



## **Хлорохин и гидроксихлорохин в лечении COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом и без него: результаты систематического поиска по литературе и нарративный обзор, включающий в себя специальные положения для Индии и других развивающихся стран**

Awadhesh Kumar Singh <sup>a, \*</sup>, Akriti Singh <sup>b</sup>, Altamash Shaikh <sup>c</sup>, Ritu Singh <sup>a</sup>, Anoop Misra <sup>d, e, f</sup>

<sup>a</sup> G. D Hospital & Diabetes Institute, Kolkata, India

<sup>b</sup> College of Medicine & JNM Hospital, Kalyani, Nadia, West Bengal, India

<sup>c</sup> Saifee Hospital, Mumbai, India

<sup>d</sup> Fortis CDOC Hospital for Diabetes and Allied Sciences, Chirag Enclave, New Delhi, India

<sup>e</sup> National Diabetes, Obesity and Cholesterol Foundation, New Delhi, India

<sup>f</sup> Diabetes Foundation (India), New Delhi, India

**Источник:** Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. Volume 14, Issue 3, May–June 2020, Pages 241-246.

DOI : 10.1016/j.dsx.2020.03.011

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871402120300515>

### **Основные положения:**

- Ряд препаратов исследовались на предмет лечения COVID-19.
- Для хлорохина и гидроксихлорохина были продемонстрированы некоторые перспективы в лечении COVID-19, и эти препараты в ускоренном режиме должны быть включены в дальнейшие исследования.
- Мы представляем имеющиеся рекомендации и предлагаем использовать эти препараты для лечения COVID-19.

### **Резюме**

*Вводная информация и цели:* на данный момент ни один препарат не одобрен для лечения коронавирусной инфекции-2019 (COVID-19), несмотря на то, что делались попытки применения с этой целью некоторых препаратов. С учётом недавних исследований и обсуждения хлорохина и гидроксихлорохина, мы решили провести обзор существующей литературы и актуальных сайтов с информацией, касающихся этих препаратов и COVID-19, нежелательных явлений, связанных с этими препаратами, и актуальных рекомендаций по их применению.

*Цели и методы:* мы провели систематический поиск по базе PubMed вплоть до 21 марта 2020 г. и выбрали все опубликованные статьи, касающиеся хлорохина, гидроксихлорохина и COVID-19.

*Результаты:* были проведены два небольших исследования у человека с применением обоих препаратов для лечения COVID-19. В них было продемонстрировано значительные улучшения некоторых показателей у пациентов с COVID-19.

*Вывод:* учитывая минимальный риск и длительный опыт применения этих препаратов для лечения других заболеваний, благоприятное соотношение «стоимость-эффективность» и

доступность препаратов в Индии, мы предполагаем, что оба препарата подходят для проведения ускоренных клинических исследований и могут быть тщательно рассмотрены в качестве экспериментальных препаратов для клинического использования. Так как гидроксихлорохин был одобрен для лечения сахарного диабета в Индии, он должен быть далее исследован у пациентов с сахарным диабетом и COVID-19, т.е. в подгруппе пациентов, у которых отмечается более высокая летальность.

**Ключевые слова:** COVID-19, хлорохин, гидроксихлорохин, сахарный диабет

---

## 1. Введение

Новый коронавирус (2019-nCoV), официально обозначенный как *коронавирус 2-го типа, вызывающий тяжелый респираторный синдром (SARS-CoV-2)*, возбудитель *коронавирусного заболевания 2019 г. (COVID-19)*, возник в городе Ухань провинции Хубэй, Китай. Одиннадцатого марта 2020 г. *Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ)* объявила это заболевание пандемией [1]. Китайский центр по контролю и профилактике заболеваний в отчете об анализе 72 314 случаев COVID-19 сообщил о повышенной летальности у пациентов с *сахарным диабетом (СД; 2,3% в общей популяции и 7,3% у пациентов с СД)* [2]. Пациентам с СД и COVID-19 могут понадобиться особое внимание и лечение [3]. Учитывая отсутствие на данный момент эффективного лечения, а также ввиду чрезвычайной ситуации в области здравоохранения, в последнее время предпринимаются попытки лечения COVID-19 многими препаратами, включая доступный по низкой цене противомаларийный препарат хлорохин и его производное гидроксихлорохин, а также некоторые другие противовирусные препараты. Так как гидроксихлорохин одобрен для лечения СД 2-го типа в Индии с 2014 г. в качестве препарата 3-й и 4-й линий, то представляет интерес исследование его эффект у пациентов с COVID-19 и сопутствующим СД.

Полученные на данный момент сведения указывают то, что некоторые препараты могут быть кандидатами для лечения COVID-19, однако их клиническая эффективность полностью не изучена. Список препаратов представлен в Таблице 1 [4–6].

Для этого обзора мы провели систематический поиск по медицинской информационной базе вплоть до 21 марта 2020 г. и критически рассмотрели все доступные на данный момент данные об эффективности хлорохина и гидроксихлорохина при лечении пациентов с COVID-19, как при наличии у них сопутствующего СД, так и без него, и представляем точку зрения на оба препарата. Также мы приводим информацию о проводимых в настоящее время исследованиях этих препаратов для лечения COVID-19.

