

Приложение 1.

Теоретични основи за употреба на противовирусни средства и имуномодулатори при установена COVID-19

SARS-CoV-2 е обвит, бета-коронавирус с едноверижен позитивен РНК геном. Подобно на коронавируса, причиняващи тежкия остър респираторен синдром (SARS) и блискоизточния респираторен синдром (MERS), геномът на SARS-CoV-2 кодира неструктурни протеини (като 3-химотрипсин-протеаза, папаин-подобна протеаза, хеликаза и РНК-зависима РНК-полимераза), структурни протеини (като спайковия гликопротеин) и допълнителни протеини¹. Четирите неструктурни протеина, споменати по-горе, са ключови ензими във вирусния жизнен цикъл, а спайковият гликопротеин е незаменим за взаимодействието на рецепторите на вируса и клетките по време на навлизането на вируса в клетките на гостоприемника. Следователно тези пет протеина се разглеждат като атрактивни фармакологични мишени за разработване на директно действащи противовирусни средства срещу COVID-19, SARS и MERS¹⁻³.

Секвенирането на генома на SARS-CoV-2 показва, че каталитичните центрове на четирите ключови ензима на вируса, които биха могли да се разглеждат като фармакологични мишени за разработване на етиологични средства, са силно консервативни в еволюционен план и показват значителна степен на хомология с аминокиселинните последователности на съответните хомолози, експресирани при SARS и MERS коронавируса¹. Наред с това проучванията на триизмерната структура на активните центрове показват, че ключовите рецепторни „джобове“ за свързване на лекарства във вирусните ензими показват идентична пространствена организация и функционални групи при причинителите на COVID-19, SARS и MERS⁴⁻⁶. На тази основа най-рационалната стратегия за лекарствен дизайн е фокусирана върху пренасочване на съществуващите MERS и SARS инхибитори като потенциални лекарства при COVID-19^{1,2}. **Таблица 1** предоставя преглед на антикоронавирусните агенти, които влизат в съображение като етиологични средства при SARS-CoV-2.

Нуклеозидни аналози – инхибитори на РНК-зависимата-РНК-полимераза

Одобрените за лечение на други вирусни инфекции нуклеозидни антиметаболити (*favipiravir* и *ribavirin*) и експерименталните нуклеозидни аналози (*remdesivir* и *galidesivir*) се разглеждат като потенциални терапевтични средства за етиологично лечение на инфекциите с SARS-CoV-2¹. Тези нуклеозидни аналози са аденинови или гуанинови производни и тяхната терапевтична мишена е РНК-зависимата-РНК полимераза като е установено, че блокират синтеза на вирусна РНК при широк спектър от РНК вируси, включително някои човешки коронавируси^{1,2}.

Remdesivir (GS-5734) е фосфорамидатно предлекарство, което се превръща в аденинов аналог с химична структура, подобна на тази на антиретровирусния инхибитор на обратната транскриптаза *tenofovir alafenamide*. Активният метаболит инхибира РНК-зависимата-РНК полимераза. *Remdesivir* проявява широкоспектърно инхибиращо действие спрямо РНК вируси, в т.ч. коронавируса предизвикващи MERS и SARS в клетъчни култури и животински модели и е бил обект на клинично проучване при пациенти с Ебола². Едно ново проучване съобщава, че *remdesivir* има обещаваща активност при SARS-CoV-2 и то в клинично релевантни концентрации ($EC_{50} = 0,77 \mu\text{M}$ в клетки Vero E6), а пациент в САЩ с SARS-CoV-2 се възстановява след получаване на интравенозен *remdesivir* през януари^{1,3}. В началото на февруари са стартирани две проучвания от фаза III за оценка на парентералния *remdesivir* (200 mg на 1-ви ден и 100 mg веднъж дневно в продължение на 9 дни, i.v.) при пациенти с SARS-CoV-2 (NCT04252664 и NCT04257656), с прогнозни срокове на завършване през април 2020 г¹. *Remdesivir* е включен като едно от рамената на проучването SOLIDARITY на СЗО, както и в проучването Discovery, под егидата на Inserm^{4,5}.

