

Медикаментозное лечение коронавирусной болезни COVID-19: существует ли доказательная база?

© Ш.В. ТИМЕРБУЛАТОВ, М.В. ТИМЕРБУЛАТОВ, Э.Н. ГАЙНУЛЛИНА, А.Р. ГАФАРОВА, В.М. ТИМЕРБУЛАТОВ

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет» Минздрава России, Уфа, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье представлен обзор иностранной литературы за 2020 г. по имеющимся методам медикаментозного лечения коронавирусной болезни COVID-19. К настоящему времени при лечении COVID-19 в мире используется чуть больше 10 препаратов, наибольшее число исследований по их апробации проводится учеными Китая, США, стран Европы. Однако нет ни одного нового лекарственного средства, разработанного специально для лечения COVID-19; рекомендуемые и используемые средства ранее применялись для лечения заболеваний вирусной этиологии, реже — другой патологии. Предложения чаще основываются на аналогии, гипотезе о предполагаемой эффективности препаратов и для COVID-19. Можно предположить, что основным фактором, препятствующим разработке специфического для коронавирусной болезни лекарственного средства, является слабое знание патогенеза инвазии вируса в клетки организма и развития осложнений. В обзоре подробно представлены данные литературы о таких препаратах, как гидроксихлорохин/хлорохин, лопинавир/натионавир, ремдесивир, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензинпревращающего фермента, активатор тканевого плазминогена, а также о процедуре переливания плазмы реконвалесцентом.

Ключевые слова: коронавирусная болезнь COVID-19, методы лечения, лекарственные препараты, доказанная эффективность лекарств.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Тимербулатов Ш.В. — <https://orcid.org/0000-0002-4832-6363>; e-mail: timersh@yandex.ru
Тимербулатов М.В. — <https://orcid.org/0000-0002-6664-1308>; e-mail: timerm@yandex.ru
Гайнуллина Э.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-2320-9558>; e-mail: eh12368@yandex.ru
Гафарова А.Р. — <https://orcid.org/0000-0003-2874-7213>; e-mail: argafarova@yandex.ru
Тимербулатов В.М. — <https://orcid.org/0000-0002-1696-3146>; e-mail: timervil@yandex.ru

Автор, ответственный за переписку: Тимербулатов В.М. — e-mail: timervil@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Тимербулатов Ш.В., Тимербулатов М.В., Гайнуллина Э.Н., Гафарова А.Р., Тимербулатов В.М. Медикаментозное лечение коронавирусной болезни COVID-19: существует ли доказательная база? *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2020;6:90-97. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202006190>

Drug treatment of coronavirus disease COVID-19: evidence exists?

© SH.V. TIMERBULATOV, M.V. TIMERBULSTOV, E.N. GAINULLINA, A.R. GAFAROVA, V.M. TIMERBULATOV

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

ABSTRACT

The article provides a review of foreign literature for 2020 on existing methods of drug treatment of coronavirus disease COVID-19. To date, in the treatment of COVID-19 in different countries, a little more than 10 drugs are used. The largest number of studies on the testing of these drugs is carried out by scientists from China, the USA, and European countries. It should be noted that among these drugs there is not a single new drug developed specifically for the treatment of COVID-19, the recommended and used drugs have previously been used to treat, as a rule, diseases of the viral etiology, less often another pathology. These suggestions are often based on analogy, the hypothesis of their supposed effectiveness for COVID-19. It can be assumed that a brake on the development of a drug specific for coronavirus disease is a poor knowledge of the pathogenesis of virus invasion in the body's adhesives and the development of complications. The review provides detailed literature data on drugs such as hydroxychloroquine / chloroquine, lopinavir/natrinavir, remdesivir, ACE inhibitors and angiotensin converting enzyme receptor blockers, tissue plasminogen activator, as well as plasma transfusion transfusions.

Keywords: coronavirus disease COVID-19, treatment methods, drugs, proven efficacy of drugs.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Timerbulatov Sh.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4832-6363>; e-mail: timersh@yandex.ru
Timerbulstov M.V. — <https://orcid.org/0000-0002-6664-1308>; e-mail: timerm@yandex.ru
Gainullina E.N. — <https://orcid.org/0000-0002-2320-9558>; e-mail: eh12368@yandex.ru
Gafarova A.R. — <https://orcid.org/0000-0003-2874-7213>; e-mail: argafarova@yandex.ru
Timerbulatov V.M. — <https://orcid.org/0000-0002-1696-3146>; e-mail: timervil@yandex.ru

Corresponding author: Timerbulatov V.M. — e-mail: timervil@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Timerbulatov Sh.V., Timerbulstov M.V., Gainullina E.N., Gafarova A.R., Timerbulatov V.M. Drug treatment of coronavirus disease COVID-19: evidence exists? *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2020;6:90-97. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia202006190>

Продолжающаяся пандемия тяжелой острой респираторной инфекции — коронавируса-2 респираторного синдрома (SARS-CoV-2) — привела к более чем 4 млн случаям заболевания и 195 920 летальным исходам во всем мире по состоянию на 25 апреля 2020 г. [1]. Примерно у 15% инфицированных взрослых развивается тяжелая пневмония, требующая проведения кислородотерапии. Около 5% больных с развитием критической гипоксемической дыхательной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и полиорганной недостаточности показана механическая вентиляция легких, часто в течение нескольких недель [2–4]. По меньшей мере 1/2 пациентов с COVID-19, нуждающихся в инвазивной механической вентиляции легких, скончались в больницах [4, 5].