**Таблица 1. Препараты, исследуемые для лечения COVID-19 [4–6]**

Препарат	Тип	Механизмы действия	Ранее полученные сведения об эффективности
Хлорохин	4-аминохиолин	Не до конца ясны; меняет pH эндосом; предполагается, что предотвращает проникновение в клетку и транспорт вируса, а также события после проникновения.	Ингибирует инфицирование клеток вирусом SARS-CoV-2 <i>in vitro</i> ; одобрен для лечения и профилактики малярии.
Гидроксихлорохин	4-аминохиолин	Не до конца ясны; меняет pH эндосом; предполагается, что предотвращает проникновение в клетку и транспорт вируса, а также события после проникновения.	Ингибирует инфицирование клеток вирусом SARS-CoV-2 <i>in vitro</i> ; одобрен для профилактики малярии и аутоиммунных заболеваний (например, ревматических заболеваний). Одобрен для лечения СД 2-го типа в Индии.
Ремдесивир	Аденозиновый аналог нуклеотидов	Ингибирует репликацию вируса.	Эффективен при лечении SARS и MERS.
Рибавирин	Аналог нуклеозидов	Ингибирует синтез вирусной РНК и экпирование мРНК.	Не доказательств эффективности при SARS (потенциально может приносить вред) и MERS.
Рибавирин в комбинации с интерфероном	Ингибитор протеазы	Ингибирует репликацию вируса.	Смешанные результаты при лечении MERS.
Камостата мезилат		Блокируют проникновение в клетки и развитие вируса.	Эффективно блокировал SARS-CoV-2 в клетках лёгких <i>in vitro</i> .
Лопинавир/ритонавир		Блокирует проникновение вируса в клетки.	Эффективен в отношении SARS-CoV-1 как <i>in vitro</i> , так и в исследованиях у человека. Одобрен для лечения ВИЧ-1.
Дарунавир/кобицистат		Блокирует проникновение вируса в клетки.	Хорошо изученный препарат для лечения ВИЧ. Отсутствует активность в отношении коронавирусов и других респираторных вирусов. Нет <i>in vitro</i> или клинических данных.
Фавипиравир	Ингибитор полимеразы РНК	Ингибирует вирусную РНК-зависимую полимеразу.	Противовирусный препарат широкого спектра против вируса гриппа, ареновируса, буньявируса и филовируса.
Умифеновир	Ингибитор слияния	Ингибирует слияние вирусной и клеточной мембран.	Противовирусное действие в отношении других коронавирусов.
Интерферон- бета-1	Цитокин	Стимулирует врожденный противовирусный иммунитет	В исследованиях <i>in vitro</i> вирус MERS-CoV был более чувствительным, чем SARS-CoV. В исследованиях у животных выявлен эффект в отношении MERS-CoV.
Интерферон бета в комбинации с лопинавиром/ритонавиром	Цитокин	Интерферон бета ингибирует репликацию вируса.	В настоящее время проводится исследование в отношении SARS-Cov-2 и исследование MIRACLE в отношении MERS.
Распыляемый интерферон α	Цитокин	Стимулирует врожденный противовирусный иммунитет	Описание случая, свидетельствующее о наличии пользы в отношении MERS
Осельтамивир	Ингибитор	Ингибирует репликацию	Не выявлено эффекта в

	нейраминидазы	вируса.	отношении SARS в <i>in vitro</i> исследованиях. Нет данных в отношении MERS и SARS.
Балоксавира марбоксил	Ингибитор вирусной эндонуклеазы	Ингибирует размножение вируса гриппа.	Одобен только для лечения неосложненного гриппа. Для приема внутрь.
Тоцилизумаб, сарилумаб, экулизумаб	Моноклональное антитело	Ингибитор интерлейкина-6. Блокирует развитие цитокинового шторма.	Нет информации, касающейся SARS и MERS. Применение тоцилизумаба при COVID-19 приводило к снижению выраженности лихорадки и потребности в кислороде; одобрен для лечения ревматоидного артрита.
Препарат-кандидат, специфичный в отношении протеазы SARS-Cov-2	Ингибитор протеазы	Блокирует способность вируса инфицировать.	Данные отсутствуют.
Специфичные антитела к SARS-Cov-2	Антитело	Связываются с вирусом и блокируют инфекцию, связываются с инфицированными клеткам и изменяют иммунную систему	Ингибирует проникновение SARS-Cov-2 в клетки <i>in vitro</i> .

## 2. Методика

Мы провели систематический поиск по информационной базе PubMed вплоть до 21 марта 2020 г., используя ключевые слова «хлорохин И COVID-19», и «гидроксихлорохин И COVID-19», и нашли 13 статей. Две статьи, написанные на китайском языке, были исключены из списка. Также мы проанализировали списки литературы оставшихся 11 статей, написанных на английском языке, и изучили полные тексты наиболее важных из них. Кроме того, мы изучили сведения о текущих исследованиях обоих препаратов на сайте ClinicalTrials.gov.

