



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacsmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273)
Тираж 3000 экз.

Подписные индексы

По каталогу «Журналы России» на 2020 г. агентства «Роспечать»:

82125 – для индивидуальных подписчиков;

82126 – для организаций.

Подписка на сайте издателя

<https://service.iacsmac.ru>

Адрес для корреспонденции

214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
www.cmac-journal.ru

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2020.

Содержание

Болезни и возбудители

- Колбин А.С.
164 Лечение COVID-19 антималярийными средствами с клинико-фармакологических позиций
Кулабухов В.В., Шабанов А.К., Андреева И.В., Стецюк О.У., Андреев В.А.
175 Биомаркеры инфекции в оптимизации антибактериальной терапии: оправданные ожидания
Попов Д.А.
189 Нерешенные вопросы антибиотикотерапии инфекций, вызванных золотистыми стафилококками

Антимикробные препараты

- Веселов А.В.
197 Современное место эхинокандинов в терапии и профилактике инвазивных микозов: краткий обзор
Бонцевич Р.А., Адонина А.В., Гаврилова А.А., Батищева Г.А., Черенкова О.В., Гончарова Н.Ю., Биккинина Г.М., Барышева В.О., Кетова Г.Г., Бочанова Е.Н., Даулетбеков Н.Д., Тилекеева У.М.
212 Оценка уровня знаний студентов старших курсов медицинских вузов по вопросам рационального применения антимикробных препаратов в клинической практике: результаты проекта «KANT»

Опыт работы

- Гордеева С.А., Золотарёв А.Ю., Мовсисян М.Г., Розинко А.В.
221 Опыт практического применения микробиологического анализатора BactoSCREEN в работе лаборатории клинической микробиологии
Самойлова А.А., Краева Л.А., Лихачев И.В., Рогачева Е.В., Вербов В.Н., Михайлов Н.В., Зуева Е.В.
231 Апробация отечественного набора «МПК-МИКРО», предназначенного для определения антибиотикоустойчивости микроорганизмов методом серийных микроразведений
Иванцов В.А., Богданович И.П., Лашковский В.В., Аносов В.С.
237 Клинические и микробиологические характеристики перипротезной инфекции тазобедренного и коленного суставов
Зырянов С.К., Ченкуров М.С., Ивжиц М.А., Батечко Ю.А., Иванова Е.Б., Якунина М.А.
242 Исследование структуры сопутствующих заболеваний и этиологии внебольничной пневмонии у пациентов пожилого и старческого возраста

Лечение COVID-19 антималярийными средствами с клинико-фармакологических позиций

Колбин А.С.^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Контактный адрес:

Алексей Сергеевич Колбин

Эл. почта: alex.kolbin1971@gmail.com

Ключевые слова: антималярийные средства, лизосомотропизм, COVID-19, клинические исследования.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Эпидемия COVID-19, вызываемая коронавирусом человека, привела к абсолютно новым вызовам для клинической фармакологии и системы здравоохранения в целом. К моменту начала распространения инфекции эффективной и безопасной терапии не было. В связи с запросом со стороны общества и медицинских работников клинические исследования и рутинное применение в клинической практике были начаты одновременно. В настоящей публикации приведен клинико-фармакологический анализ хорошо известных антималярийных средств, которые стали одними из первых лекарств для лечения COVID-19 практически во всем мире. Представлены фармакодинамические и фармакокинетические показатели. Дано обоснование противовирусной активности, в том числе на коронавирус. Проанализированы основные клинические исследования на июнь 2020 г. Предложены рекомендации и перспективы дальнейших исследований.

Review

Treatment of COVID-19 with antimalarial medicines: clinical pharmacology analysis

Kolbin A.S.^{1,2}

¹ Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

Contacts:

Alexey S. Kolbin

E-mail: alex.kolbin1971@gmail.com

Key words: antimalarial drugs, lysosomotropism, COVID-19, clinical trials.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

The COVID-19 epidemic caused by the human coronavirus has led to completely new challenges for clinical pharmacology, and the healthcare system as a whole. By the time the infection started, there was no effective and safe therapy. In this regard, at the request of the society and medical workers, clinical trials and routine use in clinical practice were started simultaneously. This publication provides a clinical-pharmacological analysis of well-known antimalarial medicines, which became one of the first drugs for the treatment of COVID-19 almost all over the world. Pharmacodynamic and pharmacokinetic parameters are presented. Antiviral activity, including on coronavirus, were shown. The main clinical trials for June 2020 were indicated and analyzed. Recommendations and prospects for further research were given.

Введение

Долгие годы на инфекции, вызываемые штаммами человеческого коронавируса – HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 и HCoV-NKU1, – не обращали пристального внимания, поскольку обычно они приводили к легким инфекциям верхних дыхательных путей [1, 2]. Однако тяжелый острый респираторный синдром (SARS) и ближневосточный респираторный синдром (MERS), которые были обнаружены в Гонконге и Китае в 2003 г. и в Саудовской Аравии в 2012 г. соответственно, показали, что коронавирусом является но-

вым потенциальным вызовом для системы здравоохранения. В конце 2019 г. в Ухане (Китай) были описаны случаи тяжелой пневмонии, вызванной новым коронавирусом (nCoV). За короткий срок новая инфекция стремительно распространилась, охватив почти все континенты. Международный комитет по таксономии вирусов классифицировал 2019-nCoV как тяжелый острый респираторный синдром, вызванный новым коронавирусом 2 (SARS-CoV-2). Затем Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила эпидемию,

был принят термин COVID-19. По данным Европейских центров по контролю и профилактике заболеваний (ECDC), с 31 декабря 2019 г. по 08 июня 2020 г. было зарегистрировано 6960259 случаев COVID-19, в том числе 401970 смертей [3]. Безусловно, учитывая высокую частоту заболевания, существенную нагрузку на систему здравоохранения и мировую экономику, эффективные медицинские технологии по управлению COVID-19 являются крайне актуальным запросом.

В период 2003–2012 гг. (эпизоды SARS и MERS) этиотропной терапии так и не было предложено, однако было обнаружено, что многочисленные химические соединения могут ингибировать проникновение и/или репликацию CoV в клеточной культуре [4, 5]. Был получен и клинический опыт по применению различных лекарств (рибавирина, интерферона альфа, метилпреднизолона, реконвалесцентной плазмы, лопинавира/ритонавира и комбинации этих средств в той или иной последовательности), поскольку эти вещества использовали в реальной клинической практике или оценивали в небольших клинических исследованиях [6]. Научно-исследовательские работы в области профилактики и лечения CoV развивались по нескольким направлениям. Первая стратегия – проведение тестирования существующих противовирусных средств широкого спектра действия, ранее показавших свою активность к РНК-вирусам. Прежде всего это были интерфероны альфа, рибавирин, ингибиторы циклофилина (циклоспорин). Вторая стратегия – использование существующих молекулярных баз данных для скрининга молекул, которые могут оказывать терапевтическое воздействие на коронавирус, например лопинавир/ритонавир. Третья стратегия основана на геномной информации и патологических характеристиках различных коронавирусов для разработки новых целевых лекарств – *de novo*. В ходе изучения коронавирусов было показано, что вирус поступает в клетку-хозяина с использованием эндосомного и/или неэндосомного пути [5]. Низкий pH и pH-зависимые эндопротеиновые цистеинпротеазные катепсины (внутриклеточные протеазы, в основном в лизосомах) помогают преодолеть энергетически неблагоприятную реакцию при слиянии мембран вируса и человека, облегчают поступление CoV в эндосомы человеческой клетки [7, 8]. В связи с этим было высказано предположение, что перспективной может быть группа лекарственных средств, направленных на эндоцитоз CoV во время входа в клетку. Рассматривали целый ряд уже имеющихся лекарств с известным лизосомотропным механизмом. Прежде всего хлорпромазин – антипсихотик, используемый для лечения шизофрении, который также влияет на сборку покрытых клатрином (белок, участвующий в эндоцитозе) «ямок» на цитоплазматической мембране. *In vitro* было показано, что хлорпромазин активен против вируса гепатита С, альфавирусов и многочисленных CoV, включая SARS-CoV и MERS-CoV [9]. Кардиотонические стероиды, которые связывают натрий/калий-транспортную АТФ-азную субъединицу $\alpha 1$, такие как убаин и буфалин, также ингибируют клатриноопосредованный эндоцитоз MERS-CoV в наномолярных концентрациях [10]. Тем

не менее использование клатриноопосредованных ингибиторов эндоцитоза у пациентов с CoV-инфекциями было ограничено либо очень высоким соотношением EC_{50}/C_{max} , либо следующей за высокими дозами токсичностью указанных выше лекарств. Альтернативно эндоцитоз также может подавляться высоким pH.