Коронавирусная болезнь 2019 г. (COVID-19) — острое респираторное заболевание, вызванное коронавирусом SARS-CoV-2. На сегодняшний день ученые располагают недостаточным количеством эмпирических данных по лечению COVID-19. Тем не менее клинический опыт постепенно накапливается. Лечебные учреждения и клиницисты используют различные подходы к ведению пациентов с COVID-19 вне клинических испытаний, начиная от оказания только поддерживающей терапии и заканчивая назначением непроверенных лекарственных средств.

В настоящее время не существует противовирусных препаратов с доказанной эффективностью в лечении тяжелобольных пациентов с COVID-19 [6, 7]. В многоцентровом открытом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) применения гидроксихлорохина у 150 взрослых пациентов с COVID-19 не было отмечено существенного влияния препарата на ускорение вирусного клиренса [8]. В другом РКИ при лечении больных с симптомами болезни в течение 12 сут фавипиравир показал большую эффективность, чем арбидол, с точки зрения клинического выздоровления на 7-е сутки терапии у пациентов с легкой формой заболевания (71% против 56%), но не при тяжелых формах (6% против 0%) [9]. По данным открытого РКИ, пероральный прием лопинавира/ритонавира достоверно не влиял на первичный исход до клинического улучшения, также не было выявлено снижения титров вирусной РНК по сравнению с контролем [10]. Однако анализ по каждому протоколу позволил предположить возможное сокращение времени до клинического улучшения (разница 1 сут), особенно у пациентов, получавших лечение в течение 12 сут с момента появления симптомов.

Ремдесивир (GS-S734), нуклеозидный аналог аденозина, — пролекарство, которое оказывает ингибирующее действие на патогенные коронавирусы животных и человека, включая тяжелый острый респираторный синдром коронавирус-2 (SARS-CoV-2) *in vitro* и ингибирует репликацию коронавируса ближневосточного респираторного синдрома SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2 в моделях животных [11–14]. В смертельной модели ближневосточного респираторного синдрома на мышах эффективность терапии ремдесивиром превосходила комбинированное лечение — интерферон и лопинавир/ритонавир [15].

Ремдесивир является мощным ингибитором репликации SARS-CoV-2 в эпителиальных клетках носовых и бронхиальных дыхательных путей человека [16]. На макаке-резус внелетальной модели инфекции SARS-CoV-2 было показано, что раннее введение ремдесивира оказывает значительное противовирусное и клиническое действие (уменьшение легочных инфильтратов и титров вирусов при бронхоальвеолярном лаваже) [17]. Внутривенное введение ремдесивира было изучено при лечении болезни, вызванной вирусом Эбола, при которой препарат был адекватно переносим, однако менее эффективен, чем моноклональные антитела [18]. Также ремдесивир был использован в течение последних месяцев у пациентов с COVID-19 в некоторых странах [19]. При строгом отборе пациентов с COVID-19 препарат показал большую эффективность в ряде исследований [5, 19, 20]. В модели атипичной пневмонии у мышей лечение ремдесивиром, начавшееся через 2 сут от начала инфицирования, после репликации вируса и повреждения эпителия дыхательных путей, легких, значительно снизило титры атипичной пневмонии SARS-CoV-1, но в то же время не уменьшило тяжести заболевания или смертность [12]. Необходимость в раннем лечении была показана в моделях на приматах, при которых репликация вируса была очень кратковременной, а поражение легких, по-видимому, развивалось быстрее, чем при инфекции у человека [17].

Такие выводы свидетельствуют о необходимости более раннего тестирования на вирус, вызывающий COVID-19, при применении ремдесивира. Однако ремдесивир не привел к значительному снижению нагрузки РНК SARS-CoV-2 или частоты выявления в образцах из верхних дыхательных путей или мокроты, хотя и продемонстрировал сильные противовирусные эффекты на доклинических моделях инфекции коронавирусами.

В клетках почки зеленой африканской обезьяны VERO E6 ремдесивир ингибировал SARS-CoV-2 с 50%

эффективными концентрациями (EC_{50}) 0,46 мкг/мл и (EC_{90}) 1,06 мкг/мл [6]. В эпителиальных клетках носа и бронхов человека ремдесивир в концентрации 20 мкм (12,1 мкг/мл) снижал внутриклеточные титры вирусов более чем на $7,0 \log_{10}$ 50% инфекционной дозы культуры ткани (в мл) через 48 ч [16]. В эпителиальных клетках дыхательных путей человека EC_{50} для ремдесивира составила 0,042 мкг/мл при COVID и 0,045 мкг/мл при ближневосточном респираторном синдроме (БВРС-CoV) [12].

У макак-резусов доза ремдесивира 5 мг/кг примерно эквивалентна суточной дозировке 100 мг у человека. Она была эффективной для лечения инфекции БВРС-CoV и снижения репликации вируса в легких через 12 ч после заражения [16]. У здоровых взрослых добровольцев, получавших ремдесивир в дозировке 200 мг в 1-е сутки, 100 мг на 2—4-е сутки, средняя пиковая концентрация в плазме составила 5,4 мкг/мл на 1-е сутки и 2,6 мкг/мл на 5-е сутки [21]. Доза препарата 150 мг/сут в течение 14 сут была адекватно перенесена здоровыми взрослыми, а суточная дозировка 150 мг в течение 3 сут с последующим увеличением до 225 мг в течение 11 сут оказалась в целом хорошо переносимой у пациента с менингоэнцефалитом, вызванным вирусом Эбола [22]. Однако фармакокинетика ремдесивира у тяжелых больных, в частности концентрация активного нуклеотидного метаболита (GS-441524) трифосфата в клетках дыхательных путей, неизвестна. Режимы более высоких дозировок требуют изучения при тяжелых формах COVID-19.

