

РАННЯЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С COVID-19

А.С. Колбин^{1,2}

¹ ФГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

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

Резюме. Коронавирусная инфекция 2019 года является современным вызовом мировому сообществу. На фоне отсутствия вакцин эффективные и безопасные лекарства являются urgentным запросом системы здравоохранения. Нами была проведена оценка медицинских технологий, изучаемых при COVID-19. Поиск проводили с помощью международного ресурса ClinicalTrials.gov на начало апреля 2020 года. В результате было показано, что количество новых клинических исследований в мире, посвященных COVID-19, увеличивается на 65% в неделю. Чаще проводятся интервенционные клинические испытания II и III фазы. Большая часть исследований запланирована или проводится в Западной Европе (n = 92), Китае (n = 79) и США (n = 51). Как правило, оценивают суррогатные точки, такие как: клиническое выздоровление, облегчение заболевания на основе баллов по симптомам (лихорадка, кашель, диарея, миалгия, одышка), отсутствие прогрессирования одышки, скорость искусственной вентиляции, скорость поступления в отделение интенсивной терапии и т.д. В основном изучают антималярийные лекарства. В настоящее время невозможно обсуждать эффективность и безопасность того или иного лекарства в лечении COVID-19, так как большинство исследований только начато. Предлагаемые сейчас в клинических рекомендациях терапевтические схемы не имеют под собой доказательной базы, а указанные в них исследования в лучшем случае считаются генерирующими гипотезы.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, клинические испытания, хлорохин, гидроксихлорохин, ремдесивир, лопинавир/ритонавир, моноклональные антитела.

AN EARLY ASSESSMENT OF THE EFFICACY OF MEDICINES IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH COVID-19

Kolbin A.S.^{a,b}

^a First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, Russian Federation

^b St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Coronavirus infection 2019 is considered a modern challenge to the world community. In the absence of vaccines and antivirals, effective and safe medicines are an urgent request from the healthcare system. We have evaluated the medical technologies for COVID-19 which are being examined. The search was conducted on the ClinicalTrials.gov at the beginning of April 2020. As a result it was shown that the growth of new clinical trials in the world devoted to COVID-19 is growing by 65% per week. More often, interventional clinical trials of the II and III phases are carried out. Most studies are planned or conducted in Western Europe (n = 92), China (n = 79), and the United States (n = 51). Surrogate points

Адрес для переписки:

Колбин Алексей Сергеевич
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8,
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ имени акад. И.П. Павлова МЗ РФ.
Тел.: 8 921 759-04-49.
E-mail: alex.kolbin@mail.ru

Contacts:

Aleksey S. Kolbin
197022, Russian Federation, St. Petersburg, L. Tolstoy str., 6/8,
Pavlov First State Medical University.
Phone: +7 921 759-04-49.
E-mail: alex.kolbin@mail.ru

Библиографическое описание:

Колбин А.С. Ранняя оценка эффективности лекарственных средств при лечении больных с COVID-19 // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 2. С. 277–286. doi: 10.15789/2220-7619-AEA-1458

Citation:

Kolbin A.S. An early assessment of the efficacy of medicines in the treatment of patients with COVID-19 // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2020, vol. 10, no. 2, pp. 277–286. doi: 10.15789/2220-7619-AEA-1458

are usually evaluated, such as: clinical recovery, symptom-based disease relief (fever, cough, diarrhea, myalgia, shortness of breath), lack of progression of shortness of breath, rate of artificial ventilation, rate of admission to the intensive care unit, etc. It is antimalarial drugs that are mainly studied. Currently, it is not possible to discuss the efficacy and safety of a drug in the treatment of COVID-19, as most studies have just begun. The therapeutic regimens proposed now in clinical recommendations have no evidence base, and the studies indicated in them are at best considered hypothesizing.

Key words: coronavirus infection, COVID-19, clinical trials, chloroquine, hydroxychloroquine, remdesivir, lopinavir/ritonavir, monoclonal antibodies.

Актуальность

В декабре 2019 года вспышка коронавирусной болезни (COVID-19) в Китае распространилась почти по всем странам и привела к серьезной нагрузке на мировую систему здравоохранения и негативно отразилась на всех аспектах жизни населения земного шара [39]. По данным ВОЗ, приблизительно 15% людей с COVID-19 имеют тяжелую форму заболевания с поражением в основном дыхательных путей, зачастую с высокой летальностью [35]. Анализ контактов, за которым следуют карантин и изоляция, могут эффективно сократить распространение COVID-19. Конечно, ношение масок, мытье рук и дезинфекция поверхностей также способствуют снижению риска заражения. В то же время этиотропная и патогенетическая терапии COVID-19 в настоящее время не одобрены. Хотя международные и национальные экспертные медицинские организации предлагают различные медикаментозные схемы, принципы их создания, источники информации о самих лекарствах, включенных в них, остаются дискуссионными [4, 11, 14, 15, 35].

Целью настоящего исследования была оценка эффективности и безопасности медицинских технологий (лекарств) при COVID-19.

Материалы и методы

Инфекция. COVID-19 (Corona Virus Disease 2019) — это инфекционное заболевание, вызванное новым коронавирусом в 2019 году [35]. SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) — тяжелый острый респираторный синдром, представляет собой вирусное респираторное заболевание. Возбудитель — коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) [12]. MERS (Middle East respiratory syndrome) — ближневосточный респираторный синдром, также связанный с коронавирусом (MERS-CoV).

Оценка технологий здравоохранения. Оценка медицинских технологий (ОМТ) это междисциплинарная область, изучающая медицинские, социальные, этические и экономические аспекты применения медицинских технологий (лекарств, изделий медицинского назначения и т.д.). Выделяют раннюю и классическую ОМТ [3]. Как правило, первый вид ОМТ используют

на этапах доклинического и клинического исследования лекарственного средства. В данном случае мы изучаем действенность (efficacy); условием такого исследования считают состояние, когда проводится рандомизация лекарства в сравнении с плацебо. Если же мы проводим сравнение нового лекарства не с плацебо, а с имеющимся уже в клинике лекарственным средством или иной медицинской технологией, такой вид эффекта называют сравнительной действенностью (relative efficacy). Условием проведения таких исследований по прежнему остается рандомизация, строгие критерии включения и исключения пациентов в исследования, а так же прочие требования системы «Надлежащая клиническая практика» (Good Clinical Practice, GCP). Вторым источником данных являются «данные реальной клинической практики» или «данные реального мира» (Real-World Data, RWD). Здесь мы изучаем эффективность (effectiveness) или сравнительную эффективность (relative effectiveness). Здесь мы изучаем эффективность (effectiveness) или сравнительную эффективность (relative effectiveness), то есть анализируем преимущества нового лекарства над уже используемыми средствами в реальной клинической практике, зачастую с утвержденными протоколами лечения и профилактики заболеваний [2].