Хлорохин и гидроксихлорохин – противомаларийные лекарственные средства, которые изолируют протоны в лизосоме и повышают внутриклеточный pH. Показано, что *in vitro* хлорохин обладает широким спектром противовирусной активности против многочисленных CoV (SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-229E и HCoV-OC43) и других РНК-содержащих вирусов [6]. Именно с этой группы лекарственных средств во всем мире начали лечение COVID-19.

Антималарийные средства

История открытия

В 1600-х гг. иезуиты в Чили обнаружили, что кора хинного дерева способна излечить малярию, вызываемую таким возбудителем, как *Plasmodium falciparum* [11]. В 1700-х гг. британцы и голландцы пересадили эти деревья на остров Ява, а в 1900-х гг. началось «промышленное» производство хинина. В качестве противомаларийного средства была попытка использовать уже синтетический хинакрин. Вещество имело крайне неприятный эффект – окрашивание кожи и склер в желтый цвет [12]. Позднее было обнаружено, что хлорохин также эффективен в качестве противомаларийного средства, при этом не изменяя цвет кожи. Синтетический хлорохин впервые был произведен в 1934 г. фармацевтической компанией Байер [13]. Однако в Германии быстро потеряли интерес к хлорохину, так как сочли, что лекарство слишком токсично для применения у человека. В то же время американские фармакологи поддержали хлорохин и стали активно применять его в клинической практике. В 1946 г. был синтезирован гидроксихлорохин и предложен в качестве более безопасной альтернативы хлорохину [14].

Необходимо отметить, что в 1894 г. Rynes R. и соавт. описали использование хинина для лечения системной красной волчанки [15]. Во время Второй мировой войны было также замечено, что у военных с сыпью и артритом, которые принимали хлорохин для профилактики малярии, наблюдалось клиническое улучшение [16]. Позднее было отмечено, что и гидроксихлорохин благоприятно влияет на пациентов с ревматологическими заболеваниями. Со временем оба лекарственных средства стали широко применять для лечения целого ряда аутоиммунных заболеваний [17].

Фармакокинетическая характеристика

В настоящее время в клинической практике применяют 4-аминохинолины – хлорохин и гидроксихлорохин. Фармакокинетика этих двух лекарств в целом сходна [18, 19]. В течение 2–4 ч. после приема внутрь происходит почти полная абсорбция: так, у испытуемых натощак абсорбция перорального хлорохина составила $89 \pm 16\%$, у гидроксихлорохина – $74 \pm 13\%$ [20]. Всасывание

не зависит от приема пищи. Лекарства имеют большой объем распределения (V_d) из-за обширной секвестрации тканями. Плазменные объемы распределения – до 65000 л для хлорохина и 44257 л для гидроксихлорохина. Нормализованный по массе тела V_d для хлорохина варьировал от 204 до 800 л/кг в зависимости от метода определения [21]. Распределение 4-аминохинолинов происходит в 3 этапа: из крови в ткани, уравнивание между кровью и тканями, выброс из тканей обратно в кровь [22]. Эти фазы имеют периоды полувыведения 3–8 ч., 40–216 ч. и 30–60 дней соответственно. Пиковая концентрация в плазме после пероральной дозы хлорохина составляет 3–12 ч. От 33% до 70% лекарственного средства в плазме связано с белками. Эффекты гипоальбуминемии и изменения состава иммуноглобулина у пациентов, принимающих антималярийные средства, изучены недостаточно [23]. Фаза терминальной элиминации имеет наибольшее значение для антималярийных лекарств, используемых при аутоиммунных заболеваниях, при которых они принимаются годами и для которых устойчивый уровень является основным. Конечный период полувыведения составляет от 1,5 до 4 мес. [18, 24]. Более низкая суточная доза хлорохина и гидроксихлорохина приводит к снижению концентрации плато в плазме. Дозы хлорохина 3,5–4,0 мг/кг/сут, исходя из идеальной массы тела, приводят к концентрации в сыворотке от 6 до 9×10^{-7} М/л. Дозы гидроксихлорохина 6,0–6,5 мг/кг/сут, исходя из идеальной массы тела, дают концентрации в сыворотке от 1,4 до $1,5 \times 10^{-6}$ М/л [23]. Ежедневная доза хлорохина 250 мг/сут приводит к концентрации в плазме от 0,31 до $3,13 \times 10^{-6}$ М/л в зависимости от массы тела. Поскольку период полувыведения для достижения стационарной концентрации не одинаков для всех суточных доз, был сделан вывод, что механизм выведения лекарственного средства – это не процесс первого порядка, он скорее устроен более сложно, с некоторой зависимостью от скорости выведения [18]. Концентрация в тканях организма после приема внутрь варьируется. У крыс порядок концентрации хлорохина после однократного приема изменялся от наибольшей до минимальной: > печень > легкие > почки > стекловидное тело > сердце > кожа > волосы > мозг > кровь > сыворотка [25]. Метаболизм происходит путем деалкилирования в печени. Двумя наиболее важными метаболитами считают дезэтилхлорохин и бисдезэтилхлорохин, которые обладают фармакологической активностью и считаются примерно такими же токсичными, как и исходные соединения [23]. Ингибирование изоферментов цитохрома P450 другими лекарственными средствами и различия в выраженности изоформ у индивидуумов могут объяснить различия в уровнях двух метаболитов после приема одной и той же дозы 4-аминохинолина. Антималярийные средства выводятся почками и печенью. Как для хлорохина, так и для гидроксихлорохина, примерно 40–60% выводится через почки в виде неизмененного или метаболитизированного вещества; 8–25% – в неизмененном или измененном виде с калом; 5% – через кожу; 25–45% сохраняются в течение длительного времени в тканях организма [18]. Нарушение функции почек или печени снижает экскрецию и приводит к большей за-

держке лекарств и более высокому риску ретинопатии [23]. Таким образом, снижение почечной функции – фактор риска развития ретинопатии. Учитывая фармакокинетические показатели, доза и режим хлорохина для малярии в зависимости от профилактического или лечебного режима – от 500 мг до 1 г/сут, 4–7 дней; при ревматоидном артрите и системной красной волчанке – от 250–500 мг/сут, сроки от года. В случае использования гидроксихлорохина – от 200 до 400 мг/сут; для малярии – 400 мг/сут.

Нежелательные явления

Одно из хорошо известных нежелательных явлений антималярийных средств – ретинопатия [18]. Впервые хлорохиновая ретинопатия была описана Hobbs H. и соавт. в 1959 г., гидроксихлорохиновая – в 1963 г. [26, 27]. Необходимо отметить, что после многочисленных судебных процессов по поводу ретинопатии в 1970-х гг. антималярийные средства были запрещены для рутинного клинического использования в Японии [28]. Похожие проблемы, повлекшие за собой судебные иски, встречались и в США.