Результаты другого исследования продемонстрировали хорошую переносимость ремдесивира, при этом никаких новых осложнений не было выявлено [23]. Использование кортикостероидов в сочетании с ремдесивиром, возможно, способствует вирусной репликации [24, 25]. Хотя необходимо отметить, что в этих исследованиях сообщалось только о пролонгировании обнаружения вирусной РНК, а не инфекционного вируса, и на сегодняшний момент неизвестно, будут ли более длительный курс лечения и более высокая доза ремдесивира более эффективными у пациентов с тяжелым COVID-19.

Опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового исследования, проведенного в 10 больницах Хубэй (Китай) с целью оценки эффективности ремдесивира [23]. Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, были старше 18 лет, их госпитализировали в стационар с лабораторно подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 (до 12 сут от начала заболевания), с сатурацией $O_2 < 94\%$ и рентгенологически подтвержденной пневмонией. Из 237 пациентов, включенных в исследование, 158 получали ремдесивир (внутривенно 200 мг в 1-е сутки и 100 мг во 2—10-е сутки в виде однократных инфузий), 79 заболевших — тот же объем инфузий плацебо в течение 10 сут. Одновременно пациенты получали лопи-

навир/ритонавир, интерфероны и кортикостероиды. Применение ремдесивира не было связано с разницей во времени до клинического улучшения (ОР 1,23, 95% ДИ 0,87—1,75), однако у больных, получавших ремдесивир, оказался более коротким срок до клинического улучшения в течение 10 сут (ОР 1,52, 95% ДИ 0,95—2,43). Неблагоприятные события при приеме ремдесивира были зарегистрированы у 66% пациентов, в группе плацебо — у 64%. Авторы подчеркнули, что применение ремдесивира не было связано со статистически значимыми клиническими преимуществами, однако было выявлено сокращение времени до начала клинического улучшения.

В международном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, в которые были включены 1063 пациентов с COVID-19, для лечения был использован ремдесивир [26]. Результаты показали, что время до выздоровления было на 31% короче при применении ремдесивира по сравнению с плацебо ($p < 0,001$), медиана выздоровления составила 11 и 15 сут в группе ремдесивира и плацебо соответственно, смертность — 8,0 и 11,6% соответственно.

Ряд других авторов исследований описали, что гидроксихлорохин и хлорохин обладают *in vitro* активностью в отношении SARS-CoV-2, причем гидроксихлорохин более эффективен [27, 28]. Однако клинические испытания дают разноречивые заключения. Как свидетельствуют исследования, проведенные в 10 больницах Китая, применение хлорина позволяло с большей эффективностью предотвратить развитие пневмонии, при визуализации легких отмечалась менее выраженная картина воспалительных изменений, а также был ускорен переход в вирус-негативное состояние и сокращалась частота осложнений [29]. Эти исследования имели ограничения, поскольку в них были включены пациенты, получавшие противовирусные препараты [30], у которых при положительных результатах имелись значимые исходные отличия [31].

В одном небольшом контролируемом исследовании во Франции было отмечено, что гидроксихлорохин ускоряет переход в вирус-отрицательное состояние, однако среди пациентов не было больных с тяжелыми формами, отсутствовали рандомизация и последующее наблюдение [32].

Некоторые авторы предлагают для широкого использования гидроксихлорохина дожидаться результатов рандомизированных исследований [33], другие полагают что применение гидроксихлорохина обоснованно, с учетом того, что тяжелая пневмония при COVID-19 является потенциально смертельным заболеванием [34], а вероятность причинения вреда невелика.

Профиль побочных эффектов этих препаратов хорошо изучен, включая удлинение интервала QT на ЭКГ (менее вероятное при гидроксихлорохине, чем при хлорохине), нарушения функции печени и почек, а также иммуносупрессию. Удлинение интерва-

ла QT более вероятно при назначении нескольких препаратов, в том числе азитромицина. Пациенты могут быть проверены на наличие побочных эффектов с помощью рутинных тестов, хотя такое тестирование расширяет контакты персонала и пациента, увеличивая риск передачи инфекции.

Полагают, что гидроксихлорохин/хлорохин показаны для лечения как амбулаторных, так и стационарных, в том числе при пневмонии COVID-19 [33]. Однако ВОЗ предостерегла от использования лекарств, эффективность которых не была доказана в ходе РКИ. FDA-управление по контролю за продуктами и лекарствами США заявило, что нет достаточных доказательств для поддержки лечения COVID-19 гидроксихлорохином/хлорохином, тем не менее выдало разрешение на экстренное их применение.

Лопинавир *in vitro* показал активность в отношении БВРС-CoV [35, 36], а комбинация лопинавир/ритонавир — в отношении SARS-CoV-2 [37, 38]. У человека лопинавир/ритонавир снижает вирусную нагрузку и риск развития ОРДС и летального исхода [39]. В РКИ, включавшем 199 пациентов с COVID-19, которые получали лопинавир/ритонавир, было отмечено более быстрое улучшение состояния, сокращение сроков лечения, в том числе в ОПИТ, смертность была ниже, хотя результаты не были статистически значимыми [40]. ВОЗ не заняла определенную позицию в отношении применения лопинавира/ритонавира, хотя и выразила солидарность по проведению классических испытаний, такую же позицию занимает FDA.