Исследования. Применяли следующую классификацию исследований: интервенционное клиническое испытание (Clinical trial); минимально интервенционное клиническое испытание (Low-intervention clinical trial); неинтервенционные исследования. К Clinical trial относят любое исследование, отвечающее хотя бы одному из условий: добровольцы заранее информированы об определенной стратегии терапии; решение назначить исследуемое средство принимается одновременно с решением включить субъекта в исследование; испытание проходит вне рамок обычной клинической практики. В данном случае чаще проводят рандомизированные клинические исследования (РКИ), зачастую плацебо-контролируемые [5]. К минимальным интервенционным клиническим испытаниям относят испытания у людей, где все исследуемые лекарства, кроме плацебо, зарегистрированы. К неинтервенционным исследованиям относят проспективные и ретроспектив-

ные наблюдательные исследования, участники которых не рандомизированы. Выбор лечения в данном случае осуществляет пациент или его лечащий врач с учетом наличия или отсутствия того или иного лекарств, возможностью или не возможностью его приобрести.

Доказательства. Исторически сложилось так, что иерархии данных связаны с «доказательной медициной». Научная информация может считаться надежной и обобщаемой, когда разные исследователи сообщили о схожих результатах. В этой связи у РКИ есть много преимуществ: проспективный дизайн, заранее заданные, четко определенные конечные и суррогатные валидированные точки (исходы), группы рандомизации и контроля, а также ослепление, зачастую всего исследования, в целях обеспечения непредвзятых оценок. По этим причинам РКИ были размещены в основе всех иерархий доказательств и считаются «золотым стандартом» [1].

Ресурсы. В мире существует несколько источников данных по клиническим исследованиям: Китай (<http://www.chictr.org.cn>); Евросоюз (www.clinicaltrialsregister.eu); Россия (<https://www.gosminzdrav.ru>). Самым крупным международным ресурсом считают ClinicalTrials.gov, регистрируемые там клинические исследования проверяются и одобряются Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA).

Поиск. Нами дважды была проанализирована база данных ClinicalTrials.gov: первый раз — 31 марта 2020 г.; второй раз — 6 апреля 2020 г. Поиск велся с использованием следующих ключевых слов: SARS-CoV-2; 2019-nCoV; 2019 novel coronavirus; severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

Результаты

Данные поиска

В результате было показано, что за период 3 недель 2020 года количество клинических исследований (КИ) нарастает, при этом темп нарастания стал выше. Так, если на конец марта это было 84 в неделю, то на начало апреля уже 114 исследований в неделю. Большая часть КИ запланирована или проводится в Западной Европе ($n = 92$), Китае ($n = 79$) и США ($n = 51$). Подавляющее число исследований (71,8%) являются интервенционными, РКИ, плацебо-контролируемыми. По фазам КИ разделяются на I — 9,1% исследований; II — 34,9%; III — 27,2%; IV — 7,1%. Ряд исследований невозможно оценить по тому, к какой фазе КИ их можно отнести (в 21,7%). В основном оценивают или планируют к оценке суррогатные точки, такие

как: клиническое выздоровление, облегчение заболевания на основе баллов по симптомам (лихорадка, кашель, диарея, миалгия, одышка), отсутствие прогрессирования одышки, время нахождения пациента на искусственной вентиляции легких, скорость поступления в отделение интенсивной терапии и т.д. По данным, извлеченным из ClinicalTrials.gov, невозможно сейчас обсуждать эффективность какой-либо технологии, так как исследования только начинаются, либо идет набор пациентов, либо он вот-вот начнется. Так, из 330 одобренных к проведению КИ, чуть менее половины исследований активны ($n = 160$). Более чем в половине случаев (51,5%) исследования заявлены, одобрены, но инициаторы пока не приступили к набору пациентов.

Только девять исследований из 330 закончены на начало апреля 2020 года. Из них семь посвящены анализу течения заболевания, осложнениям, диагностическим критериям, прогностическим факторам. Только 2 КИ были посвящены лекарственным средствам. В одном случае это был анализ антималярийного лекарства гидроксихлорохина. Название исследования — «Эффективность и безопасность гидроксихлорохина для лечения пневмонии, вызванной 2019-nCoV (НС-nCoV)». По дизайну это было интервенционное, открытое, параллельное, рандомизированное испытание на 30 участниках. Результаты обрабатывают (ClinicalTrials.gov, номер: NCT04261517). Во втором случае это был анализ терапевтической эффективности ингибитора протеазы гепатита С — данопревира. Исследование — «Оценка Ганово (Данопревир) в сочетании с ритонавиром в лечении новой коронавирусной инфекции»: интервенционное клиническое испытание, открытое, на 11 участниках. Результаты также в стадии обработки (ClinicalTrials.gov, номер: NCT04291729). В целом из 330 КИ (рис. 1). 56% были посвящены лекарственным средствам, в 33% изучают клиническое течение заболевания и его осложнений, прогнозирование исходов, выделение групп риска, организационные меры, в 5 и 6% изучают эффективность различных тестов и респираторную терапию соответственно; в 2% проводится анализ китайской медицины и в 1,5% — изучение вакцин.

