accessed March 23, 2020. <https://www.sciencemag.org/news/2020/03/who-launches-global-megatrial-four-most-promising-coronavirus-treatments#>