Аналогично отношение ВОЗ и FDA к применению тоцилизумаба, хотя при COVID-19 отмечается повышение уровня провоспалительных цитокинов и других воспалительных биомаркеров [41–43]. В связи с этим некоторые клиницисты системную терапию кортикостероидами считают показанной. При других вирусных инфекциях системная кортикостероидная терапия может не давать никакой пользы или оказывать вредное воздействие, например, вызывать повышение вирусной репликации [44–47].

При тяжелом течении COVID-19 использование реконвалесцентной плазмы в исследовании [38] показало некоторый положительный эффект, хотя у этих пациентов уже были обнаружены анти-SARS-CoV-2 нейтрализующие антитела до получения плазмы. Реконвалесцентную плазму получали 4 пациента без сопутствующих заболеваний на 20-е сутки госпитализации, 1 пациент с гипертонией и недостаточностью митрального клапана — на 10-е сутки. Донорская плазма содержала антитела IgG и IgM против SARS-CoV-2 и нейтрализовала культуры вируса *in vitro*. Пациенты получали противовирусное лечение лопинавиром/ритонавиром и интерфероном, улучшение клинического состояния было достигнуто через 1 нед после переливания (нормализация температуры тела, купирование органной дисфункции и нормализация PaO₂/FiO₂). Отмечалось увеличение титра

антител; респираторные пробы дали отрицательный результат на SARS-CoV-2 между 1-ми и 12-ми сутками после переливания.

Реконвалесцентная плазма была использована для лечения тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), пандемического гриппа А 2009 (H1N1), птичьего гриппа А (H5N1), геморрагических лихорадок (таких как Эбола) [39]. В 2005 г. в Гонконге реконвалесцентную плазму применяли при лечении 80 пациентов от атипичной пневмонии [40], при этом наблюдалось снижение смертности до 12,5% (в контрольной группе — 17%). Кроме того, пациенты, получавшие переливание плазмы в течение 14 сут после заболевания, имели лучшие результаты, побочных эффектов не было отмечено.

Преимущество реконвалесцентной плазмы заключается в ограничении репликации вируса с помощью антител, другие компоненты плазмы также оказывают положительные эффекты (например факторы коагуляции) при назначении пациентам с геморрагическими лихорадками (Эбола). В то же время создание стратегического запаса замороженной плазмы, собранной у реконвалесцентов после лихорадки Эбола, с активностью по нейтрализации вируса подтверждает целесообразность таких решений [39]. Крупномасштабные РКИ демонстрируют эффективность использования этого метода лечения, что может изменить ход настоящей пандемии COVID-19 [41].

При переливании плазмы реконвалесцентов в течение нескольких суток после забора инфицированным пациентам можно добиться наилучших результатов до развития гуморального ответа на COVID-19 [42].

Однако нужно иметь в виду, что развертывание переливания реконвалесцентной плазмы будет иметь ограниченную доступность, переливание должно осуществляться в стационарных условиях и может потребовать большого объема инфузии. Кроме того, процедура может вызвать различные побочные реакции, а также имеется опасность переноса инфекции.

Другим решением является производство препаратов на основе плазмы COVID-19-H-Ig, которые могут использоваться и в амбулаторных условиях. Концентрированные препараты H-Ig-генэкционное зарекомендовали себя при лечении вирусных гепатитов (В, А), бактериальных заболеваний (столбняк, дифтерия), их можно хранить годами [43].

Коронавирус-2 получает доступ к клеткам-хозяевам через ангиотензинпревращающий фермент (АПФ). Для проникновения SARS-CoV-2 необходима экспрессия ACE2 (ангиотензин-рецептор-превращающий фермент 2) в верхних дыхательных путях, эпителии легких [44]. Однако ACE2 в большом количестве экспрессируется в кишечнике, почках, сердце, легких. У 20 пациентов с COVID-19 повреждение сердца связывали с возможной патологической ролью миокардиального ACE2 [45]. Такая возможность была показана ранее во время эпидемии SARS-CoV [46].

В патогенезе COVID-19 на данный момент изучается — могут ли ингибиторы АПФ (ACEi) и блокаторы ангиотензиновых рецепторов (ARB) модулировать прогрессирование болезни через увеличение экспрессии ACE2 [47]. Хотя убедительных данных нет, эти препараты были рекомендованы к применению [48]. Предшествующие сердечно-сосудистые заболевания являются преобладающими специфическим фактором повышенной транскрипции ACE2 для кардиомиоцитов [49], при лечении АПФ была отмечена тенденция к увеличению экспрессии.

В исследовании [49], включавшем 142 594 пациентов с подозрением на COVID-19, у 5894 (46,8%) диагноз был подтвержден, у 1002 (17,0%) наблюдалось тяжелое течение. В анамнезе артериальная гипертензия имела место у 4357 (34,6%) заболевших, у 1573 (59,1%) тест на SARS-CoV-2 показал положительный результат, у 634 (24,6%) из этих пациентов развилась тяжелая форма COVID-19. Авторы не выявили связи между ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина, β -блокаторами, блокаторами кальциевых каналов, тиазидными диуретиками и высокой частотой положительного теста на COVID-19. Ни один из исследованных препаратов не был связан со значительным увеличением риска тяжелых осложнений среди пациентов с положительным результатом тестов [49].