В апреле 2020 г на сайте ClinicalTrials.gov были зарегистрированы два КИ для изучения роли БЦЖ (Bacillus Calmette–Guerin) в отношении COVID-19. Первое исследование будет проводиться в Нидерландах под названием «Снижение прогулов среди работников здравоохранения при пандемии SARS-CoV-2 с помощью вакцины Bacillus Calmette–Guerin» (ClinicalTrials.gov, номер: NCT04328441). Клини-

ческое испытание является плацебо-контролируемым адаптивным многоцентровым рандомизированным. Планируется к включению в исследование 15 000 участников, окончание намечено на 26 декабря 2020 года. Второе исследование планируют в Австралии под названием «Вакцинация БЦЖ для защиты работников здравоохранения от COVID-19» (BRACE). КИ будет открытым рандомизированным и контролируемым, III фаза с участием до 4170 медицинских работников. Целью исследования будет определение влияния вакцинации БЦЖ на частоту и тяжесть COVID-19 во время пандемии 2020 года. Окончание КИ — 30 марта 2022 года (ClinicalTrials.gov, номер: NCT04327206).

Только лекарствам посвящено 172 исследования (рис. 2). За 3 недели 2020 года (конец марта — начало апреля), произошло постепенное смещение тренда от сравнения одного какого-то лекарства с плацебо (изучение эффективности) к сравнению нескольких лекарственных средств между собой (сравнительная эффективность). Лидерами в таких сравнениях являются антималярийные средства (гидроксихлорохин и хлорохин). Именно за счет них и произошел прирост в данном сегменте КИ (16%). Примерно 11% исследований посвящены изучению моноклональных антител, прежде всего тоцилизумабу в предотвращении цитокинового шторма. Из группы малых молекул прямого противовирусного действия (9%) в основном изучают роль ремдесивира.

Краткая фармакодинамическая характеристика изучаемых лекарственных средств с позиции их применения при COVID-19

Антималярийные средства

На апрель 2019 года в КИ в основном изучают антималярийные средства (рис. 2), а точнее двух их представителей: хлорохин и гидроксихлорохин. По данным ClinicalTrials.gov, проводят 27 РКИ, сравнивающих их с плацебо (действенность), и как минимум 16, сравнивающих их с другими лекарствами (сравнительная действенность). Хлорохин — широко используемое лекарство против малярии и аутоиммунных заболеваний (таких как системная красная волчанка и ревматоидный артрит). В 2006 г. в журнале «The Lancet Infectious Diseases» было показано, что он также может быть потенциальным противовирусным средством [30]. В частности, хлорохин/гидроксихлорохин в клинических испытаниях были применены для лечения ВИЧ-1-инфицированных пациентов. В то же время механизм их противовирусного действия остается обсуждаемым.

По данным М. Vincent и соавт. (2005), хлорохин является слабым основанием, после введения в организм человека лекарство повышает рН кислых внутриклеточных органелл, таких как эндосомы/лизосомы, которые в свою очередь необходимы для слияния мембран вируса и клетки млекопитающего [34]. Поскольку подкисление имеет решающее значение для созревания и функционирования эндосом,

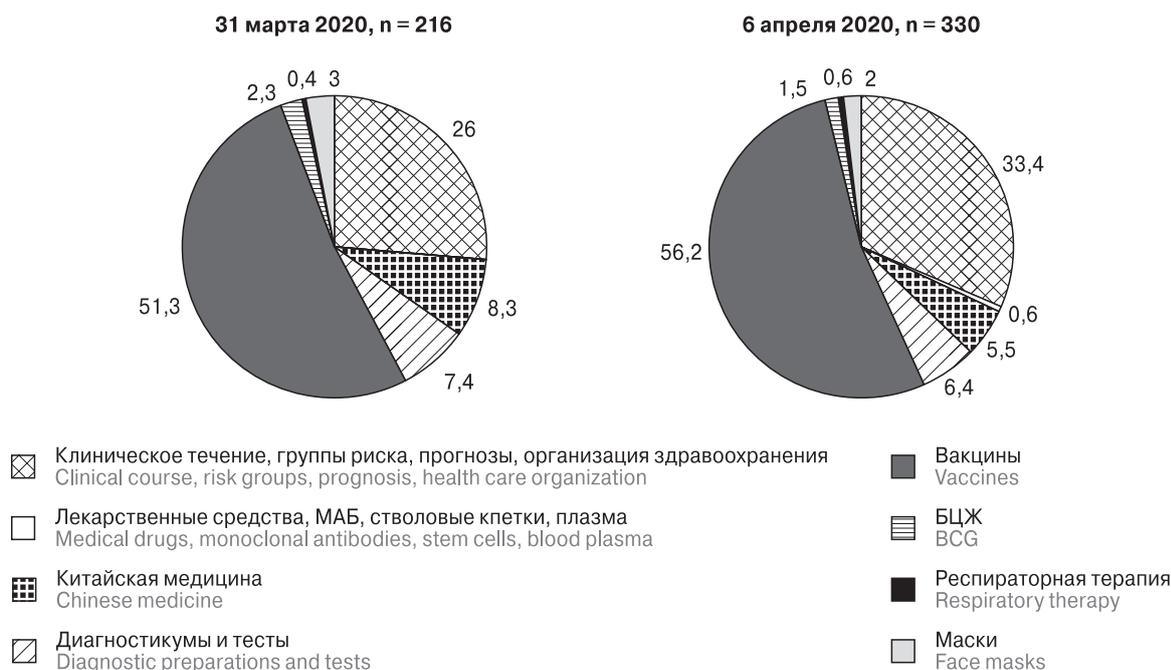


Рисунок 1. Клинические исследования различных медицинских технологий для управления COVID-19
 Figure 1. Clinical studies of different medical technologies to manage COVID-19

предполагают, что созревание эндосом при введении хлорохина/гидрохлорохина может блокироваться на промежуточных стадиях эндоцитоза. В итоге это приводит к неспособности дальнейшего транспорта вирионов в конечный сайт высвобождения, к блокировке сборки нового вириона. Явление влияния различных веществ на созревание лизосом было сформулировано в свое время Де Дювом (1974) и названо в последующем лизосомотропизмом [9]. В России эффект влияния различных химических веществ на лизосомы, при лечении хронических инфекционных заболеваний, в частности туберкулеза, изучался Ю.Н. Куруновым [6]. Современные эксперименты показали, что хлорохин действительно блокировал транспорт SARS-CoV-2 из ранних эндосом в эндолизосомы [27].

