COVID-19 и клиническая фармакология

А.С. Колбин

Кафедра клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра фармакологии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет

Для корреспонденции:
А.С. Колбин. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. alex.kolbin1971@gmail.com

Для цитирования:
Колбин А.С. COVID-19 и клиническая фармакология. Клин фармакол тер 2020;29(3): in press. [Kolbin AS. COVID-19 and clinical pharmacology. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(3): In press. (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-3-.

В статье рассматривается роль клинической фармакологии в управлении пандемией COVID-19, в частности разработке лекарственных средств, оказывающих действие на коронавирусную инфекцию. Предлагаются различные стратегии и горизонты изучения данной инфекции и анализируются отдельные группы лекарств. Подробно обсуждаются текущие клинические исследования при COVID-19, основные тренды, проблемы и задачи, стоящие перед клинической фармакологией, роль клинических рекомендаций. Приведены результаты применения различных лекарственных средств в реальной клинической практике и рассматриваются основные направления работы врача клинического фармаколога и дисциплины в целом при коронавирусной инфекции.

Ключевые слова. Клиническая фармакология, лекарственные средства, клинические исследования, COVID-19.

Долгие годы коронавирус (CoV), открытый в 1960 г. D. Tyrrell, а затем описанный J. Almeida и соавт. в Nature в 1968 г., был лишь причиной острых респираторных инфекций легкого течения [1,2]. В связи с этим не было оснований для выделения человеческих и финансовых ресурсов с целью разработки этиотропной терапии коронавирусной инфекции. Если проанализировать клинические рекомендации 2018 г. по лечению простуды у детей и взрослых, все предлагаемые симптоматические средства имели крайне низкую доказательную базу, а некоторые рассматривались как нежелательные или даже опасные, например, антибиотики у взрослых или блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов у детей, соответственно [3,4]. Лекарственные средства, оказывающие действие на CoV, в этих рекомендациях отсутствовали, однако

пандемия COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019) изменила такое снисходительное отношение к коронавирусам.

Научно-исследовательские работы в области лекарственных средств

Философия создания лекарственных средств формировалась на протяжении предыдущего столетия. В основном это была реакция фармацевтической индустрии на основные вехи социально-экономического развития человечества и в чем-то системы здравоохранения (рис. 1). С целью стандартизации процесса изучения лекарственных средств в 80-е гг. прошлого столетия была предложена GCP (Good Clinical Practice, Надлежащая клиническая практика). Для разработки большинства лекарственных средств (от малых молекул до генно-инженерных биологических препаратов), включая лабораторные, доклинические и клинические исследования, и одобрения их клинического применения требуется от 8 до 10 лет [6,7]. Одним из самых длительных процессов являются клинические исследования, которые проводятся в четыре фазы и позволяют оценить действенность (*efficacy*) лекарственного препарата. На основании этих данных производится его регистрация регулирующими органами [8]. Как правило, действенность изучается в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), которые предполагают строгое выполнение утвержденного протокола исследования, соблюдение принципов GCP и высокую приверженность к лечению. Результаты таких исследований публикуются в научных журналах и доступны для медицинской общественности. Медицина, основанная на доказательствах, преимущественно, но не только, оперирует действенностью, однако

Рис. 1. Хронология событий, определяющих фармацевтическую индустрию в современную эпоху (нижняя панель) по отношению к основным социально-экономическим этапам развития человечества (верхняя панель) [5]

на основании результатов клинических исследований нельзя в полной мере судить об эффективности лекарственного средства в общей популяции больных, в том числе в разных странах (даже в разных медицинских организациях) и разных группах, отличающихся по полу, возрасту, функции печени и почек, наличию сопутствующих заболеваний и сопутствующей терапии и т.д. [6]. Для подтверждения эффективности (effectiveness) проводят дополнительные обсервационные исследования в условиях реальной клинической практики — *real world data* (RWD) [9].

Стратегии изучения лекарственных средств для лечения COVID-19

Пандемии COVID-19 предшествовали вспышки тяжелого острого респираторного синдрома (Severe acute respiratory syndrome, SARS) и ближневосточного респираторного синдрома (Middle East respiratory syndrome, MERS), которые были зафиксированы в Китае (2003 г.) и Саудовской Аравии (2012 г.), соответственно. Поиск противовирусных препаратов показал, что многочисленные химические соединения могут влиять на проникновение и/или репликацию CoV в клеточной культуре [10,11]. Был накоплен и небольшой клинический опыт применения различных лекарств, в том числе рибавирина, интерферона альфа, метилпреднизолона, лопинавира/ритонавира, а также реконвалесцентной плазма и комбинации этих средств в той или иной последовательности [12]. Одновременно были предложены стратегии разработки эффективных и безопасных лекарственных средств для лечения и профилактики CoV инфекции. Первая — продолжение тестирования

уже зарегистрированных противовирусных препаратов, активность которых в отношении РНК-вирусов была показана ранее в клинических исследованиях разного качества и дизайна: интерферон альфа (вирус гепатита С), рибавирин (вирус гепатита С, респираторно-синцициальный вирус, возбудитель геморрагической лихорадки), лопинавир/ритонавир (ВИЧ), фавипиравир (вирус гриппа). Вторая — использование существующих молекулярных баз данных для скрининга молекул с различным механизмом действия, которые могут оказывать действие на коронавирус: хлорохин и гидроксихлорохин, ремдесивир. Третья стратегия предполагает целевую разработку новых противовирусных препаратов на основе изучения геномной информации и патогенных свойств различных коронавирусов [12]. Однако интенсивные научные исследования с выделением значимых финансовых и человеческих ресурсов проведены не были. Причины такого пассивного поведения будут, наверное, изучены в будущем.

