

Проект за прагматичен фармакотерапевтичен алгоритъм за противовирусно лечение при COVID-19

Версия 30.03.2020 г.

Предвид оскъдните данни от рандомизирани проучвания настоящият алгоритъм не е компендиум от базирани на доказателствата препоръки, а практическо ръководство за клиницистите, които планират да използват представените лекарствени продукти за лечение на COVID-19 извън контекста на надлежно регистрирани и провеждани клинични проучвания и извън обхвата на индикациите, представени в одобрената продуктова литература.

На този етап не съществуват ефикасни средства за специфично етиологично лечение и профилактика на SARS-CoV-2 инфекцията¹. Поддържащата терапия несъмнено е крайъгълният камък на лечението на COVID-19¹. Понастоящем, въз основа на наличните публикувани данни не може да се препоръча рутинно провеждане на противовирусно лечение в допълнение към поддържащата грижа. Аналогично, по никакъв начин не може да се счита, че определена интервенция носи предимства пред наличните алтернативи, тъй като на практика се касае за експериментални лекарства или за *off-label* употреба с оскъдни данни за клинична ефективност^{2,3}.

Важно е да се отбележи, че препоръчаните комбинирани схеми, присъстващи в широко обсъжданите Китайски ръководства⁴, са до голяма степен емпирични и не е ясно доколко осигуряват някаква допълнителна полза при лечението на COVID-19 – те се позовават на декларирана “обективна” ефективност, но с малко изключения не представят данните от проучванията и често се реферират единствено на медийни съобщения и мнение на експерти. Получилата широка гласност комбинация на hydroxychloroquine с azithromycin не може да се препоръчва за рутинно приложение, тъй като е базирана на оскъдни клинични данни⁵, а крие риск от взаимно потенциране на проаритмичните ефекти на двете лекарства⁶.

Предвид оскъдните и до голяма степен противоречиви данни за ефективността на монотерапията и поради несъмнения потенциал на многокомпонентните протоколи да повишават риска от токсичност е малко вероятно комбинациите от няколко лекарства да осигуряват благоприятно съотношение полза/риск, още повече, че много от проучваните средства имат изразен потенциал да взаимодействат^{7,8}. Освен това, предвид генетичния полиморфизъм на много от лекарство-метаболизиращите ензимни системи и сравнително по-високата честота на лоши метаболитори при азиатците⁹⁻¹¹, описаните режими на дозиране, особено при лекарства, които не са познати и не се използват в ЕС (favipiravir, umifenovir), следва да бъдат внимателно прецизирани. На този етап няма достатъчно данни за тяхната ефективност, които да оправдаят включването им в терапевтични алгоритми¹².

Противовирусната терапия трябва да се обмисля само при хоспитализирани пациенти с потвърдена инфекция и тежка форма на заболяването¹³. В настоящето изложение са представени най-перспективните проучвани противовирусни средства. Данните от досега публикуваните проучвания са противоречиви и изискват верифициране в по-мощни студии с подходящ дизайн³. Множеството планирани и провеждащи се рандомизирани изпитвания и особено мащабните проучвания, под егидата на СЗО (**SOLIDARITY**) и Inserm (**Discovery**) ще позволят изясняване на потенциалната роля на противовирусните средства, както и на някои от предлаганите комбинации, което несъмнено ще даде възможност да се рационализира фармакотерапията, да се преосмислят стратегическите медикаменти и да се прецизират режимите на дозиране и продължителността на лечението.

Поради неотложността на настоящата ситуация и несъмнените логистични, нормативни и етични проблеми, настоящият документ се фокусира върху разработването на прагматичен протокол за фармакотерапия, в светлината на наличните данни и на основата на критичен анализ на публикуваните

ръководства и терапевтични алгоритми за прилагане на противовирусно лечение при COVID-19 пневмония^{2,6,12-14}.