Второе нежелательное явление – потенциальная кардиотоксичность. Действительно, 4-аминохинолины являются ионно-активными, блокируя калиевые (и другие) каналы I_{Kr} [24]. Известно, что гидроксихлорохин когда-то даже был предложен для лечения некоторых наджелудочковых аритмий. Для данного лекарства существует потенциальная возможность вызывать опасные для жизни аритмии, в частности, *torsade de pointes* (TdP) – полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт». На CredibleMeds (Qtdrugs) хлорохин и гидроксихлорохин включены в список лекарств с «известным риском» возникновения TdP, и для них необходимо управление сердечно-сосудистыми рисками [29]. При этом пациент может подвергаться риску рецидива TdP в течение продолжительного времени, что связано с фармакокинетикой 4-аминохинолинов: конечный период полувыведения хлорохина и гидроксихлорохина составляет 1–2 мес., соответственно лекарства потенциально могут проявить свою токсичность через длительное время после использования; чрезвычайно большие объемы распределения из-за обширной секвестрации в глубоких тканевых хранилищах (накапливаясь в лизосомах посредством захвата ионов) [24]. Обращает на себя внимание публикация Bignaut M. и соавт., в которой на моделях животных (крысах) было показано, что однократные низкие дозы приводили к снижению функции сердца (насосная, возбудимость, проводимость); однократные средние дозы приводили дополнительно к снижению частоты сердечных сокращений; однократные высокие дозы были токсичны для изолированных кардиомиоцитов. На этом фоне хроническая терапия низкими дозами значительно снижала сердечный выброс и общую работу сердца [30]. Годом ранее, в 2018 г., был проведен систематический обзор литературы, посвященный кардиотоксичности 4-аминохинолинов [31]. Авторы включили в анализ 86 статей и 127 пациентов (65,4% женщин), которые получили хлорохин (58,3%) и гидроксихлорохин (39,4%). Пациенты

с аутоиммунными заболеваниями использовали данные средства в течение длительного времени (в среднем 7 лет; минимум 3 дня; максимум 35 лет), с высокими кумулятивными дозами (в среднем 1235 г для гидроксихлорохина и 803 г для хлорохина). В результате нарушение проводимости было основным нежелательным явлением у 85% пациентов, желудочковая гипертрофия отмечена у 22%, гипокинезия – у 9,4%, сердечная недостаточность – у 26,8%, легочная артериальная гипертензия – у 3,9%, клапанная дисфункция – у 7,1%. У 12,9% больных прием антималярийных средств привел к необратимым повреждениям или смерти (30,8%). Авторы работы настаивают: клиницисты должны быть предупреждены, что у хлорохина и гидроксихлорохина серьезные нежелательные реакции являются потенциально необратимыми.

Обоснование противовирусной активности

В 2003 г. Savarino A. и соавт. предложили 3 потенциальных противовирусных механизма антималярийных средств [32]. Во-первых, эндосомотропное взаимодействие или лизосомотропизм. Известно, что некоторые вирусы попадают в клетки-мишени путем эндоцитоза. Влияние различных веществ на созревание лизосом было сформулировано в свое время Christian René de Duve (1974) и названо в последующем лизосомотропизмом [33]. Хлорохин и гидроксихлорохин являются слабыми основаниями. Внеклеточно 4-аминохинолины присутствуют в основном в протонированной форме, которая из-за своего положительного заряда не способна пересечь плазматическую мембрану. В то же время непротонированная часть может проникать в клетку, где становится протонированной, согласно закону Хендерсона – Хассельбаха. Хлорохин/гидроксихлорохин концентрируется в кислых органеллах, таких как эндосома, везикулы Гольджи и лизосомы, где pH является низким [32]. 4-аминохинолины выходят из клетки во внеклеточную среду главным образом путем экзоцитоза и/или под действием белка множественной лекарственной устойчивости MRP-1 – переносчика лекарственных средств на клеточную поверхность, принадлежащего семейству АТФ-связывающих кассет, который также включает в себя хорошо изученный Р-гликопротеин. Хорошо известно, что слабые основания, увеличивая pH везикул лизосомальной и транс-Гольджи сети (TGN), разрушают некоторые ферменты, включая кислые гидролазы, и ингибируют посттрансляционную модификацию вновь синтезированных белков. Хлорохиноопосредованное повышение pH в эндосоме модулирует метаболизм железа в клетках человека, нарушая эндосомальное высвобождение железа из ферментированного трансферрина, тем самым снижая внутриклеточную концентрацию железа. Это уменьшение влияет на функцию нескольких клеточных ферментов, ведущих к репликации клеточной ДНК и экспрессии различных генов [32].

Во-вторых, репликация взаимодействия вирусов с оболочкой. Для некоторых вирусов с оболочкой посттрансляционная модификация гликопротеинов оболочки происходит в эндоплазматических и TGN-везикулах. Этот процесс включает протеазы и гликозилтрансфе-

разы, некоторые из которых требуют низкого pH. В соответствии с зависимостью этих событий от pH было установлено, что хлорохин ингибирует образование частиц вируса Майаро [34] и вызывает накопление частиц неинфекционного вируса простого герпеса 1-го типа в TGN [35]. Хлорохин также ингибирует репликацию представителей семейства Flaviviridae, влияя на нормальный протеолитический процессинг белка флавивируса рfM в М [36]. Наконец, хлорохин индуцирует выработку неинфекционных ретровирусных частиц, как показано на примере вируса птичьего ретикулоэндотелиоза REV-A и ВИЧ-1 [37]. Механизм, по-видимому, заключается в ингибировании гликозилирования гликопротеинов оболочки.

В-третьих, влияние антималярийных средств на иммунную систему. Накопление хлорохина/гидроксихлорохина в лимфоцитах и макрофагах приводит к противовоспалительным свойствам. Именно это послужило причиной клинического применения при ревматоидном артрите, системной красной волчанке и саркоидозе, причем для последнего характерно перепроизводство фактора некроза опухоли α (ФНО- α) альвеолярными макрофагами [38]. 4-аминохинолины уменьшают секрецию этих провоспалительных цитокинов, в частности ФНО- α , в первичных клетках, таких как перитонеальные макрофаги мышей, мононуклеарных клетках периферической крови человека и в цельной крови человека [32, 39]. Для объяснения индуцированного хлорохином/гидроксихлорохином ингибирования продукции ФНО- α моноцит-макрофагами было представлено несколько механизмов: нарушение клеточного гомеостаза железа, ингибирование экспрессии мРНК ФНО- α , ингибирование на предтрансляционной стадии с помощью не лизосомотропного механизма или на посттрансляционной стадии путем блокирования превращения связанного с клетками про-ФНО- α в растворимую зрелую форму. Помимо ингибирования продукции ФНО- α стимулированными моноцит-макрофагами, хлорохин также снижает поверхностную экспрессию рецепторов ФНО- α в моноцитарных клеточных линиях человека и, следовательно, опосредованную рецептором передачу сигналов ФНО- α [39].

