

Обзорная статья

## COVID-19: ИЗВЕСТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

А.Х. Аширметов<sup>1</sup>, И.Р. Мавлянов<sup>2</sup>, З.И. Мавлянов<sup>2</sup>, Г.Ж. Жарылкасынова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Министерство здравоохранения Республики Узбекистан, Республика Узбекистан, 100121, г. Ташкент, ул. Спитамена, 26

<sup>2</sup>Ташкентский институт усовершенствования врачей, Республика Узбекистан, 100000, г. Ташкент, проспект Шарафа, 12

<sup>3</sup>Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино, Республика Узбекистан, 200118, г. Бухара, проспект Навои, 1

*К настоящему времени коронавирусная болезнь, вызывающая острый респираторный синдром, выявлена почти во всех странах. Глобальное распространение вируса (SARS-CoV-2) стало пандемией, и не существует эффективной и утвержденной терапии против COVID-19. Ввиду чрезвычайной ситуации большинство потенциальных лекарственных средств для лечения COVID-19 допускаются к использованию пока на основании информации о безопасности и эффективности против SARS-CoV. Сейчас только лопинавир / ритонавир и ремдесивир являются единственными противовирусными препаратами, включенными в серьезные менеджмент-протоколы лечения COVID-19, а приемлемой альтернативой, возможно, является комбинированная терапия гидроксихлорохином с азитромицином. В сложившейся ситуации в качестве возможных методов лечения COVID-19 с учетом имеющихся знаний о патофизиологии инфекции стали предлагаться многие лекарственные вещества, обычно используемые в терапии заболеваний.*

*На основании известной в настоящее время информации в области путей вхождения в клетки вируса SARS-CoV-2, патофизиологических аспектов развития «цитокинового шторма» осуществлен обзор использования при COVID-19 противовирусных препаратов, противовоспалительных и иммуносупрессивных средств, витаминов и микроэлементов, которые сейчас широко применяются для лечения и профилактики различных заболеваний. Большинство испытываемых лекарственных средств, а также препараты цинка, витамины С и D<sub>3</sub> обладали, наряду с иммуномодулирующим, еще и противовоспалительными свойствами или блокировали пути вхождения в клетки, или нарушали процесс внутриклеточной репликации вируса SARS-CoV.*

*Извлекая уроки предыдущего опыта по преодолению SARS и MERS, в клинической практике для лечения COVID-19 использовалась серия существующих лекарств, а клинические испытания, оценивающие их эффективность и безопасность при COVID-19, продолжаются. Хотя предложено много видов лечения, для определения наиболее подходящих из них необходимо проводить специально спланированные рандомизированные клинические trials, основанные на принципах доказательной медицины.*

**Ключевые слова:** коронавирус, SARS-CoV-2, COVID-19, противовирусные препараты, иммуномодулирующие препараты, противовоспалительные препараты, лекарственные препараты, клинические испытания.

Появление SARS-CoV-2, начиная с тяжелого острого респираторного синдрома коронавируса (SARS-CoV) в 2002 г. и ближневосточного респираторного синдрома коронавируса (MERS-CoV) в 2012 г., ознаменовало третье