Настоящият проект за алгоритъм е изграден върху лекарства, които са показали ефективност при предходните коронавирусни епидемии, имат активност при експериментални модели на SARS-CoV-2 инфекция и са били проучени в рамките на обсервационни, нерандомизирани и рандомизирани проучвания и са включени в активните рамена на проучването SOLIDARITY (антималарийните 4-аминохинолини chloroquine и hydroxychloroquine, комбинираният HIV-протеазен инхибитор lopinavir/ritonavir и нуклеозидният аналог remdesivir, който обаче може да се използва само в контекста на проучвания и състрадателна употреба)^{2,5,15-18} (**Таблица 1**). Поради огромният клиничен опит антималарийните лекарства могат да се разглеждат като средства на пръв избор, освен при критично болните пациенти, при които няма възможност за парентерално приложение и са налице рискове за потенциални усложнения. Hydroxychloroquine се характеризира с по-добър профил на безопасност¹⁹ и според ново проучване по-изразена активност спрямо SARS-CoV-2²⁰ и ако може да бъде осигурен би следвало да бъде предпочитан⁶. Предложеният режим на дозиране (2 x 200 mg) е съпоставим с този от проучването на Gautret и сътрудници⁵, но предвижда натоварваща доза в първия ден (2 x 400 mg), което е оправдано предвид фармакокинетиката на лекарството и е в унисон с публикувано фармакокинетично моделиране и актуалните Белгийски препоръки⁶. Ако се използва chloroquine phosphate еквивалентната поддържаща доза е 2 x 500 mg, но е препоръчително в първия ден да се приеме натоварваща доза (1000 mg при стартиране на лечението, последвани от 500 mg след 12 часа), което е в съгласие с Белгийските и Холандските препоръки⁶, както и с публикувани протоколи за лечение на малария⁸.

Теоретичните основи на стратегиите за противовирусна терапия при COVID-19 са представени в Приложение 1.

Фармакологичните характеристики, профилът на безопасност и потенциала за лекарствени взаимодействия с експлицитен преглед на голям брой потенциални комбинации е представен в Приложение 2.

Таблица 1. Преглед на някои клинично прилагани и експериментални съединения с антикоронавирусна активност^{3,5,6,16,20-29}

Съединения	Спектър на противовирусната активност	Описан или хипотетичен механизъм на действие при коронавируса	Регулаторен статут и текущи проучвания	Публикувани резултати от контролирани проучвания
<i>Remdesivir</i> (GS-5734)	SARS-CoV-2 , MERS-CoV, SARS-CoV-1; Ебола и др.	Инхибира РНК-зависимата-РНК-полимераза и терминира синтеза на вирусна РНК	<ul style="list-style-type: none"> Фаза 3 при SARS-CoV-2 (NCT04252664, NCT04257656); SOLIDARITY проучване (C3O); Discovery проучване (Interm) Фаза 1 при Ебола (NCT03719586) 	Текущи проучвания
<i>Lopinavir/Ritonavir</i>	SARS-CoV-2 ; MERS-CoV, SARS-CoV-1; HCoV-229E; HIV, HPV	Инхибира 3-химотрипсиновите и папаиноподобните протеази	<ul style="list-style-type: none"> Разрешен при HIV Фаза 3 при SARS-CoV-2 (NCT04252274, NCT04251871, NCT04255017, ChiCTR2000029539) Включен в две рамена на проучването SOLIDARITY на C3O (самостоятелно или в комбинация с интерферон) Фаза 2/3 при MERS (NCT02845843) 	<p>В рамките на рандомизирано клинично проучване е установено, че пациентите, лекувани с lopinavir/ritonavir и тези, които получават стандартна грижа, не се различават значително във времето до клинично подобрене, продължителността на престоя в интензивно отделение, дни на механична вентилация или на лечение с кислород. Пациентите, които са приемали лекарството имат по ниска смъртност в рамките на 28 дни, но разликата между групите не е значима³⁰.</p> <p>Независимо от това лекарството е включено в терапевтичните алгоритми на няколко Европейски държави и в проучването SOLIDARITY.</p>
<i>Chloroquine, hydroxychloroquine</i>	SARS-CoV-2 , SARS-CoV, MERS-CoV	<p>Слаби бази, които селективно се натрупват в ендозомите, повишават рН им и пречи на разсъбличането на вирусната частица и напускането на ендозомите</p> <p>Потискат взаимодействието между вирусните повърхностни протеини и клетъчния рецептор ACE-2</p> <p>Противоречиви данни за действие като цинкови йонофори, които водят до вторично потискане на РНК-зависимата-РНК-полимераза</p>	<ul style="list-style-type: none"> Разрешени при малария и ревматоиден артрит Проучвания при SARS-CoV-2 <p>ChiCTR2000029939, ChiCTR2000029935, ChiCTR2000029899, ChiCTR2000029898, ChiCTR2000029868, ChiCTR2000029837, ChiCTR2000029826, ChiCTR2000029803, ChiCTR2000029762, ChiCTR2000029761, ChiCTR2000029760, ChiCTR2000029740, ChiCTR2000029609, ChiCTR2000029559, ChiCTR2000029542</p> <p>Включени като едно от рамената на проучването SOLIDARITY на C3O (самостоятелно или в комбинация с интерферон)</p>	<p>Позитивни ефекти от пилотни китайски проучвания на chloroquine¹⁶.</p> <p>В рамките на френско, нерандомизирано проучване ефектите на hydroxychloroquine са изследвани при 20 пациенти с COVID-19, като при шест от тях успоредно е прилаган azithromycin.</p> <p>В сравнение с контролната група от 16 пациенти, при лекуваните с chloroquine е налице вирусологично излекуване след шест дневно лечение. В допълнение, скоростта на вирусологичното повлияване е най-висока при пациентите, лекувани с комбинацията от антималяриното средство и макролидния антибиотик.</p> <p>В по-ново, рандомизирано проучване проведено в Китай, лечението с hydroxychloroquine не показва предимства пред стандартната грижа.</p> <p>Независимо от противоречията антималярините средства са включени в много терапевтични алгоритми и ще бъдат изследвани в рамките на проучването SOLIDARITY на C3O.</p>