Антималярийные средства и COVID-19

При анализе применения антималярийных средств при COVID-19 мы использовали временной подход, эволюцию знаний: данные *in vitro*, клинический опыт и клинические исследования. Итак, в конце 2019 г. в Ухане (Китай) была диагностирована инфекция, вызванная nCoV, а через полтора месяца, 17 февраля 2020 г., Государственный совет Китая провел информационный брифинг о том, что хлорохина фосфат эффективен и безопасен при лечении COVID-19. Китайские эксперты основывались на результатах применения лекарств у 100 пациентов, где было продемонстрировано, что хлорохина фосфат превосходил контрольную группу по некоторым показателям: клиническая стабилизация пневмонии; улучшение визуализации легких при компьютерной томографии (КТ) и снижение заболеваемости. Необходимо отметить, что на февраль 2020 г. в Китае

было запущено 15 клинических исследований (КИ) с антималярийными средствами, а к началу июня – 23 [40]. Вторым источником информации были данные исследований *in vitro*. Фармакологическую активность хлорохина и гидроксихлорохина тестировали с использованием клеток Vero, инфицированных SARS-CoV-2 (линия клеток, используемая для культивирования из эпителия почки зеленой мартышки). Авторы также использовали фармакокинетические модели, в которых были смоделированы концентрации гидроксихлорохина в легочной жидкости при 5 различных режимах дозирования, чтобы изучить наиболее эффективный режим с учетом профиля безопасности. В результате было показано, что хлорохин ингибирует SARS-CoV-2 *in vitro* с половинной максимальной эффективной концентрацией (EC_{50}) в низком микромолярном диапазоне. Гидроксихлорохин обладал активностью *in vitro* с более низкой EC_{50} для SARS-CoV-2 по сравнению с хлорохином через 24 ч. роста (гидроксихлорохин – $EC_{50} = 6,14$ мкМ; хлорохин – $EC_{50} = 23,90$ мкМ) [41]. По заключению данного брифинга, хлорохин рекомендовали для включения в китайское руководство по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 в дозе 500 мг 2 раза/сут в течение 10 дней [42].

Опираясь именно на эти два источника (брифинг и данные *in vitro*), антималярийные средства «начали свой путь» в Европе. В инфекционной больнице университета Méditerranée в Марселе было инициировано и проведено открытое нерандомизированное КИ [43]. В него были включены госпитализированные пациенты с подтвержденным COVID-19: возраст – старше 12 лет; подтвержденное полимеразной цепной реакцией (ПЦР) носительство SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки при поступлении независимо от их клинического статуса. Информированное согласие было получено у 42 пациентов. Использовали гидроксихлорохина сульфат внутрь 200 мг 3 раза/сут 10 дней. Первичная конечная точка – вирусологический клиренс на 6-й день после включения в КИ по данным ПЦР; вторичные конечные точки – клинический эффект (снижение температуры тела, частота дыхания, длительность пребывания в больнице и смертность) и нежелательные явления. В зависимости от клинического течения азитромицин был или не был добавлен к лечению (6 пациентов). В итоге в исследование были включены 36 из 42 пациентов: 26 пациентов получили гидроксихлорохин, 16 были контрольной группой. 6 пациентов, получавших гидроксихлорохин, были исключены из-за досрочного прекращения лечения: 3 пациента были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ); 1 пациент умер на 3-й день после включения; 1 пациент покинул больницу; 1 пациент прекратил лечение из-за тошноты. На момент публикации статьи были указаны данные только по первичной конечной точке. Вирусологический клиренс был зафиксирован у 70% пациентов, получивших гидроксихлорохин, по сравнению с 12,5% в контрольной группе ($p = 0,001$). Данное исследование практически сразу вызвало массу вопросов. Так, было опубликовано совместное заявление Международного общества по антимикробной химиотерапии и издательства Elsevier по статье Gautret P. и соавт., в котором говорилось, что один из авторов статьи является главным редактором журнала,

в котором она опубликована (International Journal of Antimicrobial Agents), что недопустимо; главный редактор не участвовал в рецензировании рукописи [44].

Однако именно данное исследование стало пусковым механизмом для начала применения антималярийных средств в США. 28 марта FDA опубликовало документ – «Разрешение на использование в чрезвычайных ситуациях» (Emergency Use Authorization). В документе сказано, что разрешается использование хлорохина и гидроксихлорохина в США из Стратегического национального запаса для лечения госпитализированных взрослых и подростков (с массой тела ≥ 50 кг) при COVID-19, для которых включение в клиническое исследование не представляется возможным. Поставщик медицинских услуг, отвечающий за назначение, несет ответственность за предоставление отчетов о результатах лечения пациентов, как описано в Разрешении; обо всех серьезных нежелательных явлениях и ошибках в лечении следует сообщать в программу MedWatch. Необходимо отметить, что уже 13 апреля 2020 г. Sanders J. и соавт. опубликовали обзор фармакологических методов лечения COVID-19 [45]. Было установлено, что применение антималярийных средств не имеет доказательной базы, а первоначальное руководство для врачей, в котором они указаны в США, было разработано по запросу целевой группы, работающей с коронавирусом и призвавшей к незамедлительным действиям [46].

В России с 29 января 2020 г. Министерство здравоохранения стало разрабатывать и публиковать «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Антималярийные средства появились там в версии 4 от 27 марта 2020 г. как в режиме профилактики COVID-19, так и для лечения легких, среднетяжелых и тяжелых форм. «Временные методические рекомендации» базировались на нескольких публикациях. Во-первых, на публикации Colson P. и соавт. [47]. Однако при анализе данной публикации ясно, что авторы использовали указанные выше китайские клинические рекомендации (основанные на брифинге от 17 февраля 2020 г.), единичные публикации *in vitro* и опыт использования гидроксихлорохина на *Tropheryma whippelii* при болезни Уиппла. Во-вторых, на публикации Cortegiani A. и соавт. [48], в которой авторы анализируют одно повествовательное письмо; одно исследовательское письмо; одну редакционную статью; один консенсусный документ на китайском языке; один национальный руководящий документ на голландском и один на итальянском языках; 23 китайских клинических исследования в китайском реестре без результатов. В-третьих, на статье Gautret P. и соавт. [43], которая обсуждалась выше.

Анализ клинических исследований и испытаний при COVID-19. Данные действенности (efficacy) и эффективности (effectiveness)

Необходимо подчеркнуть, что действенность (efficacy) – результат, который оценивают в ходе проведения дорегистрационных интервенционных клинических испытаний, – демонстрирует эффект прежде

всего для регуляторных органов здравоохранения [49]. Опираясь именно на эти данные, происходит регистрация любого лекарственного препарата. Как правило, это рандомизированные клинические исследования (РКИ), которые подразумевают строгое следование утвержденному протоколу исследования, стопроцентную приверженность лечению. Важнейшим позитивным элементом действенности является то, что эти данные достаточно хорошо известны и доступны для медицинской общественности после регистрации фармацевтического продукта. В то же время на основании действенности нельзя сделать вывод, насколько лекарство эффективно в общей популяции больных, в разных по возрасту группах, с учетом фармакокинетики и фармакогенетики лекарства и т.д. Кроме того, в исследованиях по изучению действенности терапии чаще используются «суррогатные» исходы, такие как появление или исчезновение определенных симптомов, лабораторные показатели, продолжительность времени до рецидива заболевания и др. [49]. Эффективность (effectiveness) же – это показатель, измеряемый в реальной клинической практике, чаще с помощью анализа регистров и наблюдательных КИ [50]. При установлении эффективности отбор пациентов для таких исследований в большей степени, чем в РКИ, отражает клиническую гетерогенность популяции, коморбидность пациентов, приверженность лечению и применение сопутствующих лекарственных препаратов. Для таких исследований более применим анализ клинических исходов лечения (смерть, выздоровление, инвалидизация, качество жизни и т.д.) [49].

