



## ИСТОРИИ

**И в России, и в США, и еще во многих странах говорят, что от коронавируса можно лечиться антималярийными (и другими) препаратами. А как на самом деле?**

16:03, 1 апреля 2020 · Источник: Meduza

Фото: Xu Congjun / EPA / Scanpix / LETA. Производство хлорохина на фабрике в Китае

[Ссылка на материал](#)

Это PDF-версия материала, опубликованного на «Медузе». Вы можете отправить этот файл в любом мессенджере или по электронной почте вашим близким в России, особенно тем, кто не умеет обходить блокировки. Вы можете также распечатать этот текст и показать его тем, кто не пользуется интернетом.

«Медуза» признана «нежелательной» организацией на территории РФ, поэтому, пожалуйста, будьте осторожны и делитесь нашими материалами только с теми, кому доверяете.

Подробнее о «нежелательном» статусе.

Самый удобный способ читать «Медузу» без VPN — это скачать наше приложение. Оно работает в России, несмотря на блокировку, и это абсолютно безопасно. Версия для iOS и для Android. Приложение на Android также можно скачать по прямой ссылке. Устанавливайте приложение не только себе, но и близким!

Все материалы «Медузы» о коронавирусе открыты для распространения по лицензии Creative Commons CC BY. Вы можете их перепечатать! На фотографии лицензия не распространяется.

В последние две недели поток новостей об открытии препаратов для лечения коронавирусной инфекции, о начале клинических испытаний новых веществ или даже использовании препаратов вне рамок исследований (то есть без доказанной эффективности) бесконечно нарастал.

Во многом обсуждения были спровоцированы заявлениями президента США Дональда Трампа о старом антималярийном препарате гидроксихлороquine — как о веществе, способном стать «одним из грандиознейших открытий в истории медицины». Спустя несколько дней после заявлений Трампа глава Федерального медико-биологического агентства Вероника Скворцова объявила о начале испытаний в России другого противомаларийного вещества — мефлохина. А в среду, 1 апреля, американское Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами (FDA) выдало разрешение на использование антималярийных препаратов вне рамок клинических исследований.



Donald J. Trump   
@realDonaldTrump · [Follow](#)



HYDROXYCHLOROQUINE & AZITHROMYCIN,  
taken together, have a real chance to be one of the  
biggest game changers in the history of medicine.  
The FDA has moved mountains - Thank You!  
Hopefully they will BOTH (H works better with A,

2:13 PM · Mar 21, 2020



[Read the full conversation on Twitter](#)



293K



Reply



Copy link

[Read 60.7K replies](#)

## Прежде всего, прочитайте эту короткую главу. Самолечение может быть смертельно опасным!

Прежде чем обсуждать, как следует относиться к этим новостям, какие есть данные об эффективности этих препаратов, на чем основан их механизм работы и другие сложные и интересные темы, очень важно еще раз проговорить самые банальные вещи, которые на фоне громкого информационного фона постоянно забываются.

- На 31 марта 2020 года нет ни одного специфического противовирусного препарата против COVID-19, эффективность которого была бы доказана в клинических исследованиях, и который был бы рекомендован для применения Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ).
- Доказательная медицина требует проведения клинических испытаний вмешательства на безопасность и эффективность, а это занимает время: в зависимости от фазы исследования — несколько месяцев или даже пару лет. Эпидемия коронавируса активно развивается всего три месяца.

- Если какой-то препарат, устройство или терапия участвуют в исследовании, это не значит, что они действительно работают и безопасны: исследование для того и нужно, чтобы установить, так это или нет.
- Клинические исследования иногда проваливаются. Точнее, так: клинические исследования чаще проваливаются, чем не проваливаются.
- В ситуации, когда при тяжелом заболевании специфического лекарства нет, врачи могут использовать препараты, которые кажутся подходящими на основании общих представлений о механизме развития болезни и работы лекарств. Каждое такое решение может оказаться ошибкой — но узнать об этом можно будет только после проведения полноценных клинических исследований.
- Подавляющее большинство веществ, которые обсуждаются в этом тексте, нельзя купить в России.
- Терапию (если она требуется) должен назначать врач.
- Большинство лекарств — это яды.
- Самолечение может быть очень опасно. От попыток «профилактики» COVID-19 уже умерло несколько человек.