SARS-CoV: коронавирус на тежкия остър респираторен синдром, *SARS-CoV-2*: нов коронавирус, причинител на COVID-19;

Проект на терапевтичен алгоритъм за противовирусно лечение при пациенти с доказана COVID-19.

Лечение с противовирусни средства се предвижда само при хоспитализирани пациенти с тежка форма на COVID-19 (дихателна честота $\geq 30/\text{min}$; кислородна сатурация $\leq 93\%$; съотношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$; рентгенови данни за прогресия на инфилтратите на 24-48 ч. $> 50\%$).

Използването на антибиотици и кортикостероиди при упоменатите по-горе пациенти да се извършва съгласно правилата за Добра клинична практика, ако има неотложни индикации за включването им в общия терапевтичен план и при отчитане на риска от взаимодействия с противовирусната терапия.

При лека форма на заболяването - без задух, без данни за пневмония и без необходимост от артифициално подаване на кислород може да се обмисли лечение с противовирусни средства само ако пациентът е от рискови групи за тежко протичане и повишена смъртност – възраст над 65 години, коморбидности като диабет, тежки органични увреди, коронарнопатии, хипертония, хронични белодробни заболявания⁶.

А. Хоспитализирани пациенти с тежка форма на COVID-19, изискващи артифициално подаване на кислород ($\text{O}_2 < 4 \text{ L/min}$):

- **Hydroxychloroquine:** 2 x 200 mg (на 12 ч.), за предпочитане с храна, в продължение на общо 5 до 10 дни (при ежедневно мониториране на ЕКГ)^{6,13}
- **Алтернативен режим с натоварваща доза:** 2 x 400 mg (на 12 ч.) в първия ден, след това 2 x 200 mg (на 12 ч.), за предпочитане с храна, в продължение на общо 5 до 10 дни (при ежедневно мониториране на ЕКГ)⁶

При липса може да бъде заменен с chloroquine*†:

- **Chloroquine phosphate:** в първия ден 1000 mg, последвани от 500 mg след 12 часа; след това 2 x 500 mg (на 12 ч.), за предпочитане с храна (5-10 дни)^{6,14}
- **Chloroquine база:** в първия ден 600 mg, последвани от 300 mg след 12 часа; след това 2 x 300 mg (на 12 ч.), за предпочитане с храна (до 10 дни)⁶
 - **Комбинацията с azithromycin (2 x 250 mg в първия ден, последвани от 1 x 250 mg (до 5 дни) не бива да се използва рутинно, но може да се предвиди само след внимателна преценка на потенциалните ползи, страничните ефекти и риска от лекарствени взаимодействия⁶.**

- **Противопоказания и специални предупреждения за chloroquine и hydroxychloroquine:** свръхчувствителност, епилепсия, *myasthenia gravis*, порфирия, ретинопатии, изходни стойности на $\text{QT} > 500 \text{ ms}$; **Лекарствени взаимодействия:** *amiodarone*, *flecainide*, *toxifloxacin* и мн. др. (виж приложените данни); **Риск от удължаване на QT-интервала**, което налага внимателно мониториране и внимателно приложение на други лекарства с подобен потенциал, в т.ч. флуорохинолони и макролиди; **Риск от тежка хипогликемия, потискане на контрактилитета на сърцето и кардиомиопатии.**

Б. Хоспитализирани пациенти с тежка форма на COVID-19 и слабо изразен остър респираторен дистрес синдром ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200 \text{ mmHg}$):

* При пациенти под 50 kg трябва да се обмисли редукция на дозата, съобразно продуктовата литература.