Следующим возможным механизмом действия является иммуносупрессивный эффект хлорохина, используемый при лечении системной красной волчанки. Сообщалось, что в ответ на инфекцию SARS-CoV-2 резко увеличивается экспрессия таких провоспалительных цитокинов, как IL-6 и IL-10. Это может привести к цитокиновому шторму с последующей полиорганной недостаточностью и смертью. И хлорохин, и гидрохлорохин обладают иммуномодулирующим действием и могут подавлять иммунный ответ [31].

Эксперименты, проведенные Е. Keyaerts и соавт. (2004) *in vitro* показали, что хлорохин влияет на раннюю стадию репликации коронавируса SARS [23]. Согласно ряду данных, входными воротами для проникновения в клетку человека при COVID-19 является рецептор ACE2 (Angiotensin-converting enzyme 2) [40]. Исследователи из Центра по контролю и профилактике заболеваний (Атланта, Джорджия, США) сообщили о том, что *in vitro* хлорохин нарушает гликозилирование рецептора коронавируса SARS ACE2 [34]. По их мнению, именно ингибирование гликозилтрансфераз вируса является основным механизмом действия хлорохина.

На апрель 2020 года хлорохин включен практически во все мировые клинические рекомендации по профилактике и лечению COVID-19 [4]. Гидрохлорохин сульфат (производное хлорохина) был впервые синтезирован в 1946 г. путем введения гидроксильной группы в хлорохин. В экспериментах на животных было продемонстрировано, что он является гораздо менее токсичным (примерно на 40%), чем хлорохин [26]. Используя популяционное фармакокинетическое моделирование и физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование (Physiologically Based Pharmacokinetic, PBPK), было установлено, что гидрохлорохин является более мощным, чем хлорохин, средством для инфицированных SARS-CoV-2

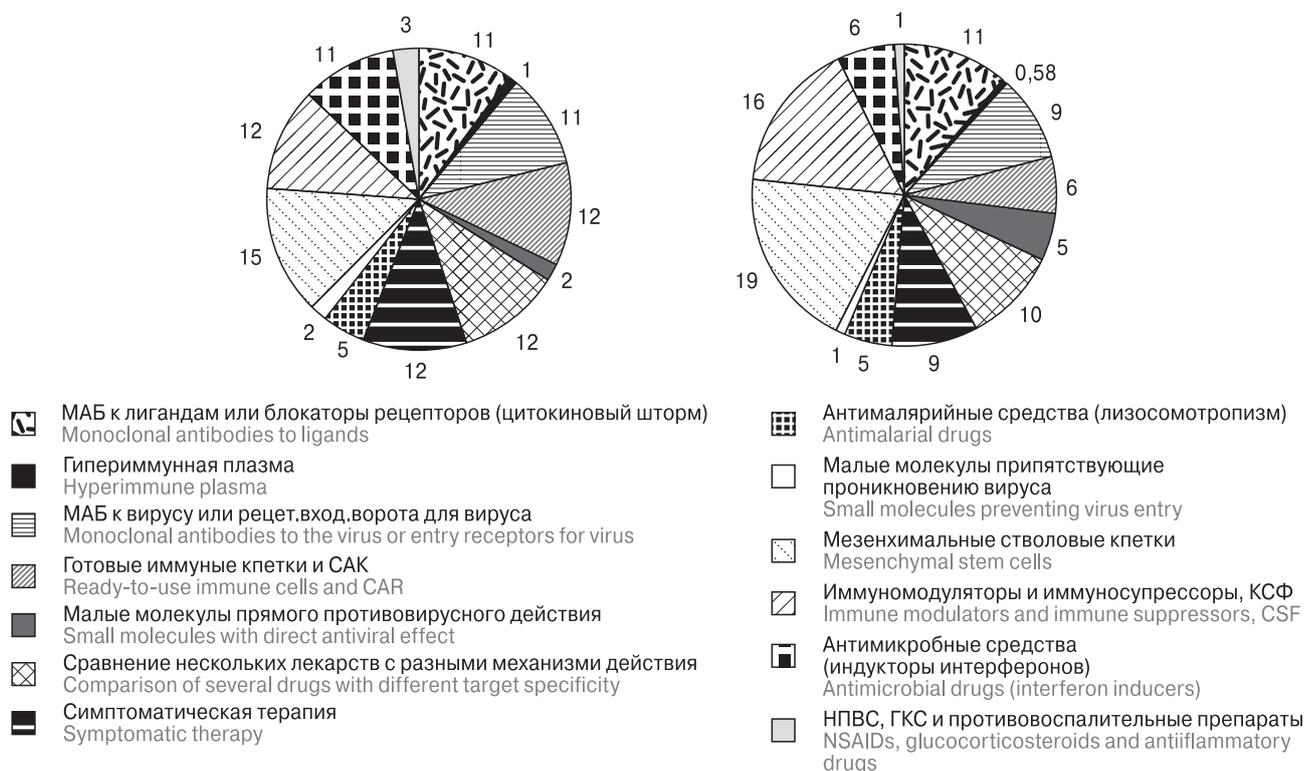


Рисунок 2. Клинические исследования лекарственных средств для управления COVID-19

Figure 2. Clinical studies of medical drugs for COVID-19 management

[40]. В связи с этим при анализе международных клинических рекомендаций, гидроксихлорохин встречается чаще. В то же время оптимальная доза как хлорохина, так и гидроксихлорохина для SARS-CoV-2, так все еще неизвестна и изучается [37, 39].

Малые молекулы прямого противовирусного действия (рис. 2)

Ремдесивир. На апрель 2020 года с ремдесивиром проводят 8 РКИ, сравнивающих его с плацебо (действенность), и как минимум 3, сравнивающих с другими лекарствами (сравнительная действенность). Изначально ремдесивир был разработан для лечения вируса Эбола [28]. Основным механизмом действия является его способность конкурировать за РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRP), что теоретически позиционирует его как средство широкого спектра против всех РНК-вирусов [33]. Что касается SARS-CoV, то в моделях на мышах как профилактический, так и терапевтический прием ремдесивира улучшал функцию легких и уменьшал вирусную нагрузку [32]. При этом ремдесивир был использован для лечения первого случая инфекции COVID-19 в США. На фоне его приема клиническое состояние пациента улучшилось [22].