В другом исследовании был проведен анализ результатов лечения 6272 пациентов с COVID-19 и тяжелым острым респираторным синдромом коронавируса-2 (SARS-CoV-2) [50]. Среди пациентов 37% составляли женщины, средний возраст 68 ± 13 лет. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) чаще применялись в группе пациентов с осложнениями, чем в контрольной группе. Анализ результатов применения АПФ и БРА не выявил какой-либо связи терапии среди пациентов с COVID-19 БРА (ОШ 0,95, 95% ДИ 0,86—1,05) и ингибиторами АПФ (ОШ 0,96, 95% ДИ 0,87—1,07) с тяжелым течением или смертельным исходом. Также не было отмечено связи между БРА (ОШ 0,83, 95% ДИ 0,63—1,10) и ингибиторами АПФ (ОШ 0,91, 95% ДИ 0,69—1,21) и полом пациентов. Таким образом, не было обнаружено доказательств влияния ингибиторов АПФ или БРА на развитие COVID-19.

Крупные профессиональные общества, в том числе центр по контролю и профилактике заболеваний, Американская кардиологическая ассоциация, Американское общество по сердечной недостаточности и Американский колледж кардиологов, рекомендуют продолжение приема ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина для всех пациентов, уже получавших эти лекарства по другим показаниям, и в настоящее время нет доказательств повышенного риска заражения COVID-19 и ухудшения состояния при их приеме [49].

При лечении пациентов с ОРДС применение активатора тканевого плазминогена (АТП) позволило

значительно улучшить $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ [51]. Механизм этого воздействия связан с растворением обширных наложений фибрина в микроциркуляторном и дыхательном пространствах при ОРДС. Имеется доказательство того, что летальный исход при COVID-19 с ОРДС связан с диссеминированным внутрисосудистым отложением фибрина [52, 53]. Также есть предположение, что АТП может быть спасательным средством у пациентов с тяжелым ОРДС при COVID-19 при недоступности механической вентиляции легких [54].

В работе R. Chodhury (2020) АТП был использован сразу после установления диагноза ОРДС, препарат применяли в течение 7 сут у пациентов с $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (P/F) < 60 мм рт.ст., пациентам контрольной группы проводилось стандартное лечение (R. Chodhury, 2020). При применении АТП летальность была ниже по сравнению с контрольной группой (47,6 и 71,0% соответственно).

В настоящее время из группы АТП используются актилизе, гемаза, пулолаза, ревелиза, стрептокиназа, тромбофлюкс, урокиназа, медак, эберкиназа (рекомбинантная стрептокиназа) [55]. Ученые из Южной Кореи провели скрининг около 3000 одобренных лекарственных препаратов и обнаружили вещества, потенциально эффективные против SARS-CoV-2, наиболее перспективными посчитали никлозамид и циклесонид [57].

Такой подход известен как «репозиционирование» лекарств, он предполагает поиск препаратов для терапии нового заболевания среди уже изученных в клинических испытаниях или применяемых в клинической практике веществ. Геномы вирусов SARS-CoV и SARS-CoV-2 совпадают на 79,5%, вследствие чего авторы предположили, что препараты, подавляющие SARS-CoV, могут оказаться эффективными и против SARS-CoV-2 [57]. Из 3000 молекул было идентифицировано 35, подавляющих SARS-CoV-2. В ходе эксперимента культуры клеток Vero (нормальные клетки почек африканской зеленой мартышки) обрабатывали препаратом, а затем инфицировали SARS-CoV-2. Через 24 ч после инфицирования проводили иммунофлюоресцентный анализ клеток с антителом, распознающим нуклеокапсидный белок SARS-CoV-2. В результате были выделены как наиболее значимые 2 препарата: никлозамид и циклесонид. Никлозамид — антигельминтный препарат, применяемый при заражении ленточными червями, который показал высокую эффективность против SARS-CoV-2 (концентрация полумаксимального ингибирования $\text{IG}_{50} = 0,28$ мкМ) и был эффективен против широкого спектра вирусов, в том числе SARS-CoV и MERS-CoV. Циклесонид — ингаляционный кортикостероид, который используется для лечения бронхиальной астмы и аллергических ринитов. Его активность против SARS-CoV-2 была значительно ниже ($\text{IG}_{50} = 4,33$ мкМ).

Недавно были опубликованы предварительные результаты использования тоцилизумаба — препарата

из рекомбинантных моноклональных антител к человеческому рецептору интерлейкина-6 (IL-6), использованного в качестве иммуносупрессора при ряде заболеваний (ревматоидный артрит) [56]. При COVID-19 может происходить интенсивная секреция цитокинов — так называемый цитокиновый шторм. Авторы полагают, что блокировка сигнальных путей IL-6 снимает это состояние, и рассматривают тоцилизумаб как перспективный препарат для лечения тяжелой формы заболевания. Тоцилизумаб был использован в дополнение к основной терапии у 17 пациентов с тяжелыми и у 4 больных с критическими формами COVID-19, причем 20 из 21 больного получали кислородную поддержку, 1 пациент находился на неинвазивной вентиляции легких и 2 — на инвазивной. Все пациенты выжили и были выписаны, среднее время госпитализации составило $15,1 \pm 5,8$ сут. Побочных действий препаратов отмечено не было [56].