† NB: Доза на chloroquine база от 150 mg е еквивалентна на 200 mg chloroquine sulfate 200 mg или 250 mg chloroquine phosphate.

- **Hydroxychloroquine:** 2 x 200 mg (на 12 ч.), за предпочитане с храна, в продължение на общо 5 до 10 дни (при ежедневно мониториране на ЕКГ)^{6,13}
- **Алтернативен режим с натоварваща доза:** 2 x 400 mg (на 12 ч.) в първия ден, след това 2 x 200 mg (на 12 ч.), за предпочитане с храна, в продължение на общо 5 до 10 дни (при ежедневно мониториране на ЕКГ)⁶

Само при липса може да бъде заменен с chloroquine:

- **Chloroquine phosphate:** в първия ден 1000 mg, последвани от 500 mg след 12 часа; след това 2 x 500 mg (на 12 ч.), за предпочитане с храна (до 10 дни)
- **Chloroquine база:** в първия ден 600 mg, последвани от 300 mg след 12 часа; след това 2 x 300 mg (на 12 ч.), за предпочитане с храна (до 10 дни)⁶

Лечението следва да се провежда при съобразяване с горепосочените противопоказания и специални предупреждения. При бъбречно увреждане може да се предвиди модифициране на режима на дозиране на hydroxychloroquine⁶ като натоварващата доза в първия ден се запази, но се редуцира поддържащата доза, както следва:

- GFR между 10 и 30 ml/min - 2 x 100 mg
- GFR < 10 ml/min или при пациенти на диализа – 2 x 50 mg

- **В случай на противопоказания за прилагане на hydroxychloroquine и chloroquine може да се предвиди лечение с комбинирания продукт lopinavir/ritonavir:** 2 x 400/100 mg (т.е. 2 x 2 таблетки от 200/50 mg), в продължение на до 14 дни; лечението с lopinavir/ritonavir трябва да започне до десетия ден от клиничната изява на симптомите⁶.

***Противопоказания и специални мерки при lopinavir/ritonavir:** продуктът е противопоказан при свръхчувствителност към активните съставки и следва да се избягва при пациенти с чернодробни увреждания; асоцииран е с огромен брой клинично значими лекарствени взаимодействия, при които следва да прецени съотношението полза-риск. Предизвиква безсимптомни ЕКГ промени при здрави индивиди, а освен това крие риск от AV-блок. Трябва да се използва с особено внимание при пациенти с повишен сърдечно съдов риск, както и на фона на лечение с лекарства, които удължават QT или PR интервала.*

В. Хоспитализирани пациенти с много тежка и критична форма на COVID-19 - средно до тежко изразен остър респираторен дистрес синдром (PaO₂/FiO₂ < 200 mmHg):

- **Hydroxychloroquine (диспергирани във вода стрити таблетки през стомашна сонда):** 2 x 400 mg (на 12 ч.) в първия ден, след това 2 x 200 mg (на 12 ч.), за предпочитане с храна, в продължение на общо 5 до 10 дни (при ежедневно мониториране на ЕКГ)^{6,13}

Поради това, че в крайна сметка клиничната ефективност на hydroxychloroquine не е напълно дефинирана, при пациенти с множествени органични увреди (на бъбреците, черния дроб, сърдечна недостатъчност) трябва сериозно да се оцени съотношението полза риск и да се вземе предвид токсикологичния профил на лекарството; използването на chloroquine при критично болните следва да се прецени внимателно предвид по-изразения риск от нежелани лекарствени реакции.

- **Lopinavir/ritonavir:** 2 x 400/100 mg (2 x 2 таблетки от 200/50 mg стрити и диспергирани във вода или под формата на перорален разтвор, през стомашна сонда), в продължение на до 14 дни; Лечението с lopinavir/ritonavir трябва да започне до десетия ден от клиничната изява на симптомите⁶.

Винаги когато е възможно следва да се предпочита пероралния разтвор, тъй като е установено, че нарушаването на целостта на таблетките и прилагането през сонда крие риск от значително намаляване на бионаличността на лекарството³¹.