Гуаниновият аналог *favipiravir* (T-705), който е одобрен в Япония за лечение на грип, може ефективно да инхибира РНК-зависимата РНК полимераза при причинителите на Ебола, жълта треска, чикунгуня, при норовирус и ентеровируси, а неотдавнашно проучване показва *in vitro* активност срещу SARS-CoV-2 ($EC_{50} = 61,88 \mu\text{M}$ в клетки Vero E6)^{1,6}. Лекарството е подложено на множество клинични проучвания при пациенти, инфектирани с SARS-CoV-2, самостоятелно или в комбинация с интерферон- α или baloxavir marboxil (разрешен за употреба противогрипен препарат – инхибитор на *кел*-зависимата ендонуклеаза)¹.

Китайските изследователи оповестиха окуражителни данни от проучванията на 17.03.2020 г⁷. Проучването в град Шенжен, което не е рандомизирано, показва по-изразено подобряване при рентгенографските изследвания на белите дробове при лекуваните с *favipiravir*⁸. Също така, пациентите, лекувани с лекарството, показват негативни резултати при RT-PCR тестовете за детекция на вирусния геном за по-кратко време, в сравнение с контролното рамо. *Favipiravir* съкращава времето за възстановяване от 11 дни до четири дни при леките и средно тежките случаи на COVID-19 пневмония.

В наскоро приключило сравнително рандомизирано проучване 120 пациенти са разпределени в рамото на *favipiravir* (оценени 116) и в група, лекувана с *umifenavir* (Arbidol®) ($n = 120$). Процентът на клинично възстановяване, при пациентите без съпътстващи заболявания, е 55,86% в групата на *umifenavir* и 71,43% в рамото на *favipiravir* ($P = 0,0199$). При пациентите с COVID-19 без коморбидности и тези с COVID-19 с хипертония и / или диабет, *favipiravir* постига по-бързо намаляване на треската и облекчаване на кашлицата, в сравнение с групата с *umifenavir* ($P < 0,001$), но няма статистически значими разлики в процента на пациентите, които са имали нужда от неинвазивна механична вентилация ($P > 0,05$). Най-честите нежелани събития са абнормни чернодробни функционални тестове, психиатрични симптоматични реакции, ефекти от страна на храносмилателния тракт и повишена серумна пикочна киселина (2,50% в рамото с *umifenavir* спрямо 13,79% в групата с *favipiravir*, $P < 0,0001$)⁹. **Това проучване показва интересни резултати, но не би следвало да се интерпретира и да служи като отправна точка за формулиране на препоръки тъй като данните са публикувани в електронен репозиториум (medRxiv) и не са били рецензирани.**

Таблица 1. Преглед на някои клинично прилагани и експериментални съединения с антикоронавирусна активност^{1,2,10,11}

| Съединения | Спектър на противовирусната активност | Описан механизъм на действие при коронавируса | Регулаторен статут и текущи проучвания | Публикувани резултати от контролирани проучвания |
|--------------------------------|--|--|--|---|
| <i>Favipiravir</i> | SARS-CoV-2 ; Грип; Ебола; жълта треска, чикунгуња, при норовирус и ентеровируси | Инхибира РНК-зависимата-РНК-полимераза | <ul style="list-style-type: none"> • Разрешен за лечение на грип в Япония • Рандомизирани проучвания при SARS-CoV-2 (ChiCTR2000029544, ChiCTR2000029600), които показват обещаваща ефективност | <p>В нерандомизирано проучване favipiravir постига по-изразено подобряване при рентгенографските изследвания, както и по-бързо негативизиране на RT-PCR тестовете и скъсяване на периода за възстановяване, в сравнение с контролното рамо⁸.</p> <p>В рамките на рандомизирано клинично проучване (ChiCTR200030254) е установено, че при пациенти с COVID-19 без коморбидности favipiravir постига по-висока степен на клинично възстановяване на 7 ден и по-ефективно намаляване на треската и кашлицата, в сравнение с umifenovir⁹.</p> |
| <i>Remdesivir</i> (GS-5734) | SARS-CoV-2 , MERS-CoV, SARS-CoV-1; Ебола | 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 (C30); Discovery проучване (Inserm) • Фаза 1 при Ебола (NCT03719586) | Текущи проучвания |