Заключение

Как показывает анализ данных литературы, до начала мая 2020 г. медицинским сообществом пока

не разработаны обоснованные рекомендации по этиопатогенетическому лечению коронавирусной болезни COVID-19. Имеющиеся предположения основаны на результатах исследований малой категории пациентов, редко проводились РКИ, крайне редко — многоцентровые исследования. Имеющиеся рекомендации по использованию отдельных препаратов основаны на результатах клинического опыта на «передовой линии» медицинских организаций, лекарственные средства чаще подбираются на основе аналогии и предположений их вероятной эффективности, исходя из опыта их использования при других заболеваниях вирусной этиологии. Все это обусловлено внезапным началом и быстрым распространением эпидемии в Китае и развитием мировой пандемии. Последние 2 нед в ведущих мировых медицинских журналах число научных статей, основанных на результатах РКИ, существенно увеличилось, что дает надежду на разработку научно обоснованных, основанных на принципах доказательной медицины рекомендаций.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Johns Hopkins University and Medicine COVID-19 map. Johns Hopkins Coronavirus Resource Centre. Accessed April 25, 2020. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020. (published online Feb 24). <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
3. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507-513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
4. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
5. Bhatraju P, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, Greninger AL, Pipavath S, Wurfel MM, Evans L, Kritek PA, West TE, Luks A, Gerbino A, Dale CR, Goldman JD, O'Mahony S, Mikacenic C. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region-case series. *N Engl J Med*. 2020. (published online March 30). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004500>
6. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30:2-71. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
7. Liu J, Cao R, Xu M, Zhang H, Hu H, Li Y, Hu Z, Zhong W, Wang M. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. 2020;6:16. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0>
8. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, Wu Y, Xiao W, Liu S, Chen E, Chen W, Wang X, Yang J, Lin J, Zhao Q, Yan Y, Xie Z, Li D, Yang Y, Liu L, Qu J, Ning G, Shi G, Xie Q. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, ed, controlled trial. *medRxiv*. 2020. (published online April 14). (preprint). <https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060558>
9. Chen C, Zhang Y, Huang J, Cheng Z, Yin P, Wu J, Chen S, Zhang Y, Chen B, Lu M, Luo Y, Ju L, Zhang J, Wang X. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *medRxiv*. 2020. (published online April 15). (preprint). <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
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 FG, Horby PW, Zhang D, Wang C. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. (published online March 18). <https://doi.org/10.1056/NEJMo.2001282>
11. Lo MK, Jordan R, Arvey A, Sudhamsu J, Shrivastava-Ranjan P, Hotard AL, Flint M, McMullan LK, Siegel D, Clarke MO, Mackman RL, Hui HC, Perron M, Ray AS, Cihlar T, Nichol ST, Spiropoulou CF. GS-5734 and its parent nucleoside analog inhibit filovirus, pneumo-, and paramyxoviruses. *Sci Rep*. 2017;7:43395.
12. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, Leist SR, Pyrc K, Feng JY, Trantcheva I, Bannister R, Park Y, Babusis D, Clarke MO, Mackman RL, Spahn JE, Palmiotti CA, Siegel D, Ray AS, Cihlar T, Jordan R, Denison MR, Baric RS. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med*. 2017;9:eal3653.
13. Warren TK, Jordan R, Lo MK, Ray AS, Mackman RL, Soloveva V, Siegel D, Perron M, Bannister R, Hui HC, Larson N, Strickley R, Wells J, Stuthman KS, Van Tongeren SA, Garza NL, Donnelly G, Shurtleff AC, Retterer CJ, Gharaiheb D, Zamani R, Kenny T, Eaton BP, Grimes E, Welch LS, Gomba L, Wilhelmssen CL, Nichols DK, Nuss JE, Nagle ER, Kugelman JR, Palacios G, Doerffler E, Neville S, Carra E, Clarke MO, Zhang L, Lew W, Ross B, Wang Q, Chun K, Wolfe L, Babusis D, Park Y,