Горизонты разработки лекарственных средств для лечения COVID-19

31 декабря 2019 г. городская комиссия по здравоохранению г. Ухань (Китай) зарегистрировала несколько случаев пневмонии неизвестной этиологии, а в июне 2020 г. число случаев инфекции, вызванной SARS-CoV-2, практически во всех странах мира превысило 11 млн [13]. Выделяют три горизонта для разработки методов лечения и профилактики COVID-19, которые включают в себя не только этиотропное действие на CoV, но и лечение острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), синдрома высвобождения цитокинов, или

ТАБЛИЦА 1. Горизонты и стратегии клинических исследований при COVID-19 на 20.06.2020 [15]

Горизонт 1 (зарегистрированные показания), кол-во исследований (первая/вторая стратегия)	Горизонт 2, кол-во исследований	Горизонт 3 (третья стратегия)
Гидроксихлорохин и хлорохин (малярия; системная красная волчанка; ревматоидный артрит), n=272 Лопинавир/ритонавир (ВИЧ), n=83 Азитромицин (бактериальные инфекции), n=73 Тоцилизумаб (ревматоидный артрит; цитокиновый шторм после CAR-T терапии), n=51 Интерферон альфа или бета, n=51 Кортикостероиды (множество показаний), n = 45 Фавипиравир (грипп), n=35 Витамины, n=30 Антикоагулянты, n=27 Ингибиторы янус-киназ (ревматоидный артрит ¹ ; миелофиброз ²), n=24 Другие лекарственные средства, n=796 Всего n=1457	Вакцины, n=49	Не ясно*

Примечание: В таблице указаны первые 10 исследуемых лекарственных средств. ¹Тофацитиниб, барицитиниб, ²руксолитиниб; CAR-T - клеточная терапия через Т-клетки с химерным антигенным рецептором; *можно отнести клинические исследования моноклональных антител к CoV

цитокинового шторма (*cytokine release syndrome*, CRS), сопутствующих бактериальных и грибковых инфекции [14]. Первый краткосрочный горизонт (недели – месяцы) – перепрофилирование существующих (зарегистрированных) лекарственных средств. Совпадает с первой и второй стратегиями, предложенными в 2016 г. А. Zumla и соавт. после вспышек SARS и MERS [12]. Среднесрочный горизонт (месяцы – годы) – это прежде всего создание вакцин. И, наконец, долгосрочный горизонт (годы) – разработка инновационных лекарственных веществ, обладающих новыми механизмами действия (третья стратегия, описанная выше) [14].

По данным международного реестра клинических исследований COVID-19 (Global Coronavirus COVID-19 Clinical Trial Tracker), который объединяет базы китайского реестра клинических испытаний, ClinicalTrials.gov, информационной службы клинических исследований Республики Корея, регистра клинических испытаний Евросоюза, базы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) – ISRCTN, иранского реестра клинических испытаний, сеть первичных реестров Японии, немецкий регистр клинических испытаний, данные Роздравнадзора РФ, на 20 июня 2020 г. в мире проводятся или планируются 1457 клинических исследований у пациентов с COVID-19 (табл. 1). Большинство исследований относятся к первому горизонту, т.е. первой и второй стратегиям, и предполагают попытку перепрофилирования уже известных лекарственных средств для лечения COVID-19. Долгосрочный горизонт на этапах клинических исследований не обнаружен.

Фармакодинамические подходы к лечению COVID-19 можно разделить на несколько категорий (рис. 2). В 272 клинических исследованиях более чем в 400 центрах изучаются противомаларийные препараты (гидроксихлорохин или хлорохин). В основном эти исследования проводятся в США (n=112), Иране (n=46) и Испании (n=46). Завершено только 16 из них, а результаты 3 исследований опубликованы. В 308 клинических центрах проводится набор пациентов, а в 111

– он еще не начат. Многие исследования являются рандомизированными, в основном у пациентов с подтвержденным COVID-19. Необходимо отметить, что в марте 2020 г. было начато международное рандомизированное клиническое исследование SOLIDARITY, организованное ВОЗ, в котором планировалось изучение хлорохина и гидроксихлорохина, а также лопинавира/ритонавира и интерферона бета. Врачи, участвующие в этом исследовании, должны сообщать о том, какие лекарственные препараты доступны в конкретной больнице, а затем на веб-сайте ВОЗ производится рандомизация пациента в одну из соответствующих групп. Национальные исследования противомаларийных препаратов были также начаты в Великобритании (RECOVERY), США (CTAP), Франции (DISCOVERY) [17-19]. Механизмы возможного эффекта противомаларийных средств на CoV остаются до конца неясными (рис. 2): взаимодействие, опосредованное эндосомами (нарушение созревания лизосом), ингибирование гликозилирования гликопротеинов мембраны человеческой клетки или подавление продукции фактора некроза опухоли альфа стимулированными моноцитами/макрофагами [20,21].

Далее по числу проводимых клинических исследований следуют ингибиторы протеазы – лопинавир/ритонавир (n=83). Этот комбинированный препарат стал одним из первых средств, которые рекомендовали для лечения COVID-19 [21,22]. Завершено только 12 клинических исследований (результаты 3 из них опубликованы), в 52 исследованиях продолжается набор пациентов, а в 16 – он еще не начат. К ингибиторам протеазы относится также дарунавир, который изучается по крайней мере в одном клиническом исследовании.

Третьей, наиболее изучаемой группой лекарственных средств, являются различные иммуномодуляторы, обладающие противовоспалительной активностью, в том числе глюкокортикостероиды, моноклональные антитела, блокирующие эффекты интерлейкина (ИЛ)-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, олокизумаб) и ИЛ-1 (анакинра, канакинумаб), и ингибиторы янус-киназ

Рис. 2. Механизмы действия лекарственных средств при COVID-19 [16]

(барицитиниб, тофацитиниб, руксолитиниб). Среди перечисленных препаратов следует прежде всего выделить тоцилизумаб (55 клинических исследований), метилпреднизолон (39) и три ингибитора янус-киназ (31). Цель применения указанных лекарственных средств – подавление синдрома высвобождения цитокинов, или цитокинового шторма, который считают одной из ведущих причин тяжелого поражения легких при COVID-19. Ранее этот синдром, ведущую роль в патогенезе которого играет ИЛ-6, был описан при лечении острого лимфобластного лейкоза CAR-T (chimeric antigen receptor) [23], а также некоторых других состояниях. Единственным зарегистрированным лекарственным средством для лечения синдрома высвобождения цитокинов является тоцилизумаб. К июню 2020 были завершены только два клинических исследования тоцилизумаба, а в 41 – продолжается набор пациентов. В многочисленных клинических исследованиях изучаются также глюкокортикоиды, которые оказывают действие на все фазы воспаления – от стабилизации мембран лизосом до угнетения продукции ИЛ (результаты 5 исследований опубликованы) [1,2].