Фавипиравир. Фавипиравир, также известный как T-705, является противовирусным препаратом, который был одобрен в 2014 году в Японии для лечения инфекций, вызываемых пандемическим вирусом гриппа. После введения, лекарство проходит внутрь инфицированной клетки, где из пролекарства превращается в активную фосфорилированную форму, которая и распознается в итоге вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразой как необходимый субстрат для репликации [17]. Противовирусная активность была получена не только при гриппе, но и при лечении пациентов, инфицированных вирусом Эбола и вирусом Ласса. Это позволило расценивать фавипиравир как противовирусное средство и для других РНК-вирусов.

Ингибиторы протеаз (рис. 2)

На апрель 2020 года с ингибиторами протеаз проводят 3 РКИ, сравнивающих их с плацебо (действенность), и как минимум 12, сравнивающих их с другими лекарствами (сравнительная действенность).

Лопинавир/ритонавир. Лопинавир/ритонавир — комбинация двух ингибиторов протеаз ВИЧ (протеазы и аспартилпротеазы) стала одним из первых средств, который рекомендовали для лечения COVID-19. Ранее было показано, что лопинавир обладает активностью как *in vitro*, так и в экспериментах на животных против коронавируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) [13, 16, 36]. Было высказано предположение, что комбинация

лопинавир-ритонавир является потенциально эффективной и при COVID-19. В настоящее время проводят как минимум три клинических исследования по эффективности и безопасности лопинавира/ритонавира. Схожее средство — даунавир — изучают в двух КИ.

Рибавирин. Рибавирин, аналог гуанозина, представляет собой противовирусное соединение, используемое для лечения нескольких вирусных инфекций, включая РС-инфекцию, гепатит С и некоторые вирусные геморрагические лихорадки. Обнадеживающие результаты были получены с рибавирином и на модели MERS-CoV у макак-резусов [19]. На апрель 2020 г. проводят как минимум одно сравнительное исследование лопинавира/ритонавира vs рибавирин vs интерферон бета-1b.

Что касается ингибиторов протеаз вирусного гепатита С, то на апрель 2020 года проводят клиническое исследование с данопревиrom [25].

Малые молекулы, препятствующие проникновению вируса (рис. 2)

На апрель 2020 года с малыми молекулами, препятствующими проникновению вируса, проводят 7 РКИ сравнивающие их с плацебо (действенность).

Антагонисты ACE1 (angiotensin-converting enzyme 1 gene) или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента 1 типа (ИАПФ), блокаторы рецептора ангиотензин-II (БРА), агонисты ACE2. Согласно одной из теорий, основным путем проникновения вируса в эпителиальные клетки являются рецепторы ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2 gene), высокая экспрессия которых отмечена в ЖКТ, сердце, почках и в альвеолярных клетках II типа [29]. Известно, что SARS-CoV-2 имеет вирусную оболочку, усыпанную шипами — гликопротеинами, состоящими из двух субъединиц. Субъединица S1 связывается с ACE2 на поверхности клетки, а субъединица S2 сливается с клеточной мембраной. Другой фермент-хозяин, сериновая протеаза TMPRSS2, затем способствует проникновению SARS-CoV-2 в клетку человека. Теоретически, ИАПФ и БРА могут быть факторами риска для развития COVID-19, так как ингибируя активность ACE1 они повышают ACE2, а это в свою очередь может увеличить проникновение вируса в клетки [8]. В то же время клинических подтверждений, свидетельствующих о том, что эти лекарства ухудшают результаты при COVID-19 пока нет. На этом фоне, Совет по гипертензии Европейского общества кардиологов (Council on Hypertension of the European Society of Cardiology), а затем и Американская ассоциация кардиологов, Американское общество по сердечной недостаточности и Американский колледж кардиологов (American Heart Association, the Heart Failure Society of America, American

College of Cardiology) рекомендует, чтобы врачи и пациенты продолжали лечение этими средствами и ни в коем случае их не отменяли [29].

Флюдаза (DAS181). Ведется как минимум четыре клинических исследования с флюдазой (DAS181). Данное лекарство представляет собой рекомбинантный слитый белок сиалидазы, состоящий из каталитического домена сиалидазы, полученного из *Actinomyces viscosus*. Указанная актиномицета входит в состав нормальной оральной и желудочно-кишечной микрофлоры человека. Изначально, флюдаза показала эффективность при вирусе гриппа у животных [24]. В ходе анализа литературы, данных исследований *in vitro* и на животных, была показана его потенциальная эффективность и при COVID-19 [20].

Моноклональные антитела, блокирующие растворимые лиганды или рецепторы к лигандам

На апрель 2020 года с моноклональными антителами, блокирующими растворимые лиганды или рецепторы к лигандам, проводят двенадцать РКИ, сравнивающие их с плацебо (действенность), и как минимум 6, сравнивающих их с другими лекарствами (сравнительная действенность).

Тоцилизумаб. Самым частым изучаемым лекарством является тоцилизумаб — гуманизированное моноклональное антитело к рецептору IL-6. Показано, что при COVID-19 развивается вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (или цитокиновый шторм), характеризующийся молниеносной и фатальной гиперцитокинемией с полиорганной недостаточностью. Зачастую именно это и является причиной смертельного исхода. Схожая проблема возникает при использовании CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-Cell) терапии при лечении В-клеточного острого лимфобластного лейкоза, где уже доказана ведущая роль IL-6 как медиатора дисфункции органов, связанных с цитокиновым штормом [21]. Тоцилизумаб является единственным одобренным FDA лекарством для купирования цитокинового шторма при CAR-T.

Необходимо подчеркнуть, что если вообще анализировать дизайн исследований всех лекарств при COVID-19, то именно для моноклональных антител КИ планируют с наиболее перспективными исходами. Так, запущена фаза 2 интервенционного клинического испытания с тоцилизумабом — многоцентровое одноэтапное открытое. Все зарегистрированные пациенты получают лечение тоцилизумабом. Измеряют уровень смертности за один месяц, и он же является основной конечной точкой. Параллельно запущено наблюдательное когортное исследование, где участвуют пациенты,

которые не имеют права на участие в исследовании фазы 2 (были интубированы более чем за 48 ч до регистрации). Размер выборки наблюдательного исследования не определен априори, и когорту закроют в конце всего проекта. В обеих исследовательских группах участники получают две дозы тоцилизумаба 8 мг/кг веса тела с интервалом 12 ч (ClinicalTrials.gov, номер: NCT04317092).