Только если иметь все это ввиду, можно полноценно обсудить возможные пути воздействия на вирус, его жизненный цикл, отличия в механизме работы противовирусных препаратов и другие темы, которые представляют исключительно академический, но не практический интерес для подавляющего большинства читателей.

# Что сейчас происходит с терапией COVID-19 — клинические рекомендации

При лечении пациентов с коронавирусом врачи ориентируются прежде всего не на научные публикации или результаты клинических исследований (хотя это тоже учитывается), а на рекомендации ВОЗ и национальные клинические рекомендации.

Первые временные рекомендации Минздрав России выпустил еще 29 января 2020 года, в них среди возможных противовирусных препаратов рассматривались следующие вещества (подробнее о них читайте ниже): рибавирин — антивирусный препарат, применявшийся при лечении тяжелого острого респираторного синдрома ТОРС/SARS; ингибиторы протеаз ВИЧ лопинавир и ритонавир; а также иммуномодулятор — рекомбинантный интерферон IFN- $\beta$ 1b.

Последняя (уже четвертая) версия этого документа (то есть временных рекомендаций Минздрава), обновленная 27 марта, не упоминает рибавирин, но рассматривает в дополнение к уже упоминавшимся антималярийные препараты хлорохин и гидроксихлорохин, а также тоцилизумаб — препарат на основе антител<sup>(1)</sup>. При этом авторы документа подчеркивают, что сейчас нет объективных доказательств эффективности всех указанных препаратов при COVID-19, поэтому назначение лечения должно «обязательно сопровождаться получением добровольного информированного согласия пациента».

ВОЗ в своих клинических рекомендациях по поводу COVID-19 также признает, что «сейчас нет никаких доказательств,



чтобы рекомендовать какое-либо специфическое лечение». Однако сотрудники организации постоянно наблюдают за экспериментальными методами терапии и ведут обновляемый список препаратов, которые применяют входящие в организацию страны — как в рамках клинических исследований, так и вне их.

Помимо уже упомянутых выше веществ и их сочетаний, в этом списке ВОЗ также есть кортикостероиды, другие антиретровирусные препараты (ингибитор ретровирусных протеаз дарунавир и ингибиторы ревертаз эмтрицитабин и тенофовир), цитостатики (руксолитиниб и барицитиниб), иммуносупрессоры, другие виды интерферонов, антивирусные препараты, лицензированные для лечения гриппа (балоксавир, марбоксил, фавипилавир, арбидол/умифеновир) и многие другие вещества.



Дать исчерпывающее описание каждого из веществ и даже всех групп по механизму действия вряд ли получится. Если вам хочется глубже погрузиться в тему, в конце статьи есть ссылки, по которым можно изучить всю имеющуюся публичную информацию по всем терапевтическим опциям — и таблица наиболее масштабных клинических исследований.

Далее пойдет речь только о самых громких препаратах, которые, с одной стороны, считаются ВОЗ достаточно перспективными, чтобы быть включенными в международные исследования — а с другой стороны, получили широкое медийное освещение. Это ремдесивир, калетра (лопинавир + ритонавир) и, конечно, антималярийные препараты — хлорохин и его аналоги.

## **Программа Solidarity под руководством ВОЗ: четыре вида терапии, четыре препарата**

18 марта на очередном заседании ВОЗ по ситуации с коронавирусом глава организации Тедрос Гебреисус заявил о старте масштабного международного проекта клинических исследований под названием Solidarity («Солидарность»), в рамках которого создается инфраструктура для сбора данных о клинических исследованиях препаратов против COVID-19 в разных странах.



Идея проекта в том, чтобы максимально упростить проведение исследований: в сборе сведений смогут участвовать даже не самые передовые медицинские центры, находящиеся в условиях авральной загрузки. Бумажная работа по оформлению пациентов при этом будет сведена к минимуму.

По описанию, которое приводит журнал Science, достаточно будет ввести информацию о пациенте на сайте ВОЗ, сообщить о доступных в больнице препаратах и отослать электронную копию информированного согласия. После этого система случайно распределит пациента в экспериментальную группу или группу плацебо<sup>(2)</sup> (препараты, конечно, должны быть в больнице — их ВОЗ не привезет), а врачам останется только сообщить о финальных результатах терапии: времени выписки и возможной необходимости в аппарате искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Еще 18 марта стало известно, что к «Солидарности» уже присоединились Аргентина, Бахрейн, Канада, Франция, Иран, Норвегия, ЮАР, Испания, Швейцария и Таиланд. Будут ли российские больницы участвовать в программе, официально не сообщалось. Минздрав России на момент публикации материала не ответил на запрос «Медузы».