Четвертой группой наиболее активно изучаемых лекарственных средств являются ингибиторы РНК-зависимой РНК-полимеразы фавипиравир (37 исследований) и ремдесивир (19). Первый первоначально был разработан для лечения гриппа, а второй – лихорадки, вызванной вирусом Эбола. Механизм действия этих

лекарственных средств теоретически позиционирует их как препараты широкого спектра, которые могут обладать активностью в отношении любых РНК-вирусов [21]. К июню 2020 г. были завершены только 1 клиническое исследование ремдесивира (в 11 продолжается набор пациентов) и 3 исследования фавипиравира (в 21 продолжается набор пациентов).

Представители других групп лекарственных средств изучаются в единичных исследованиях. Так, существует высокий интерес к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента и блокаторам рецепторов ангиотензина II [24]. Необходимо отметить белок приманку (рекомбинантный человеческий ангиотензинпревращающий фермент 2) ACE2 APN01, разработка которого была начата после вспышки SARS-CoV в 2003 году [25]. Еще одна группа лекарственных веществ – это низкомолекулярные лиганды, вызывающие конформационные изменения ACE2 (ангиотензинпревращающего фермента 2, открытого в 2000 году) [26]. Выделяют около 10 лекарственных средств, которые могут проявлять подобную активность, например, хлорпротиксен. Известно, что CoV использует человеческий рецептор ACE2 для доступа в клетки человека при участии сериновой протеазы TMPRSS2, поэтому блокада взаимодействия между ACE2 и spike-белком вируса может препятствовать развитию вирусной инфекции. Мощными ингибиторами TMPRSS2 являются камостат и нафамостат [27].

Безусловно, нейтрализующие моноклональные антитела к CoV имеют потенциал как для терапевтического, так и профилактического применения и могут помочь при разработке вакцин. Моноклональные антитела для COVID-19 готовят из В-клеток пациентов, которые восстановились после заболевания, а также производят гибридным методом [28]. В Китае завершено клиническое исследование (NCT04275245) меплазумаба, блокирующего белковый рецептор хозяина (CD147), который способствует проникновению вируса в клетки [29].

Изучение действенности (*efficacy*) лекарственных средств при COVID-19

Распространение COVID-19 сопровождается беспрецедентным увеличением числа клинических исследований лекарственных средств для лечения инфекции. Например, с марта 2020 г. регистрировали до 160 клинических исследований в неделю (рис. 3). Большинство исследований проводились или проводятся в Китае, Западной Европе и США, в то время как на долю Российской Федерации в июне 2020 г. приходилось только 1% исследований. Всего в мире в клинические исследования при COVID-19 вовлечено более 110000 человек. По фазам клинические исследования в марте 2020 г. распределялись следующим образом: I фаза – 9,1% исследований, II – 34,9%, III – 27,2%, IV – 7,1%, нельзя классифицировать – 21,7%. К июню 2020 г. тренд остался тем же: I фаза – 5,8%, II – 26,7%, III – 17,5%, IV – 4,4%, нельзя классифицировать – 45,6% [22].

За 6 месяцев произошло постепенное смещение тренда от сравнения одного лекарства с плацебо к сравнению нескольких лекарственных средств друг с другом. Большинство исследований (от 63% до 71%) представляют собой интервенционные клинические испытания, хотя проводятся и обсервационные исследования, в которых изучается эффективность (*effectiveness*). Конечными точками клинических исследований являются выздоровление, облегчение течения заболевания (оценка симптомов, таких как лихорадка, кашель, диарея, миалгия, одышка, в баллах), отсутствие нарастания одышки, частота и длительность искусственной вентиляции легких, перевода в отделение интенсивной терапии и т.д. При проведении клинических исследований у пациентов с COVID-19 были отмечены существенные и практически непреодолимые пока проблемы [30].

Во-первых, во многих исследованиях изучаемые препараты применяются в сочетании с многочисленными другими средствами (рис. 4). При этом количество включенных больных часто ограниченное, что не позволяет провести адекватный вторичный анализ в подгруппах.

Во-вторых, дизайн части текущих исследований был разработан до появления информации о патогенезе

Рис. 3. Динамика количества клинических исследований (КИ) при COVID-19

COVID-19, многие аспекты которого до сих пор остаются неясными. Так, возможно, что противовирусные препараты могут быть эффективными на ранних этапах развития вирусной инфекции, в то время как при тяжелом течении SARS-CoV-2 пневмонии, осложнившейся ОРДС, большие надежды возлагают на иммуномодуляторы, подавляющие воспалительный каскад. Более того, хотя в некоторых исследованиях удавалось сократить продолжительность искусственной вентиляции легких или длительность пребывания в стационаре, полученные данные не позволяют сделать вывод о том, что использованные лекарственные средства “излечивают” COVID-19.

В-третьих, в клинических исследованиях у пациентов с COVID-19 нередко оценивают сроки устранения симптомов, улучшения лабораторных показателей или рентгенологических изменений или частоту использования искусственной вентиляции легких. Лишь немногие исследования будут достаточно мощными для того, чтобы установить разницу в летальности между группами сравнения, в то время как интерпретация таких результатов, как разрешение симптомов, может быть проблематичной [30].

С целью изменить такой негативный тренд в мае 2020 г. Американская администрация по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA) предложила оценивать в клинических исследованиях III фазы следующие клинические исходы: летальность от всех причин в течение не менее 28 дней, дыхательная недостаточность, в том числе необходимость в кислородотерапии, неинвазивной вентиляции легких, искусственной вентиляции легких, экстракорпоральной мембранной оксигенации, перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии, необходимость госпитализации на основании четких показаний, устойчивое клиническое выздоровление (например, устранение симптомов).

Рис. 4. Приборная панель клинических исследований в реальной практике у пациентов с COVID-19 на 24 апреля 2020 [31]

Изучение элиминация вируса с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) целесообразно только в клинических исследованиях II фазы [32].