Проводят также клинические исследования с сарилумабом (n = 4), блокатором рецептора IL-6; бевацизумабом (n = 2), моноклональным антителом, ингибирующим биологическую активность фактора роста эндотелия сосудов; барицитинибом (n = 1), антителом к фактору некроза опухолей; меплазумабом (n = 1), антителом к CD147.

Ограничение

Анализировали данные по клиническим исследованиям представленных только лишь на ClinicalTrials.gov на начало апреля 2020 года. Не учитывали исследования, представленные на китайском и европейских ресурсах, а также клинические исследования, которые регистрируются в России (мефлохин, гидроксихлорохин, колидавир, сарилумаб, олокизумаб, RPH-104). Не представлен анализ требований по введению и эффективности гипериммунной плазмы. За скобками краткой фармакодинамической характеристики остались такие лекарственные средства, как агонисты Toll-подобных рецепторов, ингибиторы JAK-киназы, глюкокортикостероиды, интерфероны и готовые иммунные клетки, хотя они и были включены в общий анализ (рис. 1 и 2).

Обсуждение

Пандемия COVID-19 является чрезвычайной ситуацией в области международного общественного здравоохранения и все страны мира нуждаются в скоординированных международных усилиях по борьбе с COVID-19. В настоящее время вакцин нет, на ClinicalTrials.gov зарегистрировано только 8 клинических исследований с вакцинами. При этом первые данные, возможно, будут получены не ранее 20 ноября 2020 г. по одной из них — открытому нерандомизированному исследованию I фазы с 40 здоровыми добровольцами. Целью КИ является изучение безопасности, переносимости и иммуногенности INO-4800 (ClinicalTrials.gov, идентификатор: NCT04336410). Необходимо обратить внимание, что это только первая фаза на здоровых добровольцах по безопасности. Сложно сейчас сказать, когда можно ожидать первые реальные результаты по эффективности вакцин.

В связи с этим в центре внимания оказался целый ряд непатентованных (или off-label — «вне инструкции») для данной инфекции средств — противовирусных препаратов для лечения ВИЧ, гепатита С, гриппа; моноклональных антител (к лигандам или к рецепторам); иммуномодуляторов и иммуносупрессоров (агонист Toll-подобных рецепторов, колоние-стимулирующих факторов, интерферонов альфа и бета, ингибиторов JAK-киназ); глюкокортикоидов; гипериммунной плазмы; готовых иммунных клеток; антималярийных средств; антимикробных средств с функцией индукции интерферонов (азитромицин и каррамицин); мезенхимальных стволовых клеток.

Также ВОЗ заявила о запуске большого клинического исследования SOLIDARITY с целью установить насколько эффективно использование ряда уже применяемых лекарственных средств при лечении COVID-19: ремдесивир; хлорохин и гидроксихлорохин; ритонавир/лопинавир; ритонавир/лопинавир и интерферон-бета [35]. После того как врач сообщит, какие лекарства доступны в больнице, веб-сайт будет рандомизировать пациента к одному из доступных препаратов или к местному стандартному лечению COVID-19. Данное исследование будет открытым, что безусловно с позиций ранжирования в доказательной медицине не позволит его отнести к высоконадежным, тем не менее, видимо, в условиях COVID-19 количество таких КИ будет пока доминирующим.

Нам также сложно было игнорировать позиции национальных и международных экспертных организаций. Так, в рекомендациях The International Surviving Sepsis Campaign (SCCM, международной организации по изучению сепсиса) не рекомендуется использовать лопинавир/ритонавир для ведения пациентов с COVID-19 [21]. Данное заключение было сделано после анализа результатов, проведенного в марте 2020 года рандомизированного исследования на 199 пациентах. Было показано, что лопинавир/ритонавир неэффективен при лечении COVID-19. Все пациенты были госпитализированы с $pO_2 < 94\%$. Не было никакой разницы во времени до клинического улучшения, в 28-дневной смертности (19,2% против 25,0%; 95% доверительный интервал от -17,3 до 5,7) и определяемой вирусной РНК [7]. В своих рекомендациях SCCM указывают, что данных для подготовки рекомендаций о применении тоцилизумаба, хлорохина или гидроксихлорохина при лечении COVID-19 также нет [7].

Остается открытым вопрос широкого применения антималярийных средств, как на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи, так и самостоятельно пациентами [10]. Во-первых, к сожалению, в мире растет количество сообще-

ний о нежелательных явлениях, и, по крайней мере, об одной смерти у пациента, который пил очиститель для аквариума из-за содержания в нем хлорохина [38]. Противомаларийные препараты могут вызывать желудочковые аритмии, удлинение интервала QT и другие сердечные токсические явления, которые могут представлять особый риск для критически больных людей [18]. Во-вторых, гидроксихлорохин является краеугольным камнем в терапии системной красной волчанки (СКВ). Гидроксихлорохин эффективен в купировании таких проявлений болезни, как боль в суставах и сыпь. Лекарство уменьшает не только тромботические явления, но продлевает жизнь пациентам с СКВ. Следует отметить, что отмена гидроксихлорохина может привести к рецидиву заболеваний, включая такие угрожающие жизни проявления, как волчаночный нефрит [10]. Ряд стран мира, к примеру США, сообщают о текущей нехватке гидроксихлорохина. В итоге, в конце марта 2020 года такой регулятор обращения лекарств, как Европейское медицинское агентство (EMA), рекомендовало ограничить применение хлорохина и гидроксихлорохина при COVID-19 именно из-за указанных выше причин.

Выводы

1. Прирост клинических исследований в мире, посвященных COVID-19, составляет примерно 65% в неделю.

2. Большинство инициированных клинических исследований в мире, посвященных COVID-19, направлено на лечение инфекции и ее осложнений, а не на профилактику инфекции.

3. Чаще проводятся интервенционные клинические испытания II фазы.