- Stray KM, Trancheva I, Feng JY, Barauskas O, Xu Y, Wong P, Braun MR, Flint M, McMullan LK, Chen SS, Fearnis R, Swaminathan S, Mayers DL, Spiropoulou CF, Lee WA, Nichol ST, Cihlar T, Bavari S. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature*. 2016;531:381-385.
14. Brown AJ, Won JJ, Graham RL, Dinno KH 3rd, Sims AC, Feng JY, Cihlar T, Denison MR, Baric RS, Sheahan TP. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral Res*. 2019;169:104541.
 15. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, Montgomery SA, Hogg A, Babusis D, Clarke MO, Spahn JE, Bauer L, Sellers S, Porter D, Feng JY, Cihlar T, Jordan R, Denison MR, Baric RS. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11(1):222.
 16. Pizzorno A, Padey B, Julien T, Trouillet-Assant S, Traversier A, Errazuriz-Cerda E, Fouret J, Dubois J, Gaymard A, Lescure FX, Dulière V, Brun P, Constant S, Poissy J, Lina B, Yazdanpanah Y, Terrier O, Rosa-Calatrava M. Characterization and treatment of SARS-CoV-2 in nasal and bronchial human airway epithelia. *bioRxiv*. 2020. (published online April 2). (preprint). <https://doi.org/10.1101/2020.03.31.017889>
 17. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, Meade-White K, Porter DP, Schulz J, van Doremalen N, Leighton I, Kwe Yinda C, Pérez-Pérez L, AtsushiOkumura A, Lovaglio J, Hanley PW, Saturday G, Bosio CB, Anzick S, Barbican K, Cihlar T, Martens C, Scott DP, Munster VJ, de Wit E. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *bioRxiv*. 2020. (published online April 22). (preprint). <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.043166>
 18. Mulangu S, Dodd LE, Davey Jr RT, Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, Lusakibanza Manzo M, Nzolo D, Tshomba Oloma A, Ibanda A, Ali R, Coulibaly S, Levine AC, Grais R, Diaz J, Lane HC, Muyembe-Tamfum JJ; the PALM Writing Group for the PALM Consortium Study Team. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med*. 2019;381:2293-2303.
 19. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, Feldt T, Green G, Green ML, Lescure FX, Nicastri E, Oda R, Yo K, Quiros-Roldan E, Studemeister A, Redinski J, Ahmed S, Bennett J, Chelliah D, Chen D, Chihara S, Cohen SH, Cunningham J, D'Arminio Monforte A, Ismail S, Kato H, Lapadula G, L'Her E, Maeno T, Majumder S, Massari M, Mora-Rillo M, Mutoh Y, Nguyen D, Verweij E, Zoufaly A, Osinusi AO, DeZure A, Zhao Y, Zhong L, Chokkalingam A, Elboudwarej E, Telep L, Timbs L, Henne I, Sellers S, Cao H, Tan SK, Winterbourne L, Desai P, Mera R, Gaggari A, Myers RP, Brainard DM, Childs R, Flanigan T. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. (published online April 10). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>
 20. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, Spitters C, Ericson K, Wilkerson S, Tural A, Diaz G, Cohn A, Fox L, Patel A, Gerber SI, Kim L, Tong S, Lu X, Lindstrom S, Pallansch MA, Weldon WC, Biggs HM, Uyeki TM, Pillai SK; Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020;382:929-936.
 21. Gilead Sciences, *Investigator's brochure of remdesivir, 5th edition*. Feb 21, 2020. Viewin Google Scholar 25.
 22. Jacobs M, Rodger A, Bell DJ, Bhagani S, Cropley I, Filipe A, Gifford RJ, Hopkins S, Hughes J, Jabeen F, Johannessen I, Karageorgopoulos D, Lackenby A, Lester R, Liu RS, MacConnachie A, Mahungu T, Martin D, Marshall N, Mepharm S, Orton R, Palmari M, Patel M, Perry C, Peters SE, Porter D, Ritchie D, Ritchie ND, Seaton RA, Sreenu VB, Templeton K, Warren S, Wilkie GS, Zambon M, Gopal R, Thomson EC. Late Ebola virus relapse causing meningoencephalitis: a case report. *Lancet*. 2016;388(10043):498-503.
 23. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, Ng EK, Wu A, Chiu RW, Wong VW, Chan PK, Wong KT, Wong E, Cockram CS, Tam JS, Sung JJ, Lo YM. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol*. 2004;31(4):304-309.
 24. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, Jose J, Pinto R, Al-Omari A, Kharaba A, Almotairi A, Al Khatib K, Alraddadi B, Shalhoub S, Abdulmomen A, Qushmaq I, Mady A, Solaiman O, Al-Aithan AM, Al-Raddadi R, Ragab A, Balkhy HH, Al Harthy A, Deeb AM, Al Mutairi H, Al-Dawood A, Mereson L, Hayden FG, Fowler RA; Saudi Critical Care Trial Group. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):757-767.
 25. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, Fu S, Gao L, Cheng Z, Lu Q, Hu Y, Luo G, Wang K, Lu Y, Li H, Wang S, Ruan S, Yang C, Mei C, Wang Y, Ding D, Wu F, Tang X, Ye X, Ye Y, Liu B, Yang J, Yin W, Wang A, Fan G, Zhou F, Liu Z, Gu X, Xu J, Shang L, Zhang Y, Cao L, Guo T, Wan Y, Qin H, Jiang Y, Jaki T, Hayden FG, W Horby PW, Cao B, Chen Wang C. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled multicentre trial. *The Lancet*. 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736%20\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736%20(20)31022-9)
 26. Fanci A. Remdesivir Now Standart of Care for COVID-19, Fanci Says. Multiple Trials Release Data, Some in Partial Form. 2020. Medscape.
 27. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, Liu X1, 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. (Epub ahead of print Mar 9).
 28. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively Inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269-271.
 29. 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.
 30. Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, Ling Y, Huang D, Song S, Zhang D, Qian Z, Li T, Shen Y, Lu H. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 [COVID-19]. *J Zhejiang Univ*. 2020. (Epub ahead of print Mar 6).
 31. Chen Z, Hu I, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, Zhuang R, Hu B, Zhang Z. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19 results of a randomized trial. *MedRxiv*. 2020. (Epub ahead of peer review).
 32. Gautret P, Lagier J, Parola P, Hoang V, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020. (Epub ahead of print Mar 20).
 33. Wilson KC, Chotirmall SH, Bai C, Rello J. COVID-19: Interim Guidance on Management Pending Empirical Evidence. *From an American Thoracic Society-led International Task Force*. 2020.
 34. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, Rind D, Montori VM, Brito JP, Norris S, Elbarbary M, Post P, Nasser M, Shukla V, Jaeschke R, Brozek J, Djulbegovic B, Guyatt G. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(7):726-735.
 35. de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, van den Hoogen BG, Neyts J, Snijder EJ. Screening of an FDA approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(8):4875-4884.
 36. Chan JF, Yao Y, Yeung ML, Deng W, Bao L, Jia L, Li F, Xiao C, Gao H, Yu P, Cai JP, Chu H, Zhou J, Chen H, Qin C, Yuen KY. Treatment with Lopinavir/Ritonavir or Interferon-B1b Improves Outcome of MERS-Cov Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Dis*. 2015;212(12):1904-1913.
 37. Chen F, Chan KH, Jiang Y, Kao RY, Lu HT, Fan KW, Cheng VC, Tsui WH, Hung IF, Lee TS, Guan Y, Peiris JS, Yuen KY. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. *Clin Virol*. 2004;31(1):69-75.
 38. Wu CY, Jan JT, Ma SH, Kuo CJ, Juan HF, Cheng YS, Hsu HH, Huang HC, Wu D, Brik A, Liang FS, Liu RS, Fang JM, Chen ST, Liang PH, Wong CH. Small molecules targeting severe acute respiratory syndrome human coronavirus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(27):10012-10017.
 39. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, Kao RY, Poon LL, Wong CL, Guan Y, Peiris JS, Yuen KY; HKU/UCH