| Съединения | Спектър на противовирусната активност | Описан механизъм на действие при коронавируса | Регулаторен статут и текущи проучвания | Публикувани резултати от контролирани проучвания |
|----------------------------|--|---|---|---|
| <i>Lopinavir/Ritonavir</i> | SARS-CoV-2; MERS-CoV, SARS-CoV-1; HCoV-229E; HIV, HPV | Инхибира 3C-подобната протеаза | <ul style="list-style-type: none"> • Разрешен при HIV • Фаза 3 при SARS-CoV-2 (NCT04252274, NCT04251871, NCT04255017, ChiCTR2000029539) <p>Включен в две рамена на проучването SOLIDARITY на СЗО (самостоятелно или в комбинация с интерферон)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 подобрение, 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 значима¹².</p> <p>Независимо от това лекарството е включено в терапевтичните алгоритми на няколко Европейски държави и в проучването SOLIDARITY.</p> |

| Съединения | Спектър на противовирусната активност | Описан механизъм на действие при коронавируса | Регулаторен статут и текущи проучвания | Публикувани резултати от контролирани проучвания |
|---|---------------------------------------|--|--|---|
| <p><i>Chloroquine, hydroxychloroquine</i></p> | <p>SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV</p> | <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 проучването SOLIDARITY на СЗО (самостоятелно или в комбинация с интерферон)</p> | <p>Позитивни ефекти от пилотни китайски проучвания на chloroquine¹³.</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 антималярийното 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 антималярийните средства са включени в много терапевтични алгоритми и ще бъдат изследвани в рамките на проучването SOLIDARITY на СЗО.</p> |

RSV: респираторен синцитиален вирус, SARS-CoV: коронавирус на тежкия остър респираторен синдром, SARS-CoV-2: нов коронавирус, причинител на COVID-19; ZIKV: Зика вирус.

Протеазни инхибитори

В литературата са описани данни за инхибираща активност на клинично използваните протеазни инхибитори, в т.ч. *disulfiram*, *lopinavir* и *ritonavir* спрямо коронавируса причиняващи SARS и MERS. Установено е, че *disulfiram*, който се използва ограничено за лечение на алкохолна зависимост, инхибира папаиноподобната протеаза на MERS и SARS вирусите в клетъчни култури, но тези фармакологични свойства не са потвърдени от клинични доказателства¹. Понастоящем много по-актуални са данните за антиретровирусните протеазни инхибитори. Стартират редица клинични проучвания за проучване ефективността на *lopinavir* и *ritonavir* при пациенти, заразени с SARS-CoV-2. *Lopinavir/ritonavir* са разглеждани като потенциални средства при тежките коронавирални инфекции във връзка с хипотетично инхибиране на 3-химотрипсинаподобната протеаза на SARS и MERS. При пациенти със SARS е установено подобряване на клиничните параметри, в рамките на нерандомизирано открито проучване¹. Спорно е обаче дали високо селективните HIV-протеазни инхибитори могат ефективно да инхибират 3-химотрипсина и папаиноподобните протеази на SARS-CoV-2. HIV протеазата принадлежи към семейството на аспарагиновите протеази, докато двете коронавирални протеази са от семейството на цистеиновите протеази. Освен това, HIV протеазните инхибитори са специално структурно оптимизирани за да окупират C2-симетричен джоб в каталитичния активен център на HIV протеазния димер, докато при коронавиралните протеази няма подобен симетричен домейн. Наред с това тези съединения се характеризират с висока степен на протеиноо свързване и ефективността им при HIV-инфекцията се обяснява от една страна с това, че повечето таргетни клетки са налични в циркулацията, а от друга с високата им специфичност за ретровирусната протеаза. Публикуваните наскоро резултати от проведено открито рандомизирано проучване на *lopinavir/ritonavir* са необнадеждаващи, тъй като при лекуваните пациенти протеазните инхибитори не показват предимство, в сравнение с контролното рамо на поддържащо лечение¹². Клинично проучване се провежда и с комбинацията *darunavir/cobicistat*¹. *Lopinavir/ritonavir*, самостоятелно и съответно в комбинация с небулизиран интерферон са обект на проучване в две от рамената на проучването SOLIDARITY на СЗО⁴.