## 3. Результаты

### 3.1. *In vitro* исследования хлорохина и гидроксихлорохина

Результаты экспериментальных исследований позволяют предположить что хлорохин, одобренный противомаларийный препарат, способен *in vitro* ингибировать репликацию нескольких внутриклеточных микроорганизмов, включая коронавирусы. Также считается, что хлорохин, возможно, имеет вариабельный механизм действия, который может различаться в зависимости от изучаемого возбудителя. В последнее время накапливается все больше данных о том, что противовирусные и противовоспалительные эффекты хлорохина, возможно, играют определенную роль в лечении пациентов с COVID-19. Хлорохин повышает уровень эндосомального pH и нарушает гликозилирование клеточного рецептора SARS-CoV и, таким образом, потенциально способен блокировать вирусную инфекцию [7]. Кроме того, хлорохин ингибирует хинонредуктазу-2, которая играет роль в биосинтезе сиаловых кислот (кислые моносахариды трансмембранных белков, необходимые для распознавания лигандов), благодаря чему этот препарат обладает широким спектром противовирусной активности. Важно отметить, что и человеческий коронавирус HCoV-O43, и ортомиксовирусы используют остатки сиаловой кислоты в качестве рецептора. Кроме того, хлорохин меняет pH лизосом и может ингибировать катепсины, что приводит к формированию аутофагосомы, которая расщепляет шиповидный белок SARS-CoV-2. Более того, хлорохин посредством ингибирования сигнальных путей MAP-киназы нарушает взаимодействие молекул SARS-CoV-2, блокируя формирование вириона, отпочковывание и протеолитический процессинг M белка [7,8]. Предшествующие экспериментальные исследования также показали, что хлорохин демонстрирует мощные эффекты в отношении SARS-CoV-1 *in vitro*. Они

преимущественно объясняются нарушением гликолизирования рецепторов на поверхности клеток, вследствие чего вирус не может связаться с *ангиотензинпревращающим ферментом 2* (АПФ2), который экспрессируется в клетках легких, сердца, почек и кишечника. Так как SARS-CoV-2 использует похожий поверхностный рецептор АПФ2, предполагается, что хлорохин может также предотвращать присоединение SARS-CoV-2 к клеткам-мишеням, блокируя гликозилирование АПФ2 [6–9]. Китайские исследователи, изучавшие эффект хлорохина *in vitro* (используя клеточную линию Vero E6, инфицированную SARS-CoV-2), считают, что хлорохин очень эффективен в плане замедления репликации вируса, и для этого можно использовать препарат в стандартной дозе благодаря тому, что он эффективно проникает в ткани, включая ткань лёгких [6,10].

Структура и механизм действия хлорохина и гидроксихлорохина практически одинаковы, за исключением дополнительного гидроксильного остатка на одном окончании гидроксихлорохина. Оба препарата представляют собой слабые основания, способные менять pH внутриклеточных органелл с кислой средой, включая эндосомы или лизосомы, необходимые для слияния мембран. Предполагается, что оба препарата могут быть эффективными при лечении SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2 [10,11]. Однако важным остается вопрос о том, оказывает ли гидроксихлорохин схожий эффект в отношении SARS-CoV-2. Согласно некоторым данным, гидроксихлорохин так же эффективно, как и хлорохин, ингибирует проникновение и перенос SARS-CoV-2 а также события, развивающиеся после проникновения вируса в клетку, а в одном исследовании было показано, что гидроксихлорохин является более сильным препаратом, чем хлорохин в отношении ингибирования SARS-CoV-2 *in vitro* [12,13]. Кроме того, гидроксихлорохин эффективно действует на другие внутриклеточные микроорганизмы бактериальной природы, такие как *Coxiella burnetii* (возбудитель Ку-лихорадки) и *Tropheryma whipplei* (возбудитель болезни Уиппла) [14,15]. Добавление гидроксильной группы ухудшает проникновение гидроксихлорохина через гематоретинальный барьер, что способствует более быстрому его выведению из клеток пигментного эпителия сетчатки, в связи с чем предполагается, что риск токсичности в отношении сетчатки при применении гидроксихлорохина будет ниже по сравнению с хлорохином [16]. Более того, ввиду низкого терапевтического индекса и индекса безопасности хлорохина, гидроксихлорохин является более безопасным препаратом.

Дополнительная проблема, которую следует иметь в виду у пациентов с тяжёлым течением заболевания, – это цитокиновый шторм, ассоциирующийся с тяжестью SARS-CoV-2 [17]. За счёт значимого снижения образования провоспалительных маркеров и цитокинов гидроксихлорохин является эффективным противовоспалительным препаратом, модифицирующим течение различных аутоиммунных заболеваний, включая ревматоидный артрит, системную красную волчанку и синдром Шегрена. Профиль клинической безопасности гидроксихлорохина при долгосрочном применении является более благоприятным, чем у хлорохина, что позволяет применять более высокие суточные дозы гидроксихлорохина; при этом препарат характеризуется менее значимым лекарственным взаимодействием.

### 3.2. Исследования хлорохина и гидроксихлорохина у пациентов с COVID-19

Противовирусный и противовоспалительный эффекты хлорохина стали причиной проведения многочисленных ускоренных исследований препарата в условиях глобальной чрезвычайной ситуации в области здравоохранения. В одном выполненном в Китае исследовании с участием более 100 пациентов с COVID-19 лечение хлорохином было более эффективным по сравнению с лечением в контрольной группе в плане сокращения длительности симптомов, препятствования ухудшению течения пневмонии, включая рентгенологическое улучшение, и при этом способствовало вирус-негативной сероконверсии и не сопровождалось развитием тяжелых побочных эффектов [18]. Это исследование является первым исследованием хлорохина у пациентов с COVID-19.

Несмотря на то, что подробные результаты этого исследования еще не опубликованы и доступны только в форме письма в редакцию журнала, интересно отметить, что этот ранний результат позволил в Китае включить хлорохин в схему профилактики и лечения пневмонии при COVID-19. Более того, Национальная комиссия здравоохранения КНР рекомендует включение хлорохина в следующую версию *Рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению пневмонии, вызванной COVID-19*. В этом исследовании хлорохин применялся в дозе 500 мг 2 р/сут при пневмонии, вызванной COVID-19, от легкой до тяжелой степени (Таблица 1).