Важно отметить, что в программе Solidarity участвуют всего четыре вида терапии:

- ремдезевир
- хлорохин или гидроксихлорохин
- лопинавир + ритонавир
- лопинавир + ритонавир +  $\beta$ -интерферон (IFN- $\beta$ 1b)

Именно они считаются ВОЗ наиболее перспективными.

## **Хлорохин, гидроксихлорохин и другие антималярийные препараты**

**Что это?** Хлорохин — схожее с природным веществом хинином синтетическое противомаларийное средство, открытое в 1934 году немецким химиком Хансом Андерсагом. Гидроксихлорохин — очень похожее вещество, отличающееся от хлорохина всего двумя атомами (гидроксильной группой OH) и одобренное для медицинского применения американским FDA в 1955-м. Мефлохин — фторпроизводное на той же структурной основе, что и все остальные хинолины, но существенно отличающееся от хлорохина и гидроксихлорохина; разработано американскими военными в 1970-х, применялось как аналог хинолина — после того, как по отношению к последнему распространилась лекарственная устойчивость. Как противомаларийные средства все эти препараты — довольно старые, но по-прежнему могут быть рекомендованы к применению.

**Каков механизм действия?** Все эти средства созданы для борьбы с малярией, однако примерно с начала 2000-х ученые стали обсуждать два побочных вида их активности: широкий противовирусный эффект и воздействие на иммунную систему. Еще в 2003 году, в разгар вспышки SARS, итальянские ученые под руководством Роберто Кауда предложили использовать хлорохин для борьбы с коронавирусами и описали возможный механизм противовирусной активности.

Вкратце, он заключается в том, что хлорохин проникает в эндосомы — мембранные пузырьки, которые образуются внутри клеток — и изменяет их pH (при малярии происходит то же самое, но с клетками паразита — малярийного плазмодия). После этого ферменты, которые работали в эндосомах и которым требуется строго определенный уровень кислотности, оказываются инактивированными.

Некоторые вирусы проникают в клетку именно таким путем — через образование эндосом, — поэтому хлорохин, теоретически, может блокировать проникновение широкого спектра таких вирусов, инактивируя необходимые для вирусного проникновения ферменты. Однако на молекулярном уровне механизм антивирусной активности всех этих веществ не установлен. Кроме того, понимание этого процесса осложняется их воздействием на иммунную систему, что при вирусной инфекции, и особенно при осложнениях вроде острого респираторного дистресс синдрома (когда требуется аппарат ИВЛ), играет ключевую роль.

**Почему может сработать?** Хлорохин — простое и дешевое вещество, которое можно принимать в форме таблеток (в отличие от, например, ремдезивира). Оно не лишено побочных эффектов, но в целом считается довольно безопасным. Хлорохин неплохо блокирует вход в клетку вирусов SARS-CoV-1, MERS, и SARS-CoV-2 в экспериментах *in vitro*, то есть на культурах клеток. Ранее такие же результаты были показаны для вирусов Чикунгунья и Денге.

**Почему может не сработать?** Для антивирусного эффекта требуется довольно высокая концентрация вещества. Кроме того, *in vivo* эксперименты на модельных животных

и рандомизированные клинические исследования Чикугунья и Денге не дали никакого положительного эффекта. В экспериментах с SARS-CoV на специальных линиях мышей, которые болеют аналогом ближневосточного респираторного синдрома MERS, применение хлорохина показало небольшие положительные результаты, однако концентрация вируса в крови при этом не снизилась. В исследованиях на людях, которые сейчас обсуждаются, ситуация была противоположная: концентрация вируса падала, в то время как значимых клинических отличий между группами за небольшое время исследования найдено не было.

**Что еще важно знать?** После выступлений Трампа про использование противомаларийных препаратов для лечения COVID-19 среди специалистов развернулась горячая дискуссия о том, насколько обоснованны сейчас заявления об эффективности. По мнению журнала Science, на позицию американского президента прежде всего повлияло небольшое французское исследование группы известного вирусолога Дидье Рауля (он известен открытием гигантских мимивирусов и оригинальным антидарвинизмом).