По данным Sermo Real Time COVID-19 Barometer (www.sermo.com) на июнь 2020 г., около 20 тыс. врачей из 30 стран мира использовали антималярийные средства у пациентов с COVID-19 [51]. По данным The Lancet Digital Health (объединяет базы китайского реестра клинических испытаний, реестра ClinicalTrials.gov, информационной службы клинических исследований Республики Корея, реестра клинических испытаний ЕС, базы ВОЗ – ISRCTN, иранского реестра клинических испытаний, сеть первичных реестров Японии, немецкий регистр клинических испытаний, данные Росздравнадзора) на 14 июня 2020 г., в мире проводятся 272 КИ с антималярийными средствами в 435 клинических центрах [52].

Как видно из Таблицы 1, в основном исследования проводят или планируют проводить в США, Иране и Испании; происходит набор пациентов; чаще это РКИ с подтвержденным COVID-19, при этом в подавляющем большинстве – интервенционные КИ II и III фазы. Анализ КИ с марта 2020 г. показал, что происходит постепенное смещение тренда от сравнения одного лекарства с плацебо (действенность – efficacy) к сравнению нескольких лекарственных средств (сравнительная действенность – relative efficacy) [53].

В конце апреля 2020 г. стали появляться первые результаты КИ. В двойном слепом РКИ (действенность) исследователи изначально планировали включить 440 пациентов, которые получали высокие дозы хлорохина (600 мг 2 раза/сут в течение 10 дней; общая доза – 12,0 г) в сравнении с низкой дозой (450 мг 2 раза/сут в первый день, затем 450 мг 1 раз/сут в течение 4 дней). Первичным исходом была смерть, первоначально запла-

Таблица 1. Клинические исследования с антималярийными средствами (по данным The Lancet Digital Health)

| Страны (лидеры) | Этап, центры (n = 435) | Дизайн (n = 435) | COVID-статус (n = 435) |
|-----------------|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|
| США, n = 112 | Завершились, n = 13 | Нерандомизированное, n = 10 | Подтвержден, n = 188 |
| Иран, n = 46 | Завершились и результаты, n = 3 | Рандомизированное, n = 400 | Подтвержден и подозреваемый, n = 3 |
| Испания, n = 46 | Нет набора пациентов, n = 111 | Открытое несравнительное, n = 22 | Подтвержден или подозреваемый, n = 30 |
| | Набор пациентов, n = 308 | Неклассифицированные, n = 3 | Здоровые, n = 37 |
| | | | Неклассифицированные, n = 177 |

нированная на оценку через 28 дней от начала исследования. Вторичные исходы включали смерть через 13 дней, отклонения от нормы на ЭКГ, элиминация вирусной РНК и ряд таких клинических явлений, как продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и клиническое состояние пациента. Из-за задержек в тестировании на вирус лечение было начато на основании подозрения на COVID-19 [54]. Однако, основываясь на развитии серьезных нежелательных явлений, комитет по мониторингу данных по безопасности прекратил исследование после того, как был зарегистрирован 81 больной. Так, к 13-му дню включения в исследование умерли 6 из 40 пациентов (15,0%) в группе с низкой дозой по сравнению с 16 из 41 пациента (39,0%) в группе с высокой дозой. Удлинение интервала QT наблюдали у 4 из 36 пациентов (11,1%) в группе с низкой дозой и у 7 из 37 пациентов (18,9%) в группе с высокой дозой. Кроме того, у 2 пациентов в группе высокой дозы (2,7%) развилась желудочковая тахикардия. 3 из 5 пациентов (60,0%) в группе с высокой дозой с основным заболеванием сердца умерли.

Geleris J. и соавт. в наблюдательном исследовании проанализировали использование гидроксихлорохина у 1376 пациентов, госпитализированных с COVID-19 (эффективность). Было показано, что никакой значимой связи между использованием гидроксихлорохина и интубацией или смертью не было (отношение рисков (ОР) = 1,04, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,82–1,32). В итоге введение гидроксихлорохина не было связано ни со сниженным, ни с повышенным риском интубации или смерти [55].

В журнале JAMA (11 мая 2020 г.) был опубликован анализ связи лечения гидроксихлорохином и азитромицином с внутрибольничной смертностью у пациентов с COVID-19 (эффективность) [56]. В ретроспективное многоцентровое когортное исследование (эффективность) было включено 1438 пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 из 25 больниц Нью-Йорка (59,7% мужчин, средний возраст – 63 года). Первичным результатом была внутрибольничная смертность, вторичными – остановка сердца и отклонения от

нормы на ЭКГ (аритмия или удлинение интервала QT). Показано, что вероятность смерти для пациентов, получавших гидроксихлорохин + азитромицин, составила 25,7% (95% ДИ 22,3–28,9%), только гидроксихлорохин – 19,9% (95% ДИ 15,2–24,7%), только азитромицин – 10,0% (95% ДИ 5,9–14,0%), не получали лекарства – 12,7% (95% ДИ 8,3–17,1%). В скорректированных моделях пропорциональных рисков Кокса по сравнению с пациентами, не получавшими ни одного лекарственного средства, значимых различий в смертности у пациентов, получавших гидроксихлорохин + азитромицин (OR = 1,35; 95% ДИ 0,76–2,40), только гидроксихлорохин (OR = 1,08; 95% ДИ 0,63–1,85) или только азитромицин (OR = 0,56; 95% ДИ 0,26–1,21), зарегистрировано не было. В логистических моделях в сравнении с пациентами, не получавшими ни одного препарата, остановка сердца была значительно более вероятной у пациентов, получавших гидроксихлорохин + азитромицин (OR = 2,13; 95% ДИ 1,12–4,05), чем только гидроксихлорохин (OR = 1,91; 95% ДИ 0,96–3,81) или только азитромицин (OR = 0,64; 95% ДИ 0,27–1,56).

Один из первых систематических обзоров и мета-анализов был опубликован 21 мая 2020 г. (действенность) [57]. Авторы опирались на базы данных PubMed, Scopus, Cochrane и MedRxiv на 30 апреля 2020 г. Метаанализ включал 3 КИ (n = 210), в которых оценивали действенность по вирусному клиренсу с помощью ПЦР. Положительного эффекта антималярийных средств показано не было (OR = 1,05; 95% ДИ 0,79–1,38; p = 0,74). Метаанализ также включал 3 КИ (n = 474), в которых оценивали смертность. Было показано значимое увеличение смертности на фоне приема антималярийных средств по сравнению с контролем (OR = 2,17; 95% ДИ 1,32–3,57; p = 0,002).

22 мая 2020 г. в журнале The Lancet были опубликованы результаты (эффективность) исследования [58], вызвавшего самые жаркие споры [59, 60]. Эффективность и безопасность гидроксихлорохина или хлорохина в комбинации с макролидом или без него для лечения COVID-19 была оценена на основании анализа многонационального реестра. Реестр был создан на данных пациентов, госпитализированных в период 20.12.2019–14.04.2020 гг. с положительным лабораторным подтверждением SARS-CoV-2, из 671 больницы на 6 континентах. Всего было включено 96032 пациента (средний возраст – 53,8 года, 46,3% женщины), из которых 14888 – группа лечения (1868 получали хлорохин, 3783 – хлорохин + макролид, 3016 – гидроксихлорохин и 6221 – гидроксихлорохин + макролид). В контрольной группе было 81144 пациента. Авторы проводили учет большого количества вмешивающихся факторов: возраст, пол, раса или этническая принадлежность, индекс массы тела, основное сердечно-сосудистое заболевание и его факторы риска, диабет, основное заболевание легких, курение, иммуносупрессивное состояние и исходная тяжесть заболевания. В результате было показано, что риск внутрибольничной смертности в контрольной группе составил 9,3%; гидроксихлорохин – 18,0% (коэффициент опасности 1,335; 95% ДИ 1,223–1,457); гидроксихлорохин + макролид – 23,8% (1,447; 95% ДИ 1,368–1,531); хлорохин – 16,4% (1,365; 95% ДИ

1,218–1,531); хлорохин + макролид – 22,2% (1,368; 95% ДИ 1,273–1,469). Риск развития желудочковой аритмии *de novo* во время госпитализации для контрольной группы был 0,3%; гидроксихлорохин – 6,1% (2,369; 95% ДИ 1,935–2,900); гидроксихлорохин + макролид – 8,1% (5,106; 95% ДИ 4,106–5,983); хлорохин – 4,3% (3,561; 95% ДИ 2,760–4,596); хлорохин + макролид – 6,5% (4,011; 95% ДИ 3,344–4,812).