Изучение эффективности лекарственных средств в реальной клинической практике

На фоне активного изучения действенности лекарственных средств в лечении COVID-19 в предрегистрационных клинических исследованиях параллельно во всем мире выпускаются клинические (в Российской Федерации методические) рекомендации или руководства. Данные документы служат источником информации, необходимой для принятия решений в обычной клинической практике. Если в клинических исследованиях в мире принимают участие более 100 тыс. пациентов, то на практике те же лекарства получали или получают миллионы людей. Однако неясно, как часто их эффекты мониторируются и анализируются исследователями. Пока опубликованные исследования вызвали большое количество вопросов и трактовались экспертами, как правило, негативно [33].

16 января 2020 года Национальная комиссия здравоохранения Китая (National Health Commission, NHC) выпустила первый из 7 протоколов диагностики и лечения COVID-19 [34,35]. Позднее были опубликованы рекомендации ВОЗ [33]. 29 января была разработана первая версия российских временных методических рекомендаций [37]. В качестве противовирусных средств сразу были предложены ингаляции интерферона- $\alpha 2b$, лопинавир/ритонавир, рибавирин, хлорохин/гидроксихлорохин и умифеновир, т.е. активно стали использовать первую стратегию — перепрофилирование лекарств с другими показаниями [34]. В первых реко-

мендациях фигурировали также метилпреднизолон, реконвалесцентная плазма, внутривенное введение иммуноглобулинов и тоцилизумаба. В последующем в различные клинические рекомендации в разных странах мира стали включать многочисленные лекарственные средства — от ремдесивира и фавипиравира до силденафила и талидомида [38,39]. Однако эти рекомендации основывались на результатах единичных клинических исследований низкого качества, в которых принимало участие небольшое количество пациентов. В лучшем случае их результаты можно было считать генерирующими гипотезы. Соответственно, любая терапия COVID-19, указанная в клинических или методических рекомендациях, фактически остается исследуемой [22]. В данном контексте необходимо привести позицию Центра по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), который призвал к незамедлительным действиям в первом руководстве для врачей по лечению COVID-19 [40]. Такой же позиции придерживались и регуляторные органы в других странах мира. Соответственно, список лекарственных средств, в том числе не зарегистрированных в конкретной стране, которые применяются для лечения COVID-19 off-label, т.е. по не одобренным показаниям, постоянно увеличивается. Широкое применение различных препаратов было отмечено не только в стационарах, прежде всего у пациентов с тяжелым течением заболевания, но и в амбулаторной практике [36].

Роль клинической фармакологии при COVID-19

Традиционно, клиническая фармакология оперирует таким тезисом, как “правильное лекарство в необходи-

мой дозе для конкретного пациента” [41]. Однако в контексте пандемии COVID-19 необходимо добавить и “как можно скорее”. Стремительное распространение инфекции диктует потребность в лекарственных средствах, способных как минимум прекратить передачу SARS-CoV-2 от человека к человеку, а у госпитализированных пациентов, особенно находящихся в ОПИТ, — предупредить развитие ОРДС и присоединения госпитальной бактериальной и грибковой инфекции и нормализовать показатели свертывающей системы крови.

В арсенале клинических фармакологов имеются обширные знания о различных аспектах применения лекарственных средств [14], в том числе фармакокинетике лекарств в особых группах, роли таких факторов, как возраст, пол, функция почек и печени, лекарственном взаимодействии, фармакогеномике, связи между фармакокинетикой и фармакодинамическим ответом, фармаконадзоре [42]. Результаты изучения потенциально эффективных методов лечения COVID-19 могут быть интегрированы в количественные фармакологические модели, которые, в свою очередь, могут быть использованы для моделирования и оптимизации дизайна клинических исследований, включая выбор биомаркеров, а также дозирования лекарственных средств у пациентов. Так, M.Garcia-Cremades и соавт. на основании полученных ранее и появляющихся доклинических и клинических данных о фармакокинетике, противовирусной активности и безопасности аминоинолиновых производных разработали модель дозирования гидроксихлорохина у пациентов с COVID-19 [43]. По мнению авторов, их исследование имеет очевидные ограничения, связанные с тем, что на момент публикации доказательства действенности гидроксихлорохина при SARS-CoV-2 инфекции отсутствовали. Тем не менее, использование моделей позволяет интегрировать всю доступную информацию из различных источников, делает все допущения прозрачными и обеспечивает основу для количественной оценки неопределенности [14].

В некоторых странах пандемия привлекла внимание научного сообщества к исследованиям, которые уже давно входят в сферу интересов клинической фармакологии. Например, во всем мире клинических фармакологов считают лидерами в использовании байесовских методов и анализе данных реальной клинической практики (Real world evidence, RWE) [44,45]. Действительно, последние все чаще используются при принятии решений в системе здравоохранения [46,47]. В недавно опубликованном комментарии европейских регулирующих органов отмечена необходимость в изучении эффективности и безопасности лекарственных средств на основе данных, полученных в обычной клинической практике, а также указано, как сделать их приемлемыми для регулирующих органов [48]. Именно при изучении данных реальной клинической практики могут быть выделены биомаркеры и “суррогатные” конечные точки, которые крайне необходимы для разработки методов лечения новой инфекции [49,50].

Фармакогеномика — важная область клинической фармакологии. Примерами ресурсов, которые позволяют внедрять достижения фармакогеномики в систему здравоохранения, могут служить Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar) [51], База знаний по фармакогеномике (PharmGKB) [52], Консорциум по реализации клинической фармакогенетики (CPIC) [53]. В Российской Федерации с 2015 г. издается журнал “Фармакогенетика и фармакогеномика”, который является официальным печатным органом Общества фармакогенетики, фармакокинетики и персонализированной терапии [54]. Необходимо отметить, что на сайте PharmGKB создана страница, ориентированная на COVID-19, где размещена информация о терапевтических вариантах лечения, опираясь на данные фармакогенетики [55]. Конечно, необходимо указать, что эксперты в области клинической фармакологии во всем мире активно создают информационные ресурсы по COVID-19. В нашей стране примером может служить Информационный центр по вопросам фармакотерапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией “ФармаCOVID” на базе РМАНПО Минздрава России [56].