В работе, которой предшествовало несколько совсем небольших китайских исследований, приводятся наблюдения за 42 пациентами, половине из которых давали гидроксихлорохин в сочетании с азитромицином и в течение шести дней измеряли концентрацию вируса в мазках из носа. Исследователи приходят к выводу, что препарат подавляет размножение вируса и показал свою эффективность, однако к этому исследованию у многих ученых есть вопросы.

Во-первых, они обратили внимание, что это не слепое исследование, в котором и врачи, и пациенты знали, что они получают. Более того, участники исследования сами выбирали, попасть ли им в экспериментальную группу или контрольную — а на это решение, как известно, влияет тяжесть состояния. Во-вторых, размер контрольной и экспериментальной групп был очень маленьким. В-третьих, забор материала с помощью мазка не может быть количественным и концентрация вируса в нем может быть результатом случайных факторов. И, наконец, снижение концентрации вируса само по себе — не гарантия излечения; тем более такого заболевания, летальность которого связана с нарушением работы иммунной системы при остром респираторном синдроме. Подробнее о претензиях к этой работе можно прочитать [здесь](#), [здесь](#), [здесь](#) и [здесь](#).

Аргументам за и против использования гидроксихлорохина ВОЗ посвятила специальное совещание экспертов, по результатам которого был создан [документ](#), где суммировано текущее состояние исследований вещества. Решение, как уже было сказано выше, принято в пользу включения вещества в исследование Solidarity.

---

**Коротко и понятно:** Доказанной эффективности препарата против COVID-19 нет, придется ждать результатов масштабных клинических исследований.

---

**«Калетра» (лопинавир + ритонавир), с опциональным интерфероном**

**Что это?** Два ингибитора протеаз, которые используются в рамках антиретровирусной терапии ВИЧ. Одобрены для этой цели в США в 2000 году.

**Каков механизм действия?** Лопинавир ингибирует одну из протеаз (3CLpro), которая необходима вирусу для разрезания большого пропептида, из которого уже образуются другие вирусные белки, в том числе необходимые для размножения (репликации) вируса. Лопинавир сам по себе быстро разрушается человеческими протеазами в печени, поэтому его используют в сочетании с другим ингибитором — ритонавиром.

**Почему может сработать?** Лопинавир подавляет репликацию коронавирусов SARS и MERS в пробирке и в животных моделях. Лопинавир самостоятельно или в комбинации с интерфероном улучшил клинические результаты в экспериментах с участием мартышек и у некоторых пациентов с MERS.

**Почему может не сработать?** Лопинавир уже провалился в относительно крупном клиническом исследовании, проведенном в Китае. В нем участвовали 199 пациентов с COVID-19; членам экспериментальной группы давали по 400 мг лопинавира и 100 мг ритонавира в течение двух недель, однако никакого улучшения по сравнению с контрольной группой найдено не было. Кроме того, у значительного числа людей были зафиксированы побочные эффекты.

**Коротко и понятно:** Доказанной эффективности препарата против COVID-19 нет, придется ждать результатов масштабных клинических исследований.

## Ремдезивир

**Что это?** Аналог одной из «букв» РНК, синтезированный химиками из фармкомпании Gilead в 2012 году.

**Каков механизм действия?** Вещество относится к обширному классу нуклеотидных аналогов, среди которых часто ищут специфичные противовирусные вещества. Вещество может включаться вирусными ферментами в процессе синтеза новой РНК, однако из-за того, что это не «настоящий» нуклеотид, после его включения в РНК происходит обрыв цепи — и вирус, таким образом, не может размножаться.

**Почему может сработать?** Ремдезивир работает *in vitro* против многих очень широкого спектра РНК-содержащих вирусов, включая новый коронавирус и вируса Эбола. Группа Ральфа Барика, одного из самых известных специалистов по коронавирусам в мире, уже продемонстрировала эффективность ремдезивира в животных моделях MERS еще до начала нынешней пандемии.

**Почему может не сработать?** Ремдезивир — запатентованный препарат компании Gilead, и его использование за пределами США выглядит затруднительным — особенно теперь, когда на вещество появился ажиотажный спрос, а компания находится под



давлением общественности. Gilead уже пришлось отказаться от своей монополии на производство ремдезивира.