Систематический обзор от 27 мая 2020 г. объединил данные по действенности и эффективности [61]. Авторы использовали базы данных PubMed, EMBASE, Scopus, Web of Science, Кокрановская библиотека, bioRxiv, Preprints, ClinicalTrials.gov, ВОЗ, Китайский реестр клинических испытаний, в которых были представлены результаты КИ с 1 декабря 2019 г. до 8 мая 2020 г. В анализ было включено 4 РКИ, 10 когортных исследований, 9 серий случаев, в которых изучали эффекты лечения COVID-19, но ни в одном из исследований не проводилась оценка профилактики. Авторы пришли к заключению, что данные о пользе и вреде использования гидроксихлорохина или хлорохина для лечения COVID-19 очень слабы и противоречивы.

Самое первое исследование, посвященное профилактике COVID-19, было опубликовано в начале июня 2020 г. (действенность, ClinicalTrials.gov, NCT04308668). Было проведено рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование действенности гидроксихлорохина в качестве постконтактной профилактики [62]. В исследование включались взрослые, подвергшиеся домашнему или профессиональному воздействию вируса через пациентов с подтвержденным COVID-19. Испытуемые не носили ни маску для лица, ни защитные очки, либо, когда носили маску на лице, не было глазного щита (воздействие умеренного риска) в течение 4 дней после воздействия. Далее пациенты были случайным образом распределены на тех, кто получал либо плацебо, либо гидроксихлорохин (800 мг 1 раз, затем 600 мг через 6–8 ч., затем 600 мг ежедневно в течение 4 дополнительных дней). Первичный результат: частота лабораторно подтвержденного COVID-19 или заболевания, совместимого с COVID-19, в течение 14 дней. Было показано, что частота возникновения COVID-19 существенно не различалась между участниками, получавшими гидроксихлорохин (49 из 414 – 11,8%), и теми, кто получал плацебо (58 из 407 – 14,3%); абсолютное различие составило -2,4 процентных пункта (ДИ 95% от -7,0 до 2,2; p = 0,35). Нежелательные явления были более частыми у гидроксихлорохина, чем у плацебо (40,1% против 16,8%), но серьезных явлений не было. Заключение: после воздействия COVID-19 высокого или среднего риска гидроксихлорохин не предотвращал COVID-19 при использовании в качестве постконтактной профилактики в течение 4 дней после воздействия.

Теми же авторами, которые проводили первое исследование в Европе (из Марселя), был проведен сравнительный метаанализ между наблюдательными (авторы называют их Big Data) и интервенционными КИ [51]. Авторы сравнивали действенность с эффективностью. Изначально в анализ были включены 20 исследований из

8 стран (Бразилия, Китай, Франция, Иран, Саудовская Аравия, Южная Корея, Испания и США), в которых было 19270 пациентов, получавших производные хлорохина, и 11247 пациентов – в комбинации с макролидами. Из 20 КИ результаты 8 были опубликованы в медицинских журналах; 9 представлены в виде препринтов на MedRxiv; результаты одного исследования опубликованы на preprints.org; двух – доступны в виде отчета в свободном доступе в Интернете. Столкнувшись с тем, что данные были крайне противоречивыми, авторы разделили исследования по следующим признакам: исследования, основанные на анализе данных электронного реестра; исследования, основанные на монотерапии (производные хлорохина) или комбинированной терапии; исследования, где авторы имели потенциальный конфликт интересов; исследования, где у авторов не было конфликта интересов; исследования, в которых авторы проверяли, кто работал с данными – практикующий врач или аналитик-эпидемиолог; разница в препринтах и рецензируемых публикациях. По итогам такого разделения метаанализ показал, что производные хлорохина эффективны для улучшения клинических и вирусологических результатов, снижают смертность в 3 раза у пациентов, инфицированных COVID-19. В наблюдательных исследованиях антималярийные лекарства показали низкую эффективность и высокую частоту нежелательных явлений. Авторы считают, что это зачастую связано с конфликтом интересов и давлением фармацевтических компаний при принятии решений.

Заключение

В 1960 г. в больнице г. Уилтшир (Англия) доктор David Turrell в ходе изучения промывного отделяемого из носа у пациентов с простудой выделил образец B814 – штамм вируса, который не был ранее связан с любым другим известным возбудителем, вызывающим инфекции дыхательных путей у человека [1]. Было предложено называть данный патоген коронавирусом, поскольку «более или менее округлый в профиль» с характерной «полосой проекций» «напоминает солнечную корону». Долгие годы человеческий коронавирус оставался причиной простуды и лишь с начала 2000-х гг. стал вызывать тяжелые инфекционные заболевания – от поражения легочной ткани до инфекций ЦНС, которые диагностируют при COVID-19 [63]. После SARS и MERS были начаты поиски эффективных и безопасных лекарств, и именно эти разработки стали базовыми при изучении медицинских технологий при nCoV.

В данной статье приведен клинико-фармакологический анализ хорошо известных антималярийных средств, которые стали одними из первых лекарств для лечения COVID-19 практически во всем мире. В частности, 23 марта 2020 г. ВОЗ начала глобальное исследование четырех лекарств-кандидатов против COVID-19 (исследование SOLIDARITY), в том числе хлорохина и гидроксихлорохина [64]. Основой для начала многочисленных исследований послужила их противовирусная активность *in vitro* в отношении целого ряда РНК-содержащих вирусов. В то же время по-прежнему остается неясным механизм действия антималярийных средств на CoV на

фоне потенциальной высокой частоты серьезных нежелательных явлений, которые были показаны при лечении малярии. Прежде всего речь идет о ретинопатии и кардиотоксичности. Неясны оптимальная доза и продолжительность приема для лечения COVID-19, хотя фармакокинетический профиль 4-аминохинолинов изучен хорошо. Обращает на себя внимание, что период полувыведения может составлять до 4 мес. Предложенная китайскими учеными доза хлорохина (500 мг 2 раза/сут в течение 10 дней) эквивалентна дозе, рекомендуемой при малярии, однако при малярии курс может быть короче.

Что касается исследований COVID-19 в целом, то ряд авторов обращает внимание, что КИ при данной инфекции имеют серьезные фундаментальные проблемы. Так, в некоторых работах изучаемые препараты вводятся в сочетании с большим количеством других методов лечения, используемых в различные моменты времени в процессе заболевания. Многие текущие исследования были разработаны до появления информации, которая обеспечивает лучшее понимание процесса заболевания [65]. Возможно, противовирусный препарат или другие препараты могут быть полезны для критически больных пациентов, у которых нет подавляющего воспаления, но не будут эффективны для пациентов, у которых воспалительный каскад заметно активирован.