Обсуждение

20 января 2020 года Национальная служба здравоохранения Китая отнесла новую коронавирусную инфекцию к самому высокому уровню опасности — классу А инфекционных заболеваний [34]. 11 марта Т. Ghebreyesus, генеральный директор ВОЗ, заявил, что ситуацию с распространением COVID-19 можно охарактеризовать как пандемию [13]. Коронавирусные инфекции были известны давно (с середины 60-х гг.), но долгое время оставались вне поля интересов фармакологов и представителей фармацевтической индустрии [1,2]. Даже тяжелые инфекции, сопровождающиеся развитием острого респираторного синдрома, такие как SARS и MERS, не изменили такого отношения к коронавирусам. Частично это связано с тем, что инфекции были локализованы в странах Юго-Восточной Азии и Ближнего востока и не затронули страны с высоким индексом человеческого развития (Human Development Index, HDI). Вероятно, полагали, что коронаровирусные инфекции в виде генерализованных форм не выйдут за границы этих стран.

Если рассматривать историю философии создания лекарств, безусловно, на данной хронологической карте скоро появится новая точка, обусловленная пандемией 2019-2020 г. При этом COVID-19 не просто останется в истории, инфекция изменила всю парадигму исследования лекарственных веществ. По мнению P. der Graaf и соавт., разработка лекарств для лечения COVID-19 находится на принципиально иной временной шкале [14]. Однако к июню 2020 г. почти все клинические исследования предполагали перепрофилирование уже известных лекарственных средств, хотя, как показали J. Magagnoli и соавт., такой подход скорее всего будет неэффективным, и к нему следует относиться критиче-

ски с учетом экспертных мнений клинических фармакологов [57].

В условиях пандемии нет возможности дожидаться результатов классических клинических исследований, проводимых в соответствии с принципами GCP, для завершения которых требуется много времени. В связи с этим, сложилась парадоксальная ситуация, когда параллельно происходит изучение действенности лекарственных средств по установленным правилам (протокол, GCP, мониторинг клинического исследования) и отмечается широкое применение тех же препаратов off label в клинической практике, но без строго определенных правил и, зачастую, без анализа исходов. При этом, количество пациентов, получающих лекарственные средства off label, в десятки или сотни раз превышает количество больных, включенных в клинические исследования. Нельзя также забывать о безопасности лекарственных средств, учитывая высокий риск возникновения серьезных и ранее неизвестных нежелательных эффектов. Примером могут быть противовирусные средства, вызывающие ретинопатию и оказывающие кардиотоксическое действие [58,59]. Необходимо подчеркнуть также важность системы фармаконадзора, учитывая регистрацию некоторых лекарственных средств по ускоренной процедуре, которая в Российской Федерации предусмотрена постановлением Правительства №441 от 3 апреля 2020 г. К июню 2020 г. в России были зарегистрированы фавипиравир (Авифарин™ и Арепливир™) и левилимаб (Илсира™). При применении первого препарата необходимо тщательно контролировать серьезные нежелательные явления типа D, учитывая тератогенность и эмбриотоксичность в опытах животных [60]. Риск развития серьезных нежелательных явлений при лечении моноклональными антителами также хорошо известен, а система фармаконадзора для них требует особых условий [61]. Опубликованы данные о высокой частоте развития грибковых инфекций при применении моноклональных антител к рецепторам ИЛ-6 при COVID-19 [62].

Чтобы свести к минимуму указанные выше риски, рекомендуют проводить адаптивные клинические исследования, имеющие относительно гибкий дизайн, который позволяет вносить изменения в ходе исследования [63]. После завершения таких клинических исследований возможна адаптивная практика регистрации лекарственных средств. Исследование лекарственного средства производится поэтапно, начиная с группы пациентов, у которых лучше потенциальное соотношение пользы и риска, с последующим переходом на другие группы больных в порядке снижения возможной пользы по сравнению с риском. Одновременно собираются доказательства эффективности и безопасности в обычной клинической практике, которые дополняют результаты клинических исследований [64]. Процесс лицензирования осуществляется при тесном сотрудничестве фармпроизводителей и государственных органов надзора. Например, 25 июня 2020 г. в

Евросоюзе было выдано условное маркетинговое разрешение на применение ремдесивира (Вектури™). При этом производитель должен будет предоставить окончательные отчеты об исследованиях к концу года и соблюдать план управления рисками.

К июню 2020 г. лидерами среди изучаемых лекарств были противовирусные средства. Хотя результаты единичных клинических исследований показали определенную пользу применения этих препаратов у пациентов с COVID-19, тем не менее, в целом надежды, которые возлагались на аминокислотные производные, не оправдались, и нельзя исключить, что в ближайшие месяцы их изучение в мире будет прекращено [65-69]. Так, 5 июня 2020 г. в Великобритании было остановлено рандомизированное исследование гидроксихлохина (RECOVERY), так как смертность через 28 дней не отличалась между группами сравнения (25,7% и 23,5%, соответственно) [17]. В конце июня в США также было остановлено слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование гидроксихлохина (ORCHID) у 500 взрослых госпитализированных пациентов с COVID-19, учитывая отсутствие преимуществ исследуемого препарата перед плацебо [70].

К сожалению, результаты клинических исследований не подтвердили значимого позитивного эффекта лопинавира/ритонавира у пациентов с COVID-19 [71]. Это не удивительно, так как подавляющая концентрация препарата *in vitro* для SARS-CoV-2 более чем в 200 раз превышает таковую для ВИЧ [72] и не может быть достигнута в клинической практике [73]. Международная организация по изучению сепсиса (SCC; The International Surviving Sepsis Campaign) заявила, что не рекомендует использовать лопинавир/ритонавир для лечения пациентов с COVID-19 [74].