4-аминохинолинови антималярийни средства

Chloroquine и неговият хидроксилиран аналог *hydroxychloroquine* са антималярийни и имуномодулиращи лекарства, които имат изразен ефект при различни вътреклетъчни патогени в т.ч. *Coxiella burnetii* (*chloroquine*) и *Tropheryma whipplei* (*hydroxychloroquine*)¹⁴. Тези 4-аминохинолинови препарати проявяват и противовирусна активност, която се обяснява със селективното им натрупване във фаголизозоми и вакуоли с ниско рН, като постепенно предизвикват тяхното алкализирание^{2,15-19}. Промяната на рН пречи на разсъбличането на вирусните частици след тяхното интернализиране в клетката и те на практика остават секвестрирани в ендозомалните компартименти². Особен интерес представляват множеството данни за тяхната ефективност при коронавирални инфекции, в т.ч. при SARS-CoV-1^{2,15,17,19,20}, който е най-близък до причинителя на COVID-19 (виж Таблица 2).

На тази основа китайски учени проучват *in vitro* активността на *chloroquine* срещу SARS-CoV-2, при клетки Vero E6 като установените 50% и 90% ефективни концентрации (стойности EC₅₀ и EC₉₀) са съответно **1,13 μM** и **6,90 μM**. В друго проучване *hydroxychloroquine* показва съпоставим противовирусна активност при същия експериментален модел, при ниски микромолярни концентрации²¹. Противовирусната активност е наблюдавана при добавяне на *chloroquine* преди или след вирусна инфекция на клетките, поражда интерес към клиничното му проучване²². В по-ново проучване е установено, че *hydroxychloroquine* има по-изразена инхибираща активност спрямо SARS-CoV-2 при Vero-6 клетки²³.

***Chloroquine* и *hydroxychloroquine*, за разлика от експерименталните противовирусни средства, не изискват оценка на профила на безопасност, тъй като има дългогодишна клинична употреба като антималярийни**

средство и болест-модифициращи средства при ревматоиден артрит¹⁴. Първичните данни от китайските проучвания показват, че *chloroquine* може да намали продължителността на болничния престой и да подобри прогнозата при пациентите с COVID-19 пневмония. На тази основа в китайските ръководства за лечение на пациенти с лека, умерена и тежка форма на COVID-19 пневмония се препоръчва прилагането на 500 mg *chloroquine* два пъти дневно. Важно е да се отбележи, че при такава доза може да се достигне терапевтична концентрация на *chloroquine*, която е релевантна на описаните експериментални студии за противовирусна активност^{3,24}.

Механизмите на действие при коронавируса включват гореописаните ефекти върху pH в ендозомите и нарушената мембранна фузия и разсъбличане на SARS-CoV-2; потискане на взаимодействието с клетъчната мишена ACE-2; имуномодулиращ ефект – тежките усложнения и развитието на ARDS са свързани с имунологични механизми и отделяне на възпалителни цитокини, предвид ефективността на хлорохина и хидроксихлорохина при автоимунни заболявания вероятно тези ефекти имат значение за ефективността им при COVID-19.

Оптималната доза за SARS-CoV-2 при *hydroxychloroquine* предстои да бъде окончателно утвърдена – този медикамент се използва в Южна Корея, тъй като там *chloroquine* не е наличен. *Chloroquine* понастоящем е обект на клинични проучвания при COVID-19 (ChiCTR2000029609 и др.)^{1,14}. Китайските изследователи съобщават позитивни ефекти от пилотните проучвания на *chloroquine*. В рамките на нерандомизирано проучване на френски колектив са изследвани ефектите на *hydroxychloroquine* при 20 пациенти с COVID-19, като при шест от тях успоредно е прилаган *azithromycin*. 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 антималярийното средство и макролидният антибиотик²⁵. В по-ново, рандомизирано проучване проведено в Китай, лечението с *hydroxychloroquine* не показва предимства пред стандартната грижа, което още веднъж дефинира необходимостта от по-мощни рандомизирани проучвания²⁶.