4. На начало апреля 2020 года в мире поменялся основной тренд в клиническом исследовании COVID-19 — применение ингибиторов протеаз (лекарства, применяемые при лечении ВИЧ) «отдало» лидерство антималярийным лекарственным средствам.

5. В связи с тем, что большинство клинических исследований только начато, в настоящее время невозможно обсуждать эффективность и безопасность того или иного лекарства в лечении COVID-19.

6. Имеющиеся сейчас в мире и в РФ клинические рекомендации создаются на основе данных, полученных *in vitro*; экспериментальных моделях на животных; единичных клинических исследованиях низкого качества с небольшим количеством пациентов; данных реальной клинической практики (RWD) без их детального анализа (RWE — Real-World Evidence, Доказательства реального мира). Обычно такие исследования в лучшем случае считают генерирующими гипотезы.

Список литературы/References

1. Вербицкая Е.В. Доказательная медицина: основные понятия, принципы поиска и оценки информации: Методическое пособие. Под ред. А.С. Колбина. СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2017. 36 с.
2. Галанкин Т.Л., Вербицкая Е.В. Фармакоэпидемиология: Методическое пособие. Под ред. А.С. Колбина. СПб.: Издательство СПбГМУ, 2015. 40 с.
3. Оценка медицинских технологий, 2013 г. Под общ. ред. Ю.Б. Белоусова. М.: Издательство ОКИ, 2013. 40 с.
4. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации. Версия 4 (27.03.2020). URL: https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/877/original/COVID19_recomend_v4.pdf
5. Управление клиническими исследованиями. Под общ. ред. Д.Ю. Белоусова, С.К. Зырянова, А.С. Колбина. 1-е изд. М.: Буки Веди: Издательство ОКИ, 2017. 676 с.
6. Шкурупий В.А., Курунов Ю.Н., Яковченко Н.Н. Лизосомотропизм — проблемы клеточной физиологии и медицины. Новосибирск: Издательство Новосибирского государственного медицинского университета, 1999. 289 с.
7. Alhazzani W., Møller M.H., Arabi Y.M., Loeb M., Gong M.N., Fan E., Czczkowski S., Levy M.M., Derde L., Dzierba A., Du B., Aboodi M., Wunsch H., Secconi M., Koh Y., Chertow D.S., Maitland K., Alshamsi F., Belley-Cote E., Greco M., Laundry M., Morgan J.S., Kesecioglu J., McGeer A., Mermel L., Mammen M.J., Alexander P.E., Arrington A., Centofanti J.E., Citerio G., Baw B., Memish Z.A., Hammond N., Hayden F.G., Evans L., Rhodes A. Surviving sepsis campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Crit. Care Med.*, 2020. doi: 10.1097/CCM.0000000000004363
8. Aronson J.K., Ferner R.E. Drugs and the renin-angiotensin system in COVID-19. *BMJ*, 2020, vol. 369: m1313. doi: 10.1136/bmj.m1313
9. Berthet J. Scientific work of Christian de Duve. *Bull. Mem. Acad. R. Med. Belg.*, 2007, vol. 162, no. 10–12, pp. 499–504.
10. Cao B., Wang Y., Wen D., Liu W., Wang J., Fan G., Ruan L., Song B., Cai Y., Wei M., Li X., Xia J., Chen N., Xiang J., Yu T., Bai T., Xie X., Zhang L., Li C., Yuan Y., Chen H., Li H., Huang H., Tu S., Gong F., Liu Y., Wei Y., Dong C., Zhou F., Gu X., Xu J., Liu Z., Zhang Y., Li H., Shang L., Wang K., Li K., Zhou X., Dong X., Qu Z., Lu S., Hu X., Ruan S., Luo S., Wu J., Peng L., Cheng F., Pan L., Zou J., Jia C., Wang J., Liu X., Wang S., Wu X., Ge Q., He J., Zhan H., Qiu F., Guo L., Huang C., Jaki T., Hayden F.G., Horby P.W., Zhang D., Wang C. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N. Engl. J. Med.*, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001282
11. CDC. Coronavirus (COVID-19). URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/index.html>
12. CDC. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). URL: <https://www.cdc.gov/sars>
13. Chan J.F., Yao Y., Yeung M.L., Deng W., Bao L., Jia L., Li F., Xiao C., Gao H., Yu P., Cai J.P., Chu H., Zhou J., Chen H., Qin C., Yuen K.Y. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon-β1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. *J. Infect. Dis.*, 2015, vol. 212, pp. 1904–1913. doi: 10.1093/infdis/jiv392
14. Cochrane Library. Coronavirus (COVID-19). URL: <https://www.cochranelibrary.com/covid-19>
15. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a guide for U.K. GPs. *BMJ*, 2020, vol. 368: m800. doi: 10.1136/bmj.m800
16. De Wilde A.H., Jochmans D., Posthuma C.C., Zevenhoven-Dobbe J.C., van Nieuwkoop S., Bestebroer T.M., van den Hoogen B.G., Neyts J., Snijder E.J. 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, vol. 58, pp. 4875–4884.
17. Delang L., Abdelnabi R., Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Res.*, 2018, vol. 153, pp. 85–94. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.03.003
18. European Medicines Agency. COVID-19: chloroquine and hydroxychloroquine only to be used in clinical trials or emergency use programmes. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-chloroquine-hydroxychloroquine-only-be-used-clinical-trials-emergency-use-programmes>
19. Falzarano D., de Wit E., Rasmussen A.L., Feldmann F., Okumura A., Scott D.P., Brining D., Bushmaker T., Martellaro C., Baseler L., Benecke A.G., Katze M.G., Munster V.J., Feldmann H. Treatment with interferon-α2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques. *Nat. Med.*, 2013, vol. 19, pp. 1313–1317. doi: 10.1038/nm.3362
20. Fludase — Experimental Antiviral Drug for Influenza. URL: <https://www.clinicaltrialsarena.com/projects/fludase>
21. Garcia Borrega J., Gödel P., Rüger M.A., Onur Ö.A., Shimabukuro-Vornhagen A., Kochanek M., Böll B. In the eye of the storm: immune-mediated toxicities associated with CAR-T cell therapy. *HemaSphere*, 2019, vol. 3, no. 2: e191. doi: 10.1097/HS9.0000000000000191
22. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S., Lofy K.H., Wiesman J., Bruce H., Spitters C., Ericson K., Wilkerson S., Tural A., Diaz G., Cohn A., Fox L., Patel A., Gerber S.I., Kim L., Tong S., Lu X., Lindstrom S., Pallansch M.A., Weldon W.C., Biggs H.M., Uyeki T.M., Pillai S.K.; Washington State-nCoV Case Investigation Team. First case of 2019 novel Coronavirus in the United States. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382, pp. 929–936. doi: 10.1056/NEJMoa2001191
23. Keyaerts E., Vijgen L., Maes P., Neyts J., Van Ranst M. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004, vol. 323, pp. 264–268. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.08.085
24. Marjuki H., Mishin V.P., Chesnokov A.P., De La Cruz J.A., Fry A.M., Villanueva J., Gubareva L.V. An investigational antiviral drug, DAS181, effectively inhibits replication of zoonotic influenza A virus subtype H7N9 and protects mice from lethality. *J. Infect. Dis.*, 2014, vol. 210, no. 3, pp. 435–440. doi: 10.1093/infdis/jiu105
25. Markham A., Keam S.J. Danoprevir: first global approval. *Drugs*, 2018, vol. 78, no. 12, pp. 1271–1276. doi: 10.1007/s40265-018-0960-0
26. McChesney E.W. Animal toxicity and pharmacokinetics of hydroxychloroquine sulfate. *Am. J. Med.*, 1983, vol. 75, pp. 11–18. DOI: 10.1016/0002-9343(83)91265-2
27. Mingo R.M., Simmons J.A., Shoemaker C.J., Nelson E.A., Schornberg K.L., D'Souza R.S., Casanova J.E., White J.M. Ebola virus and severe acute respiratory syndrome coronavirus display late cell entry kinetics: evidence that transport to NPC1+ endolysosomes is a rate-defining step. *J. Virol.*, 2015, vol. 89, pp. 2931–2943. doi: 10.1128/JVI.03398-14