Перспективным подходом к лечению COVID-19 считают применение препаратов, обладающих противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами. У пациентов с COVID-19 могут быть высокими уровни ряда воспалительных цитокинов, однако это не всегда следует трактовать именно как синдром высвобождения цитокинов, или цитокиновый шторм. Причиной резкого ухудшения состояния больных SARS-CoV-2 пневмонией, в том числе развития шока, могут быть бактериальные инфекции, гиповолемия, связанная с желудочно-кишечным кровотечением, или нарушение функции сердца [74,75]. Первым препаратом этой группы, который стали изучать в клинических исследованиях у пациентов с COVID-19, стал тоцилизумаб, представляющий собой моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6 [76]. Началось же все с китайских ученых, которые первыми опубликовали обнадеживающие результаты применения тоцилизумаба у 20 пациентов [77].

Данные по применению глюкокортикостероидов при COVID-19 пока остаются крайне противоречивыми — от оптимизма до полного отрицания [39,78,79]. При мета-анализе клинических исследований у пациентов с

ОРДС было показано, что препараты этой группы не влияют на позднюю смертность от всех причин (отношение шансов 0,99; 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,64 до 1,52) и продолжительность искусственной вентиляции легких (средняя разница -4,30; 95% ДИ от -9,72 до 1,12) [80].

Ремдесивир первоначально применялся в рамках программы Compassionate use, организованной производителем, а не в рамках клинических исследований [81]. Опубликованы крайне противоречивые результаты нескольких клинических исследований, в которых изучалась действенность ремдесивира у госпитализированных пациентов с тяжелым течением COVID-19 [82-84]. Обращает внимание, что для данного лекарственного средства часто публикуются не окончательные, а предварительные результаты, которые вызывают восторженные отзывы у регуляторных органов ряда стран, в том числе США, Евросоюза, Японии и Южной Кореи.

Фавипиравир с 2014 г. применяется в Японии для лечения гриппа [85]. По данным первых клинических исследований, фавипиравир может быть эффективным у пациентов со средне-тяжелой формой инфекции [86,87]. В Российской Федерации к июню 2020 г. фавипиравир был зарегистрирован для лечения COVID-19 под двумя торговыми названиями – Авифарин и Арепливир.

В настоящее время у пациентов с COVID-19 активно изучается гипериммунная плазма, которую получают от пациентов, перенесших вирусную инфекции. В крупнейшем исследовании M. Joyneg и соавт. вводили от 1 до 2 единиц реконвалесцентной плазмы 5000 пациентам с тяжелой или опасной для жизни SARS-CoV-2 инфекцией. Частота тяжелых нежелательных явлений составила всего 1%, а летальность в течение 7 дней – 14,9%, что соответствует естественному течению тяжелой инфекции [88]. Ранее было показано, что использование реконвалесцентной плазмы уменьшает выделение вируса, но не влияет на выживаемость крайне тяжелых больных. Это может указывать на целесообразность более раннего ее введения [89]. По данным систематического обзора Cochrane, опубликованного 14 мая 2020 г., благоприятное влияние реконвалесцентной плазмы на летальность и клинические симптомы остается недоказанным [90].

Одним из самых удивительных событий в области клинической фармакологии стало беспрецедентно широкое использование off label лекарственных средств при COVID-19 во всем мире, когда различные препараты были включены в клинические (методические) рекомендации и руководства, не дожидаясь результатов клинических исследований, в том числе на фоне отрицательного отношения к некоторым из них профессиональных экспертных организаций [39,75]. Понимая потенциальную опасность широкого применения лекарственных средств off label, в ряде стран были выпущены рекомендации по минимизации возможных рисков. Например, FDA разрешила применение проти-

вомалярийных препаратов для лечения COVID-19 (Emergency Use Authorization, EUA), однако указала, что их можно назначать только госпитализированным пациентам, а также рекомендовала всем медицинским работникам и пациентам извещать о нежелательных явлениях национальную систему фармаконадзора (MedWatch) [91]. Однако учитывая сомнительную пользу этих препаратов при COVID-19 и сообщения о серьезных нежелательных реакциях со стороны сердца и других органов и систем, позднее это разрешение в США было отозвано. 16 апреля 2020 г. в Российской Федерации вышло Распоряжение Правительства №1030-р, в котором указана необходимость обязательного мониторинга эффективности и безопасности лекарств, используемых при COVID-19 [92]. Роль и место вакцин в настоящей статье не обсуждается.

Заключение и рекомендации

1. Целый ряд международных экспертов в области клинической фармакологии считают, что пандемия COVID-19 может стать определяющим моментом для развития клинической фармакологии и “нет никаких оснований полагать, что дисциплина не готова принять этот вызов” [14]. Безусловно, отечественная клиническая фармакология должна соответствовать данным трендам.

2. В настоящее время нет этиотропной и патогенетической терапии, которая обладала бы доказанными действенностью, эффективностью и безопасностью при COVID-19. Проводимые сейчас в мире клинические исследования предполагают в основном перепрофилирование лекарственных средств, зарегистрированных по другим показаниям. Ускоренная публикация предварительных данных, которые лишь “намекают” на то, что окончательные результаты могут быть положительными, выгодны только фармацевтическим компаниям и не приносят пользы клиницистам.

3. Скорее всего, пациенты с более тяжелым течением COVID-19 нуждаются в комбинированном лечении, в том числе противовирусными и иммуносупрессивными средствами.

4. За 6 месяцев пандемии остается высокой частота применения лекарственных средств off label, что определяет необходимость строгого мониторинга их эффективности и безопасности. Возможный механизм – создание регистров пациентов с COVID-19 и наблюдение за ними после выздоровления. Безусловно, крайне важен российский практический опыт применения лекарств в условия коронавирусной инфекции.

5. Пандемия предоставляет уникальную возможность для продвижения парадигмы RWD/RWE, науки о дизайне клинических испытаний с акцентом на исследование у пациентов с инфекциями.

Конфликт интересов: нет.