- **Парентерално лечение - Remdesivir (състрадателна употреба)[‡]**: натоварваща доза 200 mg (под формата на 30 минутна венозна инфузия) в първия ден, след това 100 mg, веднъж дневно (2-10 дни)⁶

- **Tocilizumab**

Някои предварителни китайски и италиански данни и ограничен клиничен опит в други държави показват благоприятен ефект на IL-6 блокиращото антитяло tocilizumab при най-критичните пациенти, страдащи от персистиращо и ексцесивно възпаление (“*цитокинова буря*”). На този етап обаче този клас лекарства трябва да се използват преди всичко в условията клинични изпитвания или в рамките на международни кохортни проучвания, ако е възможно. При отделни пациенти може да се предвиди терапия с това лекарство на фона на тежко персистиращо възпаление (т.е. повишен IL6, CRP, D димери, феритин, други биомаркери), но без данни за бактериална суперинфекция/сепсис и остър респираторен дистрес синдром, изискващ механична вентилация. В такива случаи следва да се търси експертиза от специалисти, които имат опит в приложението на това моноклонално антитяло.

- **Кортикостероиди**

Ролята на кортикостероидите е дискусабилна. Обсервационни проучвания при SARS и MERS сочат, че кортикостероидите не подобряват преживяемостта, а същевременно могат да забавят клирънса на вируса, да предизвикат аваскуларна некроза, психози и пр.

Данните за ефективността им при остър респираторен дистрес синдром и при сепсис са противоречиви и респективно СЗО не препоръчва рутинна употреба. Същевременно не могат да се игнорират изразените им противовъзпалителни и антифиброзни свойства. Кортикостероидите могат да предотвратят възникването на продължителен цитокинов отговор и да повлияят белодробните и системните прояви на възпалителния процес³². Кортикостероидната терапия, както и антибиотичното лечение са разгледани в раздела [Поведение при Пневмония причинена от SARS-CoV-2](#) и [Лечение на пациенти с covid-19 в интензивните отделения](#).

[‡]Това е експериментален противовирусен медикамент на Gilead, който се изследва в рамките на няколко клинични проучвания, а освен това бе прилаган в условията на състрадателна употреба. Считано от 23 март Gilead преустанови осигуряването на лекарството за състрадателна употреба, за да може да осигури нужните количества за провеждане на планираните клинични проучвания, на фона на нарасналото потребление. На 24.03.2020 г. от това ограничение са изключени само бременните жени и децата.

Цитирана литература

1. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected - Interim guidance (13 March 2020) *World Health Organization* 2020; **WHO/2019-nCoV/clinical/2020.4**: 1-19.
2. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19) [Updated 2020 Mar 20]. . StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>.
3. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat Rev Drug Discov* 2020; **19**(3): 149-50.
4. Liang T, editor. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment Zhejiang First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine; 2020.
5. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020: 105949.
6. Interim clinical guidance for patients suspected of/confirmed with COVID-19 in Belgium - 24 march 2020; version 5. https://epidemiowiv-ispbe/ID/Documents/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENGpdf 2020.
7. Liverpool Drug Interactions Group: Evaluating the interaction risk of experimental COVID-19 therapies. https://liverpool-covid19s3eu-west-2amazonawscom/Or052yccxream8vf9yzy480r1jf8?response-content-disposition=inline%3B%20filename%3D%22Covid_Metabolism_Web_2020_Mar25pdf%22%3B%20filename%2A%3DUTF-8%27%27Covid_Metabolism_Web_2020_Mar25pdf&response-content-type=application%2Fpdf&X-Amz-Algorithm=AWS4-HMAC-SHA256&X-Amz-Credential=AKIAI7XER5GUPWKQNOYA%2F20200327%2Feu-west-2%2Fs3%2Faws4_request&X-Amz-Date=20200327T221119Z&X-Amz-Expires=300&X-Amz-SignedHeaders=host&X-Amz-Signature=773ba519b1acfe60d787438ea26b7adc198d741dc3f47c05cf701f117c2c824a 2020.
8. British National Formulary 60. London: BMJ Group/Pharmaceutical Press; 2010.
9. Zhou SF, Di YM, Chan E, et al. Clinical pharmacogenetics and potential application in personalized medicine. *Curr Drug Metab* 2008; **9**(8): 738-84.
10. Mizutani T. PM frequencies of major CYPs in Asians and Caucasians. *Drug Metab Rev* 2003; **35**(2-3): 99-106.
11. Zhou SF, Liu JP, Chowbay B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug Metab Rev* 2009; **41**(2): 89-295.
12. Alexander BT, Van Schooneveld T, Stohs E, Marcelin J, Bergman S, Hankins R. COVID-19 Antiviral and Pharmacotherapy Recommendations. *University of Nebraska Medical Center - Nebraska Medicines* 2020; **20/3**.
13. Annane D, Asehnoune K, Moine P. 19/03/2020 - Patients pris en charge avec COVID19+; Proposition d'aide au choix des traitements pharmacologiques <https://www.srlforq/wp-content/uploads/2020/03/covid-19-proposition-d-aide-au-choix-des-traitements-pharmacologiquespdf> 2020.
14. Multicenter collaboration group of Department of SToG, Province; Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus, pneumonia. [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020; **43**(0): E019.
15. Thailand joins the WHO “Solidarity Trial”: global testing of effective treatments of COVID-19 across 8 countries – an aggressive effort to save lives from the pandemic. <https://www.who.int/thailand/news/detail/20-03-2020-thailand-joins-the-who-solidarity-trial-global-testing-of-effective-treatments-of-covid-19-across-8-countries-an-aggressive-effort-to-save-lives-from-the-pandemic> 2020.
16. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Bioscience trends* 2020; **14**(1): 72-3.
17. Deng L, Li C, Zeng Q, et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. *J Infect* 2020.
18. Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering* 2020.
19. Shapiro TA, Goldberg DE. Chemotherapy of protozoal infections: malaria. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Ed. New York: McGraw Hill; 2006: 1021-47.
20. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical Infectious Diseases* 2020.