Во втором известном на данный момент исследовании у человека использовался гидроксихлорохин. В открытом нерандомизированном исследовании ( $n = 36$ ), проведенном в Марселе, Франция (*Gautret et al.* [19]), было установлено, что гидроксихлорохин в виде монотерапии и в комбинации с азитромицином обладал высокой и значимой эффективностью в отношении элиминации носительства вируса в слизистой носоглотки (что оценивалось с помощью *полимеразной цепной реакции* [ПЦР]) у пациентов с COVID-19 в течение всего 3–6 дней в сравнении с контрольной группой. Частота отсутствия вируса в образцах через 6 дней после включения в исследование (первичная переменная интереса) составляла 70,0% при применении гидроксихлорохина и 12,5% в контрольной группе ( $p = 0,001$ ). Частота отсутствия вируса в образцах через 6 дней после включения в исследование в группе лечения гидроксихлорохином в комбинации с азитромицином, монотерапии гидроксихлорохином и в контрольной группе составляла 100%, 57,1% и 12,5%, соответственно ( $p < 0,001$ ). Эта информация позволяет предположить наличие синергетического эффекта азитромицина при применении в комбинации с гидроксихлорохином. Так, противовирусный эффект азитромицина уже был продемонстрирован в *in vitro* исследованиях в отношении вирусов Зика и Эбола, однако на данный момент неизвестно, проявляется ли он в отношении COVID-19 [19]. Эти результаты, демонстрирующие переход потенциального носителя вируса в серонегативного пациента имеют значение в плане предотвращения передачи COVID-19. Так как по информации, полученной в г. Ухань, некоторые пациенты являлись носителями вплоть до 37 дней (в среднем 20 дней), результаты этого исследования очень воодушевляют в отношении возможности перехода пациентов в серонегативный статус в течение 6 дней. Также интересно, что в этом исследовании был показан более выраженный эффект гидроксихлорохина ( $p < 0,05$ ) у пациентов с симптомами заболевания в сравнение с бессимптомными пациентами с COVID-19. Помимо отсутствия рандомизации и открытого дизайн исследования, авторы обращают внимание на другие его ограничения, такие как маленькая выборка, выбывание из исследования 6 пациентов и ограниченность периода последующего наблюдения. При детальном рассмотрении также можно предположить, что значение *порогового цикла* ( $C_t$ ), при котором результаты ПЦР мазка из носоглотки считаются отрицательными (в исследовании результат ПЦР считался отрицательным при  $C_t > 35$ ), было ниже по сравнению с обычным порогом ( $C_t > 40$ ).  $C_t$  – это количество циклов ПЦР, необходимых для получения положительного результата. Другими словами, более низкое значение  $C_t$  означает присутствие большего количества вируса, и для преодоления порога требуется меньше циклов ПЦР. Более того, в случае с COVID-19 ПЦР мазка из носоглотки является менее чувствительным методом оценки, чем ПЦР бронхоальвеолярного лаважа и мокроты. Кроме того, исключение из общего анализа данных 5 пациентов (26%), получавших гидроксихлорохин, преувеличивает заключительные результаты этого исследования.

Тем не менее, основываясь на ограниченных сведениях, доступных на данный момент, и учитывая пандемию COVID-19, некоторые учреждения и организации уже признали пользу хлорохина и гидроксихлорохина [20]. В соответствии с консенсусным мнением экспертов Департамента науки, технологий и здравоохранения Гуандуна, опубликованным 20 февраля (оно было основано на результатах *in vitro* исследований и до сих пор

неопубликованных данных о клиническом применении), рекомендуется прием хлорохина фосфата в виде таблеток в дозе 500 мг 2 р/сут в течение 10 дней у пациентов с пневмонией легкой, средней и тяжелой степени, вызванной SARS-CoV-2, при отсутствии противопоказаний к применению препарата [21]. Центральная клиническая рабочая группа из Кореи, по результатам лечения 27 случаев COVID-19 рекомендует при заболевании средней и тяжелой степени применение лопинавира 400 мг/ритонавира 100 мг 2 р/сут или хлорохина в дозе 500 мг внутрь в сутки, или гидроксихлорохина в дозе 400 мг внутрь в сутки в течение 7-10 дней [22]. Аналогичным образом, Нидерландский центр по контролю заболеваний в публичном документе на своем сайте предлагает использовать хлорохин в случаях тяжелой инфекции COVID-19 у пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии [23]. В Таблице 2 обобщены рекомендации и дозы по данным всех исследовательских групп [21–28].

**Таблица 2.** Имеющиеся рекомендации (на 21 марта 2020 года) по применению хлорохина и гидроксихлорохина для лечения COVID-19 [19,21-28]