1. Mahase E. Covid-19: Coronavirus was first described in The BMJ in 1965. BMJ 2020;369:m1547.
2. Almeida JD, Berry D, Cunningham C, et al. Coronaviruses. Nature 1968;220:16.
3. van Driel M, Scheire S, Deckx L, et al. What treatments are effective for common

- cold in adults and children? *BMJ* 2018;363:k3786.
4. Motola D, Donati M, Biagi C, et al. Safety profile of H1-antihistamines in pediatrics: an analysis based on data from VigiBase. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26(10):1164-71.
 5. Barrett J, Heaton P. Real world data: an unrealized opportunity in global health? *Clin Pharmacol Ther* 2019;106(1):57-9.
 6. Белоусов Д.Ю., Зырянов С.К., Колбина А.С. (редакторы). Управление клиническими исследованиями. М. Буки Веди, Издательство ОКИ, 2017, 676 с.
 7. Darrow J, Avorn J, Kesselheim A. FDA approval and regulation of pharmaceuticals, 1983-2018. *JAMA* 2020;323(2):164-76.
 8. European Union Pharmaceutical Forum, High Level Pharmaceutical Forum 2005–2008. [Electronic resource]. <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/4fd86f39-47cc-4f90-9964-142757d2515a>.
 9. Wang X, Lahoz R, Jawla S, et al. Identification and mapping of worldwide sources of generic real-world data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2019;28(7):899-905.
 10. Cheng V, Lau S, Woo P, Yuen K. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:660–94.
 11. Chan J, Lau S, To K, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev* 2015;28:465–522.
 12. Zumla A, Chan J, Azhar E, et al. Coronaviruses – drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15:327–47.
 13. <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic>.
 14. der Graaf P, Giacomini K. COVID-19: a defining moment for clinical pharmacology? *Pharmacol Ther* 2020;108(1):11–5.
 15. The Lancet Digital Health. <https://www.covid-trials.org/>.
 16. Fragkou P, Belhadi D, Peiffer-Smadja N, et al. Review of trials currently testing treatment and prevention of COVID-19. *Clin Microbiol Infect* 2020;S1198-743X(20)30296–2.
 17. <https://www.recoverytrial.net/>.
 18. <https://www.fda.gov/news-events/fda-voices-perspectives-fda-leadership-and-experts/path-forward-coronavirus-treatment-acceleration-program>.
 19. <https://presse.inserm.fr/lancement-dun-essai-clinique-europeen-contre-le-covid-19/38737>.
 20. Колбин А.С. Лечение COVID-19 антималарийными средствами с клинико-фармакологических позиций. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2020;3 (в печати).
 21. Savarino A, Boelaert J, Cassone A, et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *Lancet Infect Dis* 2003;3(11):722–7.
 22. Колбин А.С. Ранняя оценка эффективности лекарственных средств при лечении больных с COVID-19. *Инфекция и иммунитет* 2020;10(2):277–86.
 23. Borrega J, Gödel P, Ruger M, et al. In the eye of the storm: immune-mediated toxicities associated with CAR-T cell therapy. *Hemasphere* 2019;3(2):e191.
 24. Patel A, Verma A. COVID-19 and angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: what is the evidence? *JAMA* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4812.
 25. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00886353?term=NCT00886353&draw=2&rank=1>.
 26. Brogi S, Calderone V. Off-target ACE2 ligands: possible therapeutic option for COVID-19? *Br J Clin Pharmacol* 2020;86(6):1178–9.
 27. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181:1–10.
 28. Marovich M, Mascola J, Cohen M. Monoclonal antibodies for prevention and treatment of COVID-19. *JAMA* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.10245. [Epub ahead of print].
 29. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.21.20040691v1.full.pdf>.
 30. Baucher H, Fontanarosa P. Randomized clinical trials and COVID-19: managing expectations. *JAMA* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.8115. [Epub ahead of print].
 31. Thorlund K, Dron L, Park J, et al. A real-time dashboard of clinical trials for COVID-19. *Lancet Digital Health* 2020;2(6):e286–7.
 32. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) May 2020.
 33. Mehra M, Desai S, Ruschitzka F, Patel A. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: A Multinational Registry Analysis. *Lancet* 2020 May 22;S0140-6736(20)31180-6.
 34. Peng F, Tu L, Yang Y, et al. Management and treatment of COVID-19: The Chinese experience. *Can J Cardiol* 2020;36(6):915–30.
 35. http://en.nhc.gov.cn/2020-03/29/c_78469.htm.
 36. World Health Organisation. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. 2020. Available at: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). Accessed March 13, 2020.
 37. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 1. 29 января 2020, МЗ РФ.
 38. Alpern J, Gertner E. Off-label therapies for COVID-19 – are we all in this together? *Pharmacol Ther* 2020;10.1002/cpt.1862.
 39. Рекомендации Национального института здоровья США (National Institutes of Health, NIH) <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/>.
 40. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html>.
 41. Dollery CT. Clinical pharmacology, the first 75 years and a view of the future. *Brit J Clin Pharmacol* 2006;61:650–5.
 42. Powell JR, Cook J, Wang Y, et al. Drug dosing recommendations for all patients: a roadmap for change. *Clin Pharmacol Ther* 2020. doi: 10.1002/cpt.1923 [Epub ahead of print].
 43. Garcia-Cremades M, Solans B, Hughes M, et al. Optimizing hydroxychloroquine dosing for patients with COVID-19: an integrative modeling approach for effective drug repurposing. *Clin Pharmacol Ther* 2020;10.1002/cpt.1856. doi: 10.1002/cpt.1856. [Epub ahead of print].
 44. Schmidli H, Hering D, Thomas M, et al. Beyond randomized clinical trials: use of external controls. *Clin Pharmacol Ther* 2020;107(4):806–16.
 45. Ramamoorthy A, Huang SM. What does it take to transform real-world data into real-world evidence? *Clin Pharmacol Ther* 2019;106(1):10–8.
 46. FDA. Framework for FDA's real-world evidence program. 2018. <https://www.fda.gov/media/120060/download>.
 47. Andre E, Honig P. Overcoming regulatory aversion to novel methods of evidence generation. *Clin Pharmacol Ther* 2020;107(5):1057–8.
 48. Eichler H, Koenig F, Arlett P, et al. Are novel, nonrandomized analytic methods fit for decision making? The need for prospective, controlled, and transparent validation. *Clin Pharmacol Ther* 2020;107(4):773–9.
 49. Jones N, Yoshida K, Salphati L, et al. Complex DDI by fenebrutinib and the use of transporter endogenous biomarkers to elucidate the mechanism of DDI. *Clin Pharmacol Ther* 2020;107(1):269–77.
 50. Bao X, Wu J, Xie Y, et al. Protein expression and functional relevance of efflux and uptake drug transporters at the blood-brain barrier of human brain and glioblastoma. *Clin Pharmacol Ther* 2020;107(5):1116–27.
 51. Gaedigk A, Whirl-Carrillo M, Pratt V, et al. PharmVar and the landscape of pharmacogenetic resources. *Clin Pharmacol Ther* 2020;107(1):43–6.
 52. Volpi S, Bult C, Chisholm R, et al. Research directions in the clinical implementation of pharmacogenomics: an overview of US programs and projects. *Clin Pharmacol Ther* 2018;103(5):778–86.
 53. Relling M, Klein T, Gammal R, et al. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium: 10 years later. *Clin Pharmacol Ther* 2020;107(1):171–5.
 54. <https://www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru/jour>.
 55. <https://www.pharmgkb.org/disease/PA166197121/overview>.
 56. <https://rmapo.ru/pharmacovid.html>.
 57. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *medRxiv* 2020; 2020.04.16.20065920.
 58. Browning D. Pharmacology of chloroquine and hydroxychloroquine. *Hydroxy-chloroquine and chloroquine retinopathy*. 2014:35–63.
 59. Chatre C, Roubille F, Vernhet H, et al. Cardiac complications attributed to chloroquine and hydroxychloroquine: a systematic review of the literature. *Drug Saf* 2018;41(10):919–31.
 60. Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Res* 2018;153:85–94.
 61. Колбин А.С., Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю. (редакторы). Фармаконадзор. М.: Издательство ОКИ: Буки Веди, 2019, 248 с.
 62. Antinori S, Bonazzetti C, Gubertini G, et al. Tocilizumab for cytokine storm syndrome in COVID-19 pneumonia: an increased risk for candidemia? *Autoimmun Rev* 2020;19(7):102564.
 63. Sato A, Shimura M, Gosho M. Practical characteristics of adaptive design in phase 2 and 3 clinical trials. *J Clin Pharm Ther* 2018;43(2):170–80.
 64. Oye K, Eichler H, Hoos A, et al. Pharmaceuticals licensing and reimbursement in the European Union, United States, and Japan. *J Clin Pharmacol Ther* 2016; 100(6):626–32.
 65. Borba M, Almeida Val F, Sampaio V, et al. CloroCovid-19 Team. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2020;3(4):e208857.
 66. Geleis J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2012410. [Epub ahead of print].
 67. Rosenberg E, Dufort E, Udo T, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.8630. [Epub ahead of print].
 68. Singh A, Singh A, Singh R, Misra A. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14(4):589–96.
 69. Hernandez A, Roman Y, Pasupuleti V, et al. Hydroxychloroquine or chloroquine for treatment or prophylaxis of COVID-19: a living systematic review. *Ann Intern Med* 2020. doi: 10.7326/M20-2496. [Epub ahead of print].
 70. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-halts-clinical-trial-hydroxychloroquine>.
 71. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382(19):1787–99.
 72. Choy K, Wong A, Kaewpreedee P, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication *in vitro*. *Antiviral Res* 2020;178:104786.
 73. Schoergenhofer C, Jilma B, Stimpfl T, et al. Pharmacokinetics of lopinavir and ritonavir in patients hospitalized with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Ann Intern Med* 2020;M20-1550.
 74. Alhazzani W, Moller M, Arabi Y, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med* 2020;48(6):e440–69.
 75. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/management-of-covid-19/>.
 76. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04317092. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04317092?cond=COVID-19&draw=6>.
 77. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020;117(20):10970–5.
 78. Fadel R, Morrison A, Vahia A, et al. Early short course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa601. [Epub ahead of print].