- SARS Study Group. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004;59(3):252-256.
40. 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, Jia T, Hayden FG, Horby PW, Zhang D, Wang C. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. (Epub ahead of print Mar 18). (Повтор)
 41. Chen L, Liu HG, Liu W, Liu J, Liu K, Shang J, Deng Y, Wei S. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zh Zh*. 2020;43(0):E005. (Epub ahead of print Feb 6).
 42. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, Zhu Y, Liu Y, Wang X, Wang L. Diagnostic Utility of Clinical Laboratory Data Determinations for Patients with the Severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020. (Epub ahead of print Mar 17).
 43. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, Wang T, Zhang X, Chen H, Yu H, Zhang X, Zhang M, Wu S, Song J, Chen T, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020. (Epub ahead of print Mar 27).
 44. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B beta coronaviruses. *Nature Microbiology*. 2020;5:562-569. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0688-y>
 45. Shi S. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
 46. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, Rachlis AR, Rose DB, Dwosh HA, Walmsley SL, Mazzulli T, Avendano M, Derkach P, Eptimios IE, Kitai I, Mederski BD, Shadowitz SB, Gold WL, Hawryluck LA, Rea E, Chenkin JS, Cescon DW, Poutanen SM, Detsky AS. Clinical Features and Short-term Outcomes of 144 Patients with SARS in the Greater Toronto Area. *J Am Med Assoc*. 2003;289:2801-2809.
 47. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, Jain SS, Burkhoff D, Kumaraiah D, Rabbani L, Schwartz A, Uriel N. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020. <https://doi.org/10.1161/circulationanu/20.046941>
 48. Bozkart B, Kovacs, Harrington R. HFCA/ACC/AHA Statement addresses concerns: using RAAS antagonists in COVID-19. Accessed April 2, 2020. https://professional.heart.org/professional/ScienceNews/UCM_505836_HFSAACCAHAstatement-addresses-concerns-reusing-RAAS-antagonists-in-COVID.jsp
 49. Tucker NR, Chaffin M, Bedi KC Jr, Papangelis I, Akkad A-D, Arduini A, Hayat S, Eraslan G, Muus C, Bhattacharyya R, Stegmann CM, Margulies KB, Ellinor PT. Myocyte specific Upregulation of ACE-2 in Cardiovascular Disease: Implications for SARS-CoV-2 mediated myocarditis. *MedRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.09.20059204>
 50. Mancia G, Rea F, Ludergrani M, Apolone G, Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of COVID-19. *N Eng J Med*. 2020. <https://doi.org/10.1056/WEJMoA2006123>
 51. Hardaway RM, Harke H, Tyroch AH, Williams CH, Vazquez Y, Krause GF. Treatment of severe acute respiratory distress syndrome: a final report on a phase/study. *Am Surg*. 2001;67(4):377-382.
 52. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020.
 53. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, Liu XH, Zhu CL. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Chin Chem Lab Med*. 2020. (Epub ahead of print).
 54. Moore HB, Barrett CD, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Talmor DS, Moore FA, Yaffe MB. Is there a role for tissue plasminogen activator (tPA) as a novel treatment for refractory COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS)? *J Trauma Acute Care Surg*. 2020. In Press.
 55. Feldmann M, Maini RN, Woody JN, Holgate ST, Winter G, Rowland M, Richards D, Hussell T. Trials of anti-tumors necrosis factor the therapy for COVID-19 are urgently needed. *The Lancet*. 2020;395(10234):1407-1409. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30858-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30858-8)
 56. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, Zhou Y, Zheng X, Yang Y, Li X, Zhang X, Pan A, Wei H. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020. (Epub ahead of print). <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>
 57. Jeon S, Ko M, Lee J, Choi I, Byun SY, Park S, Shum D, Kim S. Identification of antiviral drug candidates against SARS-CoV-2 from FDA-approved drugs. *American Society for Microbiology. Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2020. (Epub ahead of print). <https://doi.org/10.1128/AAC.00819-20>

Поступила 15.05.2020
 Received 15.05.2020
 Принята к печати 20.05.2020
 Accepted 20.05.2020