Исследование/рекомендации/страна	Доза (для взрослых)
Экспертное заключение Департамента науки, технологий и здравоохранения и Комиссии по вопросам здравоохранения провинции Гуандун, Китай [21]	Хлорохина фосфат 500 мг 2 р/сут в течение 10 дней.
Центральная клиническая рабочая группа, Южная Корея [22]	<u>COVID-19 средней и тяжелой степени:</u> лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг 2 р/сут или хлорохин 500 мг внутрь 1 р/сут, или гидроксихлорохин 400 мг внутрь 1 р/сут в течение 7-10 дней.
Центр по контролю и профилактике заболеваний Атланты, МІСС, версия 1 (12 марта 2020 года) [23]	<u>Инфекция верхних дыхательных путей + положительный результат ПЦР:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• хлорохина фосфат 500 мг 2 р/сут в течение 5 дней;</li> <li>• осельтамивир 150 мг 2 р/сут в течение 5 дней.</li> </ul> <u>Пневмония, вызванная COVID-19:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• хлорохина фосфат 500 мг 2 р/сут в течение 5 дней + дарунавир 800 мг/кобицистат 150 мг 1 р/сут в течение 2 недель.</li> <li>• атазанавир 400 мг 1 р/сут в течение 2-х недель + осельтамивир 150 мг 2 р/сут в течение 5 дней.</li> </ul>
Нидерландский центр по контролю и профилактике заболеваний [24]	Хлорохин в пересчете на основе 600 мг, через 12 часов 300 мг в 1-й день; затем со 2-го по 5-й день 300 мг 2 р/сут на одного человека.
Итальянское общество по инфекционным и тропическим заболеваниям (Ломбардия) [25]	<u>COVID-19 средней и умеренной степени:</u> лопинавир/ритонавир + хлорохин 500 мг 2 р/сут или гидроксихлорохин 200 мг в сутки в течение 10 дней. <u>COVID-19 тяжелой степени или у пациентов в критическом состоянии:</u> ремдесивир + хлорохин 500 мг 2 р/сут или гидроксихлорохин 200 мг в сутки в течение 10-20 дней.
Система медицинских учреждений Mount Sinai, Канада [26]	<u>COVID-19 средней и умеренной степени:</u> гидроксихлорохин 400 мг 2 р/сут x 2 дозы, через 12 часов начать принимать по 400 мг 1 р/сут в течение 5-10 дней.
Кампания <i>Surviving Sepsis Campaign</i> , Общество врачей интенсивной терапии и Европейское общество врачей интенсивной терапии [27]	В настоящее время не существует убедительных доказательств эффективности хлорохина или гидроксихлорохина, на основании которых можно было бы рекомендовать их для лечения взрослых пациентов с COVID-19 в критическом состоянии.
Клинические рекомендации Бельгии	<u>COVID-19 легкой/умеренной/тяжелой степени:</u>

для пациентов с подозреваемой или подтвержденной COVID-19 [28]	<p>гидроксихлорохин 400 мг на момент установления диагноза, 400 мг через 12 часов, затем по 200 мг 2 р/сут в течение 5 дней</p> <p>или</p> <p>хлорохин 600 мг на момент установления диагноза и 300 мг через 12 часов, затем по 300 мг 2 р/сут в течение 5 дней</p> <p>(Рассматривать в качестве альтернативы лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг 2 р/сут в течение 14 дней только в том случае, если имеются противопоказания к применению гидроксихлорохина и хлорохина и если не прошло 10 дней после появления симптомов).</p> <p><u>Критическое состояние при COVID-19:</u> нагрузочная доза ремдесивира 200 мг в/в, затем в течение 30 минут 100 мг 1 р/сут в течение 2-10 дней (Гидроксихлорохин является альтернативным препаратом при отсутствии ремдесивира).</p>
Клинические рекомендации Нидерландов для пациентов с подозреваемой или подтвержденной COVID-19 [28]	<p><u>COVID-19 легкой/умеренной/тяжелой степени:</u> хлорохин 600 мг в 1-й день, затем 300 мг 2 р/сут в течение 5 дней (альтернатива – лопинавир/ритонавир)</p> <p><u>Критическое состояние при COVID-19:</u> ремдесивир в течение 10 дней в комбинации с хлорохином в течение 5 дней</p>
Gautret et al., Марсель, Франция [19]	Гидроксихлорохин в дозе 200 мг 3 р/сут в течение 10 дней

#### 4. Обсуждение

Противовирусная активность хлорохина и гидроксихлорохина была выявлена в ходе *in vitro* исследований. Оба препарата подавляли развитие ряда различных вирусов в культурах клеток, включая коронавирус – возбудитель SARS. В исследованиях на мышах также была продемонстрирована активность этих препаратов в отношении коронавируса человека OC43, энтеровируса EV-A71, вируса Зика и вируса гриппа А H5N1. Тем не менее, в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом клиническом исследовании не было выявлено пользы от применения хлорохина в отношении профилактики гриппа и лихорадки денге [29,30]. Аналогичным образом, в *ex vivo*, но не в *in vivo* исследованиях хлорохин проявил активность в отношении вируса Эбола, вируса нипах и вирусов гриппа [31–33]. Данные об активности хлорохина в отношении вируса Чикунгунья ещё более любопытны. Несмотря на то, что была продемонстрирована удовлетворительная активность хлорохина в отношении вируса Чикунгунья в *in vitro* исследованиях, в ходе исследований на животных были выявлены более высокие темпы репликации вируса, увеличение выраженности лихорадки и неполная элиминация вируса [34]. В исследованиях хлорохина у человека также было получено положительных результатов в остром периоде лихорадки Чикунгунья, а также увеличение частоты хронической артралгии после завершения острого периода заболевания по сравнению с контрольной группой [35]. Эффективность хлорохина в отношении *вируса иммунодефицита человека* (ВИЧ) не была доказана [36]. Единственным вирусным заболеванием, в отношении которого хлорохин проявил умеренную эффективность в период до вспышки COVID-19, стал хронический гепатит С, данные в отношении которого позволяли предположить достижение более выраженного вирусологического ответа на терапию пегилированным интерфероном в комбинации с рибавирином [37]. Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день результаты исследований активности хлорохина и гидроксихлорохина в отношении COVID-19 являются более оптимистичными по сравнению данными об активности этих препаратов при других вирусных заболеваниях. Кроме того, эти лекарственные препараты имеют низкую стоимость, относительно безопасны (см. ниже) и широко доступны в странах, эндемичных по малярии.