79. Russell C, Millar J, Baillie J. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020;395(10223):473-5.
80. Lewis S, Pritchard M, Thomas C, Smith A. Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;7(7): CD004477.
81. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382(24):2327-36.
82. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020;395(10236):1569-78.
83. Beigel J, Tomashek K, Dodd L, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - preliminary report. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2007764. [Epub ahead of print].
84. <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/6/gilead-announces-results-from-phase-3-trial-of-remdesivir-in-patients-with-moderate-covid-19>.
85. Furuta Y, Komeno T, Nakamura E. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2017;93(7): 449-63.
86. Chen C, Zhang Yi, Huang J, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *medRxiv*. Preprint posted March 27, 2020. doi:10.1101/2020.03.17.20037432.
87. Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering (Beijing)* 2020. doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007. [Epub ahead of print].
88. Joyner M, Wright S, Fairweather D, et al. Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5,000 patients. *medRxiv*. Preprint posted online May 14, 2020. doi:10.1101/2020.05.12.20099879.
89. Zeng Q, Yu Z, Gou J, et al. Effect of convalescent plasma therapy on viral shedding and survival in patients with Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis* 2020;222(1):38-43.
90. Valk S, Piechotta V, Chai K, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;5(5):CD013600.
91. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-reiterates-importance-close-patient-supervision-label-use?utm_campaign=042420_PR_FDA%20Notes%20Importance%20of%20Patient%20Supervision%20of%20Antimalarial%20Drug%20Use&utm_medium=email&utm_source=Eloqua.
92. <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202004160037>.

COVID-19 and clinical pharmacology

A.S. Kolbin

Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

The article provides an overview of the role of clinical pharmacology in the management of the COVID-19 pandemic, including various strategies and horizons for studying the infection and analysis of the individual groups of drugs from the mechanism of action on the coronavirus to the effects they cause, the current clinical trials in COVID-19, the main trends, problems and challenges facing clinical pharmacology. The experience of using various drugs in real clinical practice and the role of clinical recommendations are discussed. The main directions of the work of a clinical pharmacologist and discipline in general for coronavirus infection are given.

Keywords. *Clinical pharmacology, medicines, research, COVID-19.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: A.S. Kolbin. Lev Tolstoy str., 6-8, St Petersburg, 197022, Russia. alex.kolbin1971@gmail.com.

To cite: Kolbin AS. COVID-19 and clinical pharmacology. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2020;29(3): In press. (In Russ.)). DOI 10.32756/0869-5490-2020-3-.