Chloroquine или *hydroxychloroquine* (в зависимост от наличността в съответната държава или клиничен център) са включени като тествана интервенция в координираното от СЗО мащабно, мултицентрово рандомизирано проучване SOLIDARITY, като едно от проучваните пет рамена.

Таблица 2. Преглед на антикоронавирусната активност на 4-аминохинолиновите антималярийни средства^{2,14-20,23}

| Съединение | Проучен коронавирус | Експериментална система за оценка на биологичната активност | Противовирусен ефект |
|--|------------------------|---|---|
| <i>Chloroquine</i> | SARS-CoV | Vero E6 (клетки от бъбрек на зелена африканска маймуна) | EC ₅₀ = 8.8 ± 1.2 μM |
| <i>Chloroquine</i> | <i>Chloroquine</i> | Vero E6 клетки | EC ₅₀ = 4.4 ± 1.0 μM |
| <i>Chloroquine, chloroquine monophosphate, chloroquine diphosphate</i> | SARS-CoV (четири щама) | Vero 76 клетки | <i>Chloroquine</i> : EC ₅₀ = 1–4 μM <i>Chloroquine monophosphate</i> : EC ₅₀ = 4–6 μM <i>Chloroquine diphosphate</i> : EC ₅₀ = 3–4 μM |
| | | BALB/c мишки | Интраперитонеално или назално въвеждане на <i>chloroquine</i> , приложен четири часа преди вирусната експозиция: в дозата от 50 mg/kg назално (но не и при интраперитонеално приложение) се наблюдава тенденция за намаляване на белодробните вирусни титри от 5.4 ± 0.5 до 4.4 ± 1.2 в log ₁₀ CCID ₅₀ /g на третия ден (несигнификантно) |
| <i>Chloroquine,</i> | SARS-CoV | Vero клетки | <i>Chloroquine</i> : EC ₅₀ = 6.5 ± 3.2 μM |

| | | | |
|---|---|--|--|
| <i>hydroxychloroquine</i> | | | Hydroxychloroquine: EC ₅₀ = 34 ± 5 μM |
| | Котешки коронавирус | Crandell–Reese котешки бъбречни клетки (CRFK) | Chloroquine: EC ₅₀ > 0.8 μM Hydroxychloroquine: EC ₅₀ = 28 ± 27 μM |
| <i>Chloroquine</i> | HCoV-229E | Човешки белодробни епителни клетки (L132) | Chloroquine в концентрации от 10 μM и 25 μM инхибира отделянето на HCoV-229E вирусните частици в супернатанта на клетъчната култура |
| <i>Chloroquine</i> | HCoV-OC43 | HRT-18 клетки | EC ₅₀ = 0.306 ± 0.0091 μM |
| | | Новородени C57BL/6 мишки; chloroquine е приложен трансплацентарно или с кърмата | 100%, 93%, 33% и 0% преживяемост на новородените при майките, третирани съответно с доза от 15, 5, 1 and 0 mg/kg телесна маса дневно |
| <i>Chloroquine</i> | Вирус на котешкия ифекциозен перитонит (FIPV) | <i>Felis catus</i> фетални клетки | Концентрационно-зависимо инхибиране на репликацията на FIPV под действие на chloroquine |
| <i>Chloroquine</i> | SARS-CoV | Vero E6 клетки | EC ₅₀ = 4.1 ± 1.0 μM |
| | MERS-CoV | Huh7 клетки (човешка чернодробна клетъчна линия) | EC ₅₀ = 3.0 ± 1.1 μM |
| | HCoV-229E-GFP (GFP- експресиращ рекомбинантен HCoV-229E) | Huh7 клетки | EC ₅₀ = 3.3 ± 1.2 μM |
| <i>Chloroquine</i> | SARS-CoV-2 | Vero E6 клетки | EC ₅₀ = 1.13 μM |
| <i>Chloroquine</i> <i>Hydroxychloroquine</i> | SARS-CoV-2 | Vero E6 клетки | Chloroquine (EC ₅₀ =5.47 μM) Hydroxychloroquine (EC₅₀=0.72 μM) Физиологично-базирано фармакокинетично моделиране показва, че при дозиране 2 x 400 mg, последвани от 4 дни в доза 2 x 200 mg симулираните нива на hydroxychloroquine в белодробната тъкан биха осигурили 5 пъти по-висока активност, в сравнение с chloroquine 2 x 500 mg ²³ |