#### 4.1. Меры предосторожности и противопоказания для применения хлорохина и гидроксихлорохина

Само собой, при применении обоих препаратов необходимо предпринимать определённые меры предосторожности, включающие в себя регулярный мониторинг показателей общего анализа крови (количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов), уровня электролитов крови, глюкозы крови (в связи с возможным гипогликемическим эффектом гидроксихлорохина), а также показателей функции печени и почек. Поскольку оба эти препарата могут увеличивать *скорректированный интервал QT (QTc)*, то перед началом их применения необходимо провести стандартную ЭКГ. Следует избегать одновременного применения других лекарственных препаратов, увеличивающих QTc (антиаритмические, антигистаминные препараты, антидепрессанты, антипсихотики, тенелиглиптин, ондансетрон, моксифлоксацин и т.п.) [38,39]. Кроме того, одновременное применение азитромицина с гидроксихлорохином, как во французском исследовании (*Gautret et al.*), может повысить риск увеличения QTc. При QTc 450-500 мс необходимо проводить ЭКГ ежедневно. Помимо этого, пациентов с СД необходимо наблюдать на предмет гипогликемии, в особенности при одновременном применении хлорохина/гидроксихлорохина и лопинавира/ритонавира. Если у пациента можно ожидать увеличения QTc, то не следует применять у него хлорохин/гидроксихлорохин одновременно с лопинавиром/ритонавиром и ремдесивиром. Наконец, также необходимо проявлять настороженность в отношении фармакологического лечения в плане развития нарушений зрения и психических расстройств.

Несмотря на то, что в литературе описаны единичные случаи развития кардиомиопатии и обратимой сердечной недостаточности, вызванные применением хлорохина, результаты многих исследований и обширных мета-анализов, проведённых у пациентов с ревматоидным артритом, указывают на невысокий риск со стороны сердечно-сосудистой системы при применении обоих препаратов [40]. Тем не менее, в связи с тем, что оба препарата способны увеличивать QTc, у пациентов с уже имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями необходимо проводить стандартную ЭКГ.

Все практикующие врачи, работающие с этими двумя препаратами, должны быть осведомлены о противопоказаниях к их применению, в числе которых – повышенная чувствительность к этим препаратам, ретинопатия, порфирия, эпилепсия, хроническая макулодистрофия, недостаточность *глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (Г6ФД)*, недавно перенесённый инфаркт миокарда и длительность QTc >500 мс. Беременность не является противопоказанием для применения хлорохина.

**Таблица 3.** На основании имеющихся в настоящий момент данных (включая данные *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo* исследований, как доклинических, так и двух клинических) и с учётом соотношения «польза/риск» и низкой стоимости хлорохина и гидроксихлорохина в Индии, мы предлагаем следующий режим лечения до появления новых данных

Период вмешательства	Предлагаемое лечение
Химиопрофилактика	<ul style="list-style-type: none"><li>• В настоящее время не существует убедительных данных; однако можно рассматривать хлорохин и гидроксихлорохин в качестве профилактических препаратов в эндемичных районах. В недавних рекомендациях Индийского совета по медицинским исследованиям рекомендуется использование этих препаратов с профилактической целью (показания и дозы приведены в источнике №42 в списке литературы)</li><li>• Обратите внимание: гидроксихлорохин может использоваться в качестве вспомогательного препарата для контроля гликемии у взрослых пациентов с СД 2-го типа (одобрен для лечения в Индии). Однако роль</li></ul>

	<p>применения этого препарата в качестве вспомогательной терапии с точки зрения ее потенциального эффекта для профилактики COVID-19 у пациентов с диабетом не исследовалась. Тем не менее, исходя из приведенных выше сведений и учитывая более высокую летальность от COVID-19 у пациентов с СД по сравнению с пациентами без СД, можно предпринять попытку его применения с этой целью.</p>
Подтвержденная COVID-19	<p>А. Хлорохина фосфат: @\$</p> <p>1. Инфекция верхних дыхательных путей при COVID-19: 500 мг 2 р/сут в течение 5 дней.</p> <p>2. Инфекция нижних дыхательных путей при COVID-19: 500 мг 2 р/сут в течение 10 дней</p> <p>В. Гидроксихлорохин: @\$</p> <p>Нагрузочная доза: в первый день – 400 мг 2 р/сут, затем поддерживающая доза: 200 мг 2 р/сут в течение 5-10 дней.</p> <p>С. Наблюдение и отслеживание побочных эффектов*</p>

@ - следует наблюдать пациентов с СД на предмет гипогликемии, в особенности при одновременном применении лопинавира/ритонавира

\$ - не следует применять одновременно с лопинавиром/ритонавиром и ремдесивиром в связи с увеличением QTc

\* -общий анализ крови, оценка функции печени и почек, и ЭКГ – возможно увеличение QTc