Вторая сложность с ремдезивиром заключается в том, что он дается в инъекциях и не может быть таблетирован. Это создает трудности с профилактическим использованием, хотя наиболее эффективен ремдезивир именно на самых ранних сроках заболевания.

Есть и другие сложности: коронавирусы, в отличие от вируса гриппа и многих других вирусов, снабжены РНК-полимеразами, которые могут исправлять свои ошибки. В таких условиях использование одних только аналогов нуклеотидов, без дополнительного подавления этой способности, может привести к быстрому образованию устойчивости.

**Коротко и понятно:** Доказанной эффективности препарата против COVID-19 нет, придется ждать результатов масштабных клинических исследований.

## Альтернативные виды терапии

На конец марта в международной базе ClinicalTrials.gov было зарегистрировано 260 клинических исследований лекарств или другой терапии против COVID-19. Примерно такое количество исследований зарегистрировано в Китае, на соответствующем национальном сайте. Среди всех этих экспериментальных вмешательств есть и клеточная терапия, и известный яд колхицин, и популярный в России арбидол,

и переливание сыворотки переболевших, и, конечно, все перечисленные выше противовирусные препараты, включенные в исследование ВОЗ.

Дать адекватное описание каждого из этих потенциальных лекарств невозможно. В качестве компенсации этого неизбежного упущения ниже приведена таблица самых крупных исследований по числу людей, которые будут в них участвовать и список ссылок для специалистов.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЕЩЕСТВО ИЛИ ТЕРАПИЯ	СТРАНА	ПЛАНИРУЕМАЯ ДАТА ЗАВЕРШЕНИЯ	ЧИСЛО УЧАСТНИКОВ
хлорохин или гидроксихлорохин	н. д.	апрель 2021	<u>40000</u>
персонализированное медицинское образование	Венгрия	21 августа 2021	<u>7576</u>
гидрокортизон, цефтриаксон, моксифлоксацин, левофлоксацин, гидроксихлорохин, лопинавир/ ритонавир и другие варианты	Международное	июнь 2022	<u>6800</u>
колхицин	Канада	сентябрь 2020	<u>6000</u>
ремдесивир, интерферон бета-1а, гидроксихлорохин	Франция	марта 2023	<u>3100</u>
противовирусное лечение и профилактика	Испания	15 июня 2020	<u>3040</u>
гидроксихлорохин	США	12 мая 2020	<u>3000</u>
рекомбинантный человеческий интерферон альфа-1b и другое	Китай	июнь 2020	<u>2944</u>
гидроксихлорохин	США	март 2022	<u>1600</u>

азитромицин, хлорохин	Канада	31 декабря 2020	<u>1500</u>
анкета с информацией о мерах предосторожности	н. д.	9 апреля 2020	<u>1500</u>
гидроксихлорохин	н. д.	сентябрь 2020	<u>1300</u>
лопинавир/ритонавир	Канада	31 марта 2022	<u>1220</u>
гидроксихлорохин	н. д.	декабрь 2020	<u>1116</u>
лопинавир/ритонавир, гидроксихлорохин и другие	н. д.	июль 2021	<u>1000</u>
натуральный мед	Египет	10 мая 2020	<u>1000</u>
биологические образцы человека	Франция	28 февраля 2023	<u>1000</u>
образец крови	Франция	16 октября 2020	<u>1000</u>

## Полезные ссылки

- Дорожная карта (Blueprint) ВОЗ по вакцинам и методам терапии.
- Еженедельный отчет Национального Университета Сингапура, с резюме по всем новым методам терапии и регистрируемым исследованиям COVID-19.
- Индексируемая база данных по публикациям о коронавирусе в базах препринтов.
- База данных по публикациям о COVID-19 в PubMed. Есть тематический и страновой рубрикатор.

- Новости о биотехнологиях и медицине вокруг пандемии от профильного издания STAT
- Профильное российское издание PCR.NEWS
- Ежедневный вирусологический подкаст This Week in Virology, гостями которого были первооткрыватели ремдезивира и другие исследователи.

---

**Александр Ершов**

## **(1) Тоцилизумаб**

Препарат на основе моноклональных антител против рецепторов интерлейкина-6

[Вернуться к тексту.](#)

## **(2) И лечить не будут?**

Под группой плацебо здесь имеется ввиду лечение лучшим доступным на сегодняшний день методом, но без использования экспериментального препарата.

[Вернуться к тексту.](#)