Съкр.: CCID₅₀, 50% клетъчно културелна инфекциозна доза; CoV, коронавирус; EC₅₀, 50% ефективна концентрация (средна стойност ± S.D.); GFP, зелен флуоресцентен протеин; HCoV, човешки коронавирус; MERS, блискоизточен респираторен синдром; SARS, тежък остър респираторен синдром; S.D., стандартно отклонение.

Противовъзпалителни средства и имуномодулатори

Налични са предварителни данни за това, че проинфламаторният цитокин IL-6 играе ключова роля за стимулиране на възпалителния имунен отговор, който причинява острия респираторен дистрес синдром (ARDS) при критично болните от COVID-19^{27,28}. Пилотни данни от китайско проучване с 21 пациенти без контролно рамо установява, че при пациентите с COVID-19 лекувани с моноклоналното антитяло *tocilizumab* насочено към рецепторите на IL-6 се наблюдава по-бързо намаляване на фебрилитета. Освен това при 75% от пациентите (15 от 20) намаляват нуждата си от допълнителен кислород в рамките на дни след прилагането на препарата. Въз основа на тези резултати наскоро Китай актуализира своите насоки за лечение на COVID-19 и одобри употребата на този инхибитор на IL-6 за лечение на пациенти с тежко или критично заболяване³. Одобрени са контролирани проучвания на *tocilizumab*. Този медикамент се проучва и в Италия.

На същата теоретична основа Sanofi и Regeneron Pharmaceuticals, стартират програма за оценка на клиничната ефективност на друго антитяло, свързващо се с IL-6 рецепторите (*sarilimumab*; Kevzara®) при пациенти, хоспитализирани с тежка COVID-19²⁹.

Ключови ръководства с препоръчителни противовирусни средства при COVID-19

При липса на установен режим на лечение, Китайската асоциация за международен обмен и промотиране на медицински и здравни грижи (CPAM) формулира през февруари 2020 г. препоръки за COVID-19 с описание на методологията, епидемиологичните характеристики, подходите за скрининг и профилактика на заболяванията, диагностика, лечение, контрол и превенция на нозокомиалните инфекция нова коронавирусна болест през 2019 г. За директно антивирусно лечение на SARS-CoV-2, CPAM препоръчва използването на *lopinavir/ritonavir* (2 капсули перорално два пъти дневно) в комбинация с небулизиран *интерферон алфа* (5 милиона единици в стерилна вода за инжекции се инхалират два пъти дневно). CPAM базира тези препоръки на слаби доказателства от ретроспективна кохорта, проучвания с исторически контроли, случай-контрола проучвания и докладвани единични случаи, които предполагат клинична полза от *lopinavir/ritonavir* при лечение на сходните тежки коронавирусни инфекции SARS и MERS³. В последствие актуализираните китайски препоръки включват и употребата на *chloroquine* като противовирусно средство и на *tocilizumab* като противовъзпалителен препарат при ARDS^{24,29}.

В допълнение към препоръките на CPAM, корейски експерти с опит в лечението на заразени от SARS-CoV-2 пациенти са формулирали ръководство за терапевтично поведение при COVID-19. Според тези експерти, антивирусните лекарства не се препоръчват за употреба при млади, пациенти, без съпътстващи заболявания и лека форма на заболяването. При по-възрастни пациенти или такива с подлежащи състояния и сериозни симптоми този експертен панел препоръчва лечение с *lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg* (2 таблетки през устата два пъти дневно) или *chloroquine phosphate* (500 mg през устата два пъти на ден). В случай, че *chloroquine* не е на разположение, те препоръчват да се обмисли използването на *hydroxychloroquine* (400 mg p.o. веднъж на ден). В това ръководство използването на *ribavirin* и PEG-INF- α не се препоръчва като лечение от първа линия поради риска от странични ефекти. Въпреки това, използването на тези лекарства може да се обмисли, в случай, че лечението с *lopinavir/ritonavir*, *chloroquine* или *hydroxychloroquine* не е ефективно³.