28. Mulangu S., Dodd L.E., Davey R.T. Jr, Tshiani Mbaya O., Proschan M., Mukadi D., Lusakibanza Manzo M., Nzolo D., Tshomba Oloma A., Ibanda A., Ali R., Coulibaly S., Levine A.C., Grais R., Diaz J., Lane H.C., Muyembe-Tamfum J.J.; PALM Writing Group, Sivahera B., Camara M., Kojan R., Walker R., Dighero-Kemp B., Cao H., Mukumbayi P., Mbala-Kingebeni P., Ahuka S., Albert S., Bonnett T., Crozier I., Duvenhage M., Proffitt C., Teitelbaum M., Moench T., Aboulhab J., Barrett K., Cahill K., Cone K., Eckes R., Hensley L., Herpin B., Higgs E., Ledgerwood J., Pierson J., Smolskis M., Sow Y., Tierney J., Sivapalasingam S., Holman W., Gettinger N., Vallée D., Nordwall J; PALM Consortium Study Team. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N. Engl. J. Med.*, 2019, vol. 381, pp. 2293–2303. doi: 10.1056/NEJMoa1910993
29. Patel A.B., Verma A. COVID-19 and angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. What is the evidence? *JAMA*, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4812
30. Savarino A., Trani D., Donatelli I., Cauda R., Cassone A. New insights into the antiviral effects of chloroquine. *Lancet Infect. Dis.*, 2006, vol. 6, pp. 67–69. doi: 10.1016/S1473-3099(06)70361-9
31. Schrezenmeier E., Dorner E. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2020, vol. 16, pp. 155–166. doi: 10.1038/s41584-020-0372-x
32. Sheahan T.P., Sims A.C., Leist S.R., Schäfer A., Won J., Brown A.J., Montgomery S.A., Hogg A., Babuis D., Clarke M.O., Spahn J.E., Bauer L., Sellers S., Porter D., Feng J.Y., Cihlar T., Jordan R., Denison M.R., Baric R.S. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat. Commun.*, 2020, vol. 11, no. 1: 222. doi: 10.1038/s41467-019-13940-6
33. Tchesnokov E., Feng Y., Porter D., Götte M. Mechanism of inhibition of Ebola virus RNA-dependent RNA Polymerase by remdesivir. *Viruses*, 2019, vol. 11, no. 4: E326. doi: 10.3390/v11040326
34. Vincent M.J., Bergeron E., Benjannet S., Erickson B.R., Rollin P.E., Ksiazek T.G., Seidah N.G., Nichol S.T. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Viol. J.*, 2005, vol. 2: 69. doi: 10.1186/1743-422X-2-69
35. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
36. Yao T.T., Qian J.D., Zhu W.Y., Wang Y., Wang G.Q. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus — a possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J. Med. Virol.*, 2020. doi: 10.1002/jmv.25729
37. Yao X., Ye F., Zhang M., Cui C., Huang B., Niu P., Liu X., Zhao L., Dong E., Song C., Zhan S., Lu R., Li H., Tan W., Liu D. 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: ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237
38. Yazdany J., Kim A.H.J. Use of hydroxychloroquine and chloroquine during the COVID-19 pandemic: what every clinician should know. *Ann. Intern. Med.*, 2020. doi: 10.7326/M20-1334
39. Zhai P., Ding Y., Wu X., Long J., Zhong Y., Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2020: 105955. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105955
40. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H.R., Zhu Y., Li B., Huang C.L., Chen H.D., Chen J., Luo Y., Guo H., Jiang R.D., Liu M.Q., Chen Y., Shen X.R., Wang X., Zheng X.S., Zhao K., Chen Q.J., Deng F., Liu L.L., Yan B., Zhan F.X., Wang Y.Y., Xiao G.F., Shi Z.L. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 2020, vol. 579, no. 7798, pp. 270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7

Автор:

Колбин А.С., д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры фармакологии Медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия.

Author:

Kolbin A.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation; Professor of the Department of Pharmacology, Medical Faculty, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 17.04.2020
Принята к печати 19.04.2020

Received 17.04.2020
Accepted 19.04.2020