**Таблица 4.** Текущие исследования хлорохина и гидроксихлорохина (на 21 марта 2020 г.).

Название исследования	Виды вмешательства	Исследуемый препарат и препарат сравнения	n	Страна	Идентификатор ClinicalTrial.Org
Использование различных комбинаций ингибиторов протеазы, осельтамивира, фавипиравира и хлорохина для лечения COVID-19: рандомизированное контролируемое исследование (THDMS-COVID19)	Лечение	Противовирусные препараты в комбинации с хлорохином в сравнении с плацебо	80	Таиланд	NCT04303299
Профилактика коронавирусной инфекции (COVID-19) с помощью хлорохина в условиях медицинских учреждений (COPCOV)	Профилактика	Хлорохин в сравнении с плацебо	10 000	Великобритания	NCT04303507
Лечение COVID-19 легкой степени и химиопрофилактика контактных лиц как средство предотвращения эпидемии COVID-19 (HCQ4COV19))	Лечение и профилактика в двух отдельных группах	Дарунавир/кобицистат в комбинации с хлорохином в сравнении с плацебо	3040	Германия	NCT04304053
Клиническое исследование карримидина для лечения пациентов с COVID-19	Лечение	Карримидин, лопинавир/ритонавир, арбидол, хлорохин в сравнении с плацебо	520	Китай	NCT04286503
Сравнение лопинавира/ритонавира и гидроксихлорохина у пациентов коронавирусной инфекцией (COVID-19) легкой степени	Лечение	Лопинавир/ритонавир в сравнении с гидроксихлорохином	150	Юж. Корея	NCT04307693
Эффективность и безопасность гидроксихлорохина для лечения пневмонии, вызванной 2019-nCoV (HC-nCoV)	Лечение	Гидроксихлорохин в сравнении с плацебо	30	Китай	NCT04261517

Постконтактная профилактика SARS-CoV-2	Профилактика	Постконтактная профилактика	Гидроксихлорохин в сравнении с плацебо	1 500	США	NCT04308668
--	--------------	-----------------------------	--	-------	-----	-------------

## 5. Заключение

Несмотря на то, что данные об эффективности хлорохина и гидроксихлорохина, полученные в ходе доклинических и всего лишь двух небольших клинических исследований, ограничены, учитывая благоприятное соотношение «риск/польза» хлорохина и гидроксихлорохина в отсутствие других методов лечения с подтвержденной эффективностью, мы считаем, что этот подход к лечению может оказаться полезным в текущей ситуации борьбы с пандемией COVID-19. Основные сведения на данный момент и предлагаемый план лечения обобщены в Таблице 3. Низкая стоимость хлорохина и гидроксихлорохина может также сделать эффективной эту стратегию по борьбе с COVID-19, в особенности в отношении пациентов с СД и другими сопутствующими заболеваниями, среди которых высок уровень летальности, в условиях ограниченных ресурсов и перегруженности системы здравоохранения в связи с COVID-19 в странах с низким и средним уровнем доходов, в частности, в Индии.

Направления деятельности в будущем:

1. Интервенционные исследования, планируемые в отношении COVID-19: в настоящее время проходит несколько клинических исследований с применением различных доз хлорохина и гидроксихлорохина у пациентов с COVID-19. Поиск по базе данных ClinicalTrials.org от 21 марта 2020 г. показал, что в настоящее время проводится 4 исследования хлорохина и 3 исследования гидроксихлорохина, которые приведены в Таблице 4. В Китайском реестре клинических испытаний уже приведён список из 23 исследований обоих препаратов (<http://www.chictr.org.cn>) [41]. Мы считаем разумным как можно быстрее провести промежуточный анализ данных этих исследований, чтобы выявить результаты, применимые к широким слоям населения во всем мире, для того, чтобы сдержать угрозу пандемии COVID-19.
2. Исследования устойчивости к препаратам в уже мутировавших штаммах вируса: другая область необходимых исследований – устойчивость к хлорохину и гидроксихлорохину, которая может иметься у различных штаммов вируса.
3. Роль этих препаратов в химиопрофилактике COVID-19: еще одним белым пятном остаётся роль этих препаратов в химиопрофилактике. Нам всё ещё неизвестно, могут ли эти препараты оказаться полезными для предотвращения передачи вируса, особенно в отношении медицинского персонала. Это необходимо изучить в будущих исследованиях.
4. Применение гидроксихлорохина у пациентов с СД в Индии, где он уже одобрен для лечения этого заболевания: может представлять интерес исследование COVID-19 у пациентов с СД, которые уже получают гидроксихлорохин для лечения диабета. Кроме того, необходимо исследовать влияние гидроксихлорохина на гликемию, функцию сердечно-сосудистой системы и вирусную нагрузку у пациентов с диабетом.

## Заявление о конфликте интересов

Мы заявляем, что у нас нет конфликта интересов в отношении данной статьи.

## Литература

- [1] WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-directorgeneral-s-opening-remarks-atthe-media-briefing-on-covid-19—11-march-2020>.