Следует отметить, что в том числе и под давлением общества антималярийные средства стали включать в клинические рекомендации (в РФ – Методические рекомендации). Таким образом, параллельно проходит КИ по Правилам надлежащей практики (GCP) со строгим протоколом и применение еще не изученного лекарства (от unlicensed до off-label) в реальной клинической практике. COVID-19 «принес» новый тренд: измеряем действенность в условиях реальной клинической практики. Однако в целом, основываясь на доступной опубликованной в рецензируемых журналах информации, антималярийные средства неэффективны для лечения COVID-19. Необходимо также отметить, что данные, на которые опирались при принятии решений о включении антималярийных средств в клинические (методические) рекомендации, были скорее данными «надежды», а включение – преждевременным под давлением общественности. В США применение антималярийных средств было начато по программе «Разрешение на использование в чрезвычайных ситуациях», а также в рамках программы CTAP (Coronavirus Treatment Acceleration Program), в которой на 20 апреля 2020 г. было зарегистрировано 72 КИ потенциальной терапии COVID-19 [66]. В России 16 апреля 2020 г. был выпущен похожий документ – Распоряжение Правительства РФ, где указано, что эффективность и безопасность антималярийных средств должна мониторироваться Росздравнадзором [67].

Выводы и рекомендации

Медикаментозное управление COVID-19 – современный запрос международной системы здравоохранения и общества в целом. Инфекция, вызываемая nCoV, изменила парадигму изучения лекарств. Опираясь на еди-

нические исследования *in vitro*; на КИ, формулирующие гипотезы; игнорируя завершение РКИ, антималярийные лекарственные средства стали массово применяться как в условиях стационара, так и на амбулаторном этапе. В то же время с позиций доказательной медицины абсолютно недостаточно клинических данных, чтобы рекомендовать использование хлорохина или гидроксихлорохина для лечения COVID-19.

рохина для лечения COVID-19. Кроме того, учитывая неблагоприятный профиль безопасности, риск применения данных лекарственных средств остается крайне высоким. Надеемся, что в ближайшее время будет доступен анализ отечественных регистров и реестров пациентов, которые получили антималярийные лекарства для лечения и профилактики COVID-19.

Литература

- Mahase E. Covid-19: Coronavirus was first described in The BMJ in 1965. *BMJ*. 2020;369:m1547. DOI: 10.1136/bmj.m1547
- Woo P., Lau S., Huang Yi., Yuen K. Coronavirus diversity, phylogeny and interspecies jumping. *Exp Biol Med* (Maywood). 2009;234:1117-1127. DOI: 10.3181/0903-MR-94
- European Centre for Disease Prevention and Control. Coronavirus disease. Available at: www.ecdc.europa.eu. Accessed 2020.
- Cheng V., Lau S., Woo P., Yuen K. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:660-694. DOI: 10.1128/CMR.00023-07
- Chan J., Lau S., To K., Cheng V., Woo P., Yuen K. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28:465-522. DOI: 10.1128/CMR.00102-14
- Zumla A., Chan J., Azhar E., Hui D., Yuen K. Coronaviruses – drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15:327-347. DOI: 10.1038/nrd.2015.37
- Gierer S., Bertram S., Kaup F., Wrensch F., Heurich A., Krämer-Kühl A., et al. The spike protein of the emerging betacoronavirus EMC uses a novel coronavirus receptor for entry, can be activated by TMPRSS2, and is targeted by neutralizing antibodies. *J Virol*. 2013;87:5502-5511. DOI: 10.1128/JVI.00128-13
- Qian Z., Dominguez S., Holmes K. Role of the spike glycoprotein of human Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in virus entry and syncytia formation. *PLoS One*. 2013;8:e76469. DOI: 10.1371/journal.pone.0076469
- Wilde A., Jochmans D., Posthuma C., Zevenhoven-Dobbe J., Nieuwkoop S., Bestebroer T., 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;58:4875-4884. DOI: 10.1128/AAC.03011-14
- Burkard C., Verheije M., Haagmans B., Kuppeveld F., Rottier P., Bosch B., et al. ATP1A1-mediated Src signaling inhibits coronavirus entry into host cells. *J Virol*. 2015;89:4434-4448. DOI: 10.1128/JVI.03274-14
- Wallace D.J. Antimalarials – the ‘real’ advance in lupus. *Lupus*. 2001;10:385-387. DOI: 10.1191/096120301678646092
- Rynes R.I. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatological diseases. *Br J Rheumatol*. 1997;36:799-805. DOI: 10.1093/rheumatology/36.7.799
- McChesney E.Q., Fitch C.D. 4-Aminoquinolines. In: Peters W, Richards WHG, editors. *Antimalarial drugs II. Current antimalarials and new drug developments*. Berlin: Springer; 1984. pp. 3-60.
- Tzekov R. Ocular toxicity due to chloroquine and hydroxychloroquine: electrophysiological and visual function correlates. *Doc Ophthalmol*. 2005;110:111-120. DOI: 10.1007/s10633-005-7349-6
- Rynes R.I., Parke A.L. Introduction to symposium on antimalarial therapy and lupus. *Lupus*. 1993;2:S1.
- Ben-Zvi I., Kivity S., Langevitz P., Shoenfeld Y. Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012;42:145-153. DOI: 10.1007/s12016-010-8243-x
- Canadian rheumatology association Canadian Consensus Conference on hydroxychloroquine. *J Rheumatol*. 2000;27:2919-2921. PMID: 11128686
- Browning D.J. Pharmacology of chloroquine and hydroxychloroquine. *hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy. Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy*. 2014:35-63. DOI: 10.1007/978-1-4939-0597-3_2
- Tanenbaum L., Tuffanelli D.L. Antimalarial agents: chloroquine, hydroxychloroquine, and quinacrine. *Arch Dermatol*. 1980;116:587-591. DOI: 10.1001/archderm.116.5.587
- Gustafsson L., Walker O., Alván G., Beermann B., Estevez F., Gleisner L., et al. Disposition of chloroquine in man after single intravenous and oral doses. *Br J Clin Pharmacol*. 1983;15:471-479. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1983.tb01532.x
- Titus E.O. Recent developments in the understanding of the pharmacokinetics and mechanism of action of chloroquine. *Ther Drug Monit*. 1989;11:369-379. PMID: 2662478
- Banks C.N. Melanin: blackguard or red herring? Another look at chloroquine retinopathy. *Aust N Z Ophthalmol*. 1987;15:365-370. DOI: 10.1111/j.1442-9071.1987.tb00097.x
- Mackenzie A.H. Dose refinements in long-term therapy of rheumatoid arthritis with antimalarials. *Am J Med*. 1983;75:40-45. DOI: 10.1016/0002-9343(83)91269-X
- Bauman J., Tisdale J. Chloroquine and hydroxychloroquine in the era of SARS-CoV2: caution on their cardiac toxicity. *Pharmacotherapy*. 2020;40(5):387-388. DOI: 10.1002/phar.2387
- Ono C., Yamada M., Tanaka M. Absorption, distribution and excretion of ¹⁴C-chloroquine after single oral administration in albino and pigmented rats: binding characteristics of chloroquine-related radioactivity to melanin in-vivo. *J Pharm Pharmacol*. 2003;55:1647-1654. DOI: 10.1211/0022357022340
- Hobbs H.E., Sorsby A., Freedman A. Retinopathy following chloroquine therapy. *Lancet*. 1959;2:478-480. DOI: 10.1016/s0140-6736(59)90604-x
- Bernstein H. Ocular safety of hydroxychloroquine sulfate (Plaquenil) *South Med J*. 1992;85:274-279. DOI: 10.1097/00007611-199203000-00010
- Kishimoto M., Deshpande G., Yokogawa N., Buyon J., Okada M. Use of hydroxychloroquine in Japan. *J Rheumatol*. 2012;39:1296-1297. DOI: 10.3899/jrheum.111569
- COVID-19 and CSRC: Drug Guidance Resources. Available at: <https://cardiac-safety.org/covid-19-and-csrc-drug-guidance-resources/>. Accessed 2020.