Френски колектив, въз основа на собствен клиничен опит – открито, нерандомизирано проучване, препоръчва комбинации от *hydroxychloroquine* и *azithromycin*, което стои в основата на много от новите терапевтични протоколи²⁵.

Актуализираните Белгийски препоръки също включват аминокинолините, като препоръчват употребата на *hydroxychloroquine*, поради това, че е наличен в Белгия, има по-добър профил на безопасност, както и поради по-високата ин витро ефективност, описана в последни проучвания^{5,25}. При леки форми на заболяването белгийските експерти препоръчват доза от 400 mg при поставяне на диагнозата, последвана от доза 400 mg след 12 часа. В последствие препоръчват доза от 200 mg два пъти на ден до петия ден. При критично болни пациенти се предлага същия режим на дозиране, като лекарствените форми се оситняват и се прилагат през назо-гастрална сонда. За *chloroquine phosphate*, при отсъствие на хидроксихлорохин се предлага доза от 1000 mg при поставяне на диагнозата, последвана от 500 mg на всеки 12 часа до петия ден. Този режим на дозиране е по-рационален от предложения във френското проучване тъй като предвижда натоварваща доза, което е напълно оправдано предвид фармакокинетиката на антималярийните средства. Проведено от китайски изследователи фармакокинетично моделиране предвижда, че при този начин на приложение концентрациите на *hydroxychloroquine* в таргетната тъкан ще осигурят оптимален противовирусен ефект²³.

Белгийското ръководство предвижда и използване на *lopinavir/ritonavir* и евентуално на *remdesivir*, при критично болните пациенти, но предвид рестриктивните критерии за включване и ограниченията за отпускане на този продукт за състрадателна употреба, по всяка вероятност в близкото бъдеще той ще бъде прилаган само в рамките на клинични проучвания. Ръководствата разработени от експертите в Италия (Ломбардия), Франция,

Холандия и Швейцария също са основани на лекарствата, които са обект на проучванията SOLIDARITY и DISCOVERY проучванията⁵.

Книгопис:

1. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat Rev Drug Discov* 2020; **19**(3): 149-50.
2. De Clercq E. Potential antivirals and antiviral strategies against SARS coronavirus infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; **4**(2): 291-302.
3. Smith T, Prosser T. COVID-19 Drug Therapy — Potential Options. *Clinical Drug Information, Clinical Solutions, Elsevier* 2020.
4. 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.
5. 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](https://epidemiowiv-ispbe/ID/Documents/Covid19/COVID-19%20InterimGuidelines%20Treatment%20ENGpdf) 2020.
6. Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther* 2020: 107512.
7. Favipiravir shows good clinical efficacy in treating COVID-19: official. http://www.xinhuanet.com/english/2020-03/17/c_138888226.htm 2020.
8. Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering* 2020.
9. Chen C, Huang J, Cheng Z, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *medRxiv* 2020: 2020.03.17.20037432.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2005; **2**: 69.
16. Kono M, Tatsumi K, Imai AM, Saito K, Kuriyama T, Shirasawa H. Inhibition of human coronavirus 229E infection in human epithelial lung cells (L132) by chloroquine: involvement of p38 MAPK and ERK. *Antiviral Res* 2008; **77**(2): 150-2.
17. 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; **323**(1): 264-8.
18. Keyaerts E, Li S, Vijgen L, et al. Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; **53**(8): 3416-21.
19. 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.
20. Colson P, Rolain JM, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Antimicrob Agents* 2020; **55**(3): 105923.

21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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-.
27. Chen L, Liu HG, Liu W, et al. [Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020; **43**(3): 203-8.
28. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by COVID-19: anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020; **34**(2).
29. Sanofi and Regeneron begin global Kevzara® (sarilumab) clinical trial program in patients with severe COVID-19. Press release. <http://www.newssanofius/2020-03-16-Sanofi-and-Regeneron-begin-global-Kevzara-R-sarilumab-clinical-trial-program-in-patients-with-severe-COVID-19> 2020.