- [2] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *J Am Med Assoc* 2020 Feb 24. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
- [3] Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes, Metab Syndrome Clin Res Rev* 2020 Mar 10;14(3):211-2.
- [4] Lai CC, Liu YH, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Yen MY, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect* 2020 Mar 4;(20):30040-2. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.012>. pii: S1684-1182, [Epub ahead of print].
- [5] Liu W, Morse JS, Lalonde T, Xu S. Learning from the past: possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV. *ChemBiochem* 2020 Feb;4. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>.
- [6] Lai CC, Liu YH, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Yen MY, et al. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends* 2020 Jan 28. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01020>.
- [7] Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>.
- [8] Colson P, Rolain JM, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus. *Int J Antimicrob Agents* 2020 Feb 17. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105923>.
- [9] Zhou N, Pan T, Zhang J, Li Q, Zhang X, Bai C, et al. Glycopeptide antibiotics potently inhibit cathepsin L in the late endosome/lysosome and block the entry of Ebola virus, middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV), and severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV). *J Biol Chem* 2016;291:9218-32.
- [10] 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 Mar 4:105932. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932> [Epub ahead of print].
- [11] Biot C, Daher W, Chavain N, Fandeur T, Khalife J, Dive D, et al. Design and synthesis of hydroxyferroquine derivatives with antimalarial and antiviral activities. *J Med Chem* 2006;49:2845-9.
- [12] Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* 2020;6:16. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0>.
- [13] Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, 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). *Clin Infect Dis* 2020 Mar 9. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>. pii: ciaa237, [Epub ahead of print].
- [14] Raoult D, Drancourt M, Vestris G. Bactericidal effect of doxycycline associated with lysosomotropic agents on *Coxiella burnetii* in P388D1 cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1512-4. <https://doi.org/10.1128/aac.34.8.1512>.
- [15] Boulou A, Rolain JM, Raoult D. Antibiotic susceptibility of *Tropheryma whippelii* in MRC5 cells. *Antimicrob Agents*.
- [16] Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF. American academy of ophthalmology. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. 2016. Revision.
- [17] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020 Feb 15;395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5). Epub 2020 Jan 24. *Ophthalmology*. 2016 Jun;123(6):1386-94. doi:10.1016/j.ophtha.2016.01.058. Epub 2016 Mar 16.
- [18] Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>.
- [19] Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoanga VT, Meddeba L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 17 March 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>. In Press.
- [20] Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antivir Res* 2020 Mar 5;177:104762. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104762> [Epub ahead of print].
- [21] Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and 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 Jiehe He Huxi Zazhi* 2020 Mar 12;43(3):185-8. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009>.
- [22] Korea biomedical review website. <http://www.koreabiomed.com/news/articleView.html?idxno=7428>.
- [23] <https://www.medcampus.io/mnotes/protocol-for-treatment-of-confirmedcovid-19-5e5e2781e86c5d0001f77303>.

- [24] <https://lci.rivm.nl/covid-19/bijlage/behandeladvies>. Accessed on 20th March 2020.
- [25] <http://www.simit.org/medias/1555-covid19-linee-guida-trattamento-01mar.pdf>. Last accessed on 20th March 2020.
- [26] Mount Sinai health system treatment guidelines for SARS-CoV-2 infection (COVID-19). <https://www.mountsinai.org/health-library/diseases-conditions/2019-novel-coronavirus-2019-ncov>. Last accessed on 20th March 2020.
- [27] <https://www.esicm.org/ssc-covid19-guidelines/>. Last accessed on 20th March 2020.
- [28] Interim clinical guidelines for patients suspected of/confirmed with COVID-19 infection. [https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19 InterimGuidelines Treatment ENG.pdf](https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19%20InterimGuidelines%20Treatment%20ENG.pdf).
- [29] Paton NI, Lee L, Xu Y, Ooi EE, Cheung YB, Archuleta S, et al. Chloroquine for influenza prevention: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2011 Sep;11(9):677-83.
- [30] Tricou V, Minh NN, Van TP, Lee SJ, Farrar J, Wills B, et al. A randomized controlled trial of chloroquine for the treatment of dengue in Vietnamese adults. *PLoS Neglected Trop Dis* 2010;4:e785. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000785>.
- [31] Falzarano D, Safronetz D, Prescott J, Marzi A, Feldmann F, Feldmann H. Lack of protection against ebola virus from chloroquine in mice and hamsters. *Emerg Infect Dis* 2015;21:1065-7.
- [32] Vigerust DJ, McCullers JA. Chloroquine is effective against influenza A virus in vitro but not in vivo. *Influenza Other Respir Viruses* 2007;1:189-92.
- [33] Pallister J, Middleton D, Crameri G, Yamada M, Klein R, et al. Chloroquine administration does not prevent Nipah virus infection and disease in ferrets. *J Virol* 2009;83:11979-82.
- [34] Seth P, Man H, Singh AK, Banaudha KK, Madhavan S, Sidhu GS, et al. Acceleration of viral replication and up-regulation of cytokine levels by antimalarials: implications in malaria-endemic areas. *Am J Trop Med Hyg* 1999;61:180-6.
- [35] Roques P, Thiberville SD, Dupuis-Maguiraga L, Lum FM, Labadie K, Martinon F, et al. Paradoxical effect of chloroquine treatment in enhancing chikungunya virus infection. *Viruses* 2018 May 17;10(5). <https://doi.org/10.3390/v10050268>. pii: E268.
- [36] Chauhan A, Tikoo A. The enigma of the clandestine association between chloroquine and HIV-1 infection. *HIV Med* 2015;16:585-90.
- [37] Helal GK, Gad MA, Abd-Ellah MF, Eid MS. Hydroxychloroquine augments early virological response to pegylated interferon plus ribavirin in genotype-4 chronic hepatitis C patients. *J Med Virol* 2016;88(12):2170-8.
- [38] Chloroquine US prescribing information (Last accessed March 21, 2020), [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/006002s0441bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/006002s0441bl.pdf).
- [39] Chloroquine US prescribing information (Last accessed March 21, 2020), [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/009768s037s045s0471bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/009768s037s045s0471bl.pdf).
- [40] Liu D, Li X, Zhang Y, Kwong JSW, Li L, Zhang Y, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine are associated with reduced cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Dev Ther* 2018;12:1685-95.
- [41] Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care* 2020 Mar 10;(20):30390-7. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>. pii: S0883-9441, <https://www.mohfw.gov.in/pdf/AdvisoryontheuseofHydroxychloroquinasprophylaxisforSARSCoV2infection.pdf> [Epub ahead of print].
- [42] Recommendations for empiric use of hydroxychloroquine for prophylaxis of SARS CoV-2 infection.