30. Blignaut M., Espach Y., Vuuren M., Dhanabalan K., Huisamen H. Revisiting the cardiotoxic effect of chloroquine. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2019;33(1):1-11. DOI: 10.1007/s10557-018-06847-9
31. Chatre C., Roubille F., Vernhet H., Jorgensen C., Pers Y. Cardiac complications attributed to chloroquine and hydroxychloroquine: a systematic review of the literature. *Drug Saf.* 2018;41(10):919-931. DOI: 10.1007/s40264-018-0689-4
32. Savarino A., Boelaert J., Cassone A., Majori G., Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *Lancet Infect Dis.* 2003;3(11):722-727. DOI: 10.1016/s1473-3099(03)00806-5
33. Berthet I. Scientific Work of Christian De Duve. *Bull Mem Acad R Med Belg.* 2007;162(10-12):499-504. PMID: 18557391
34. Ferreira D., Santo M., Rebello M., Rebello M. Weak bases affect late stages of Mayaro virus replication cycle in vertebrate cells. *J Med Microbiol.* 2000;49:313-318. DOI: 10.1099/0022-1317-49-4-313
35. Harley C., Dasgupta A., Wilson D. Characterization of herpes simplex virus-containing organelles by subcellular fractionation: role for organelle acidification in assembly of infectious particles. *J Virol.* 2001;75:1236-1251. DOI: 10.1128/JVI.75.3.1236-1251.2001
36. Randolph V., Winkler G., Stollar V. Acidotropic amines inhibit proteolytic processing of flavivirus prM protein. *Virology.* 1990;174:450-458. DOI: 10.1016/0042-6822(90)90099-d
37. Tsai W., Nara P., Kung H., Oroszlan S. Inhibition of human immunodeficiency virus infectivity by chloroquine. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1990;6:481-489. DOI: 10.1089/aid.1990.6.481
38. Baughman R., Lower E., Bois R. Sarcoidosis. *Lancet.* 2003;361:1111-1118. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12888-7
39. Jeong J-Y., Jue D-M. Chloroquine inhibits processing of tumor necrosis factor in lipopolysaccharide stimulated RAW 264.7 macrophages. *J Immunol.* 1997;158:4901-4907. PMID: 9144507
40. Chinese Clinical Trial Registry. Available at: www.chictr.org.cn/. Accessed 2020.
41. Yao X., Ye F., Zhang M., Cui C., Huang B., Niu P., 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.* 2020;71(15):732-739. DOI: 10.1093/cid/ciaa237
42. 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
43. Gautret P., Lagier J., Parola P., Hoang V., Meddeb L., Mailhe M., et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(1):105949. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
44. Joint ISAC and Elsevier statement on Gautret et al. paper. Available at: www.journals.elsevier.com/international-journal-of-antimicrobial-agents/news/joint-isac-and-elsevier-statement-on-gautret-et-al-paper. Accessed 2020.
45. Sanders J., Monogue M., Jodlowski T., Cutrell J. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA.* 2020;323(18):1824-1836. DOI: 10.1001/jama.2020.6019
46. Information for Clinicians on Investigational Therapeutics for Patients with COVID-19. Available at: www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html. Accessed 2020.
47. Colson P., Rolain J., Lagier J., Brouqui P., Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(4):105932. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932
48. Cortegiani A., Ingoglia G., Ippolito M., Giarratano A., Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Crit Care.* 2020;57:279-283. DOI: 10.1016/j.jccr.2020.03.005
49. Clinical Trials Management. Belousov D.Yu., Zyryanov S.K., Kolbin A.S., Eds. 1st Ed. M.: Buki Vedi: OKI Publishing House, 2017. 676 p. Available at: <https://clck.ru/Ec85Z>. (Управление клиническими исследованиями Под общ. ред. Белоусова Д.Ю., Зырянова С.К., Колбина А.С. 1-е изд. М. : Буки Веди : Издательство ОКИ, 2017. 676 с. Доступно по адресу: <https://clck.ru/Ec85Z>.)
50. European Union Pharmaceutical Forum, High Level Pharmaceutical Forum 2005-2008. Available at: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/4fdff639-47cc-4f90-9964-142757d2515a>. Accessed 2020.
51. Millionab M., Gautretac P., Colsona P., Roussel Y., Dubourg G., Chabriereab E., et al. Clinical Efficacy of Chloroquine derivatives in COVID-19 Infection: Comparative meta-analysis between the Big data and the real world. *New Microbes and New Infections.* Available online 6 June 2020, 100709. In Press, Journal Pre-proof.
52. Global Coronavirus COVID-19 Clinical Trial Tracker. Available at: www.covid-trials.org/. Accessed 2020.
53. Kolbin A.S. An early assessment of the efficacy of medicines in the treatment of patients with COVID-19. *Infekcija i imunitet.* 2020;10(2):277-286. Russian. (Колбин А.С. Ранняя оценка эффективности лекарственных средств при лечении больных с COVID-19. *Инфекция и иммунитет.* 2020;10(2):277-286.) DOI: 10.15789/2220-7619-AEA-1458
54. Borba M., Almeida Val F., Sampaio V., Alexandre M., Melo G., Brito M., et al. CloroCovid-19 Team. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2020;3(4):e208857. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8857
55. Geleris J., Sun Y., Platt J., Zucker J., Baldwin M., Hripcsak G., et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2411-2418. DOI: 10.1056/NEJMoa2012410
56. Rosenberg E., Dufort E., Udo T., Wilberschied L., Kumar J., Tesoriero J., et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. *JAMA.* 2020;323(24):2493-2502. DOI: 10.1001/jama.2020.8630
57. Singh A., Singh A., Singh R., Misra A. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):589-596. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.05.017
58. Mehra M., Desai S., Ruschitzka F., Patel A. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet.* 2020;S0140-6736(20)31180-6. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6
59. Watson J. Open letter to MR Mehra, SS Desai, F Ruschitzka, and AN Patel, authors of "Hydroxychloroquine or chloroquine

- with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis" (In *Lancet*. 2020 May 22:S0140-6736(20)31180-6. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6). Available at: <https://zenodo.org/record/3862789#.XtOINJ4zZmD>. Accessed 2020.
60. Mehra M.R., Ruschitzka F., Patel A. Retraction – Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020;395(10240):1820. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31324-6
 61. Hernandez A., Roman Y., Pasupuleti V., Barboza J., White M. Hydroxychloroquine or chloroquine for treatment or prophylaxis of COVID-19: a living systematic review. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):287-296. DOI: 10.7326/M20-2496
 62. Boulware D., Pullen M., Bangdiwala A., Pastick K., Lofgren S., Okafor E., et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:517-525. DOI: 10.1056/NEJMoa2016638
 63. Zubair A., McAlpine L., Gardin T., Farhadian S., Kuruvilla D., Spudich S. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019. A review. *JAMA Neurol*. 2020;77(8):1018-1027. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2065
 64. WHO Official Updates – Coronavirus Disease 2019. Available at: [who.int/https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments). Accessed 2020.
 65. Bauchner H., Fontanarosa P. Randomized clinical trials and COVID-19: managing expectations. *JAMA*. 2020 May 4. DOI: 10.1001/jama.2020.8115
 66. The Path Forward: Coronavirus Treatment Acceleration Program. Available at: www.fda.gov/news-events/fda-voices-perspectives-fda-leadership-and-experts/path-forward-coronavirus-treatment-acceleration-program. Accessed 2020.
 67. Order of the Government of the Russian Federation dated 04.16.2020 No. 1030-p. Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202004160037>. Russian. (Распоряжение Правительства Российской Федерации от 16.04.2020 № 1030-р. Доступно по адресу: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202004160037>.)