21. De Clercq E. Potential antivirals and antiviral strategies against SARS coronavirus infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; **4**(2): 291-302.
22. Balzarini J, Keyaerts E, Vijgen L, et al. Pyridine N-oxide derivatives are inhibitory to the human SARS and feline infectious peritonitis coronavirus in cell culture. *J Antimicrob Chemother* 2006; **57**(3): 472-81.
23. Balzarini J, Keyaerts E, Vijgen L, et al. Inhibition of feline (FIPV) and human (SARS) coronavirus by semisynthetic derivatives of glycopeptide antibiotics. *Antiviral Res* 2006; **72**(1): 20-33.
24. Cerullo M. Gilead suspends emergency access to experimental coronavirus drug remdesivir. Retrieved 23 March 2020. *CBS News* 2020.
25. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020; **30**(3): 269-71.
26. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020: 105932.
27. Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discovery* 2020; **6**(1): 16.
28. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents* 2020: 105938.
29. Chen Jun LD, Liu Li, Liu Ping, Xu Qingnian, Xia Lu, Ling Yun, Huang Dan, Song Shuli, Zhang Dandan, Qian Zhiping, Li Tao, Shen Yinzong, Lu Hongzhou. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)* 2020; **49**(1): 0-.
30. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020.
31. Liverpool Drug Interactions Group: Experimental COVID-19 therapies: Administration in cases of swallowing difficulties. https://liverpool-covid19s3eu-west-2amazonawscom/aikz62mj62qlw81euforr589fdwb?response-content-disposition=inline%3B%20filename%3D%22Covid_Swallowing_Web_2020_Mar27pdf%22%3B%20filename%2A%3DUTF-8%27%27Covid_Swallowing_Web_2020_Mar27pdf&response-content-type=application%2Fpdf&X-Amz-Algorithm=AWS4-HMAC-SHA256&X-Amz-Credential=AKIAI7XER5GUPWKQNOYA%2F20200327%2Feu-west-2%2Fs3%2Faws4_request&X-Amz-Date=20200327T211721Z&X-Amz-Expires=300&X-Amz-SignedHeaders=host&X-Amz-Signature=9155339a7af8d3fa3636b4c89de5b183c9236a564db6f82c3d4e614398a6de9a 2020.
32. ASHP: Assessment of Evidence for COVID-19-Related Treatments: Updated 3/27/2020. https://www.washpoq/-/media/assets/pharmacy-practice/resource-centers/Coronavirus/docs/ASHP-COVID-19-Evidence-Tableashx?la=en&hash=B414CC64FD64E1AE8CA47AD753BA744EDF4FFB8C&fbclid=IwAR24OUBm4Zdk_imSm95-NxRCDcoHNo2Ka0drTs3WWJq3fsxXn_dW2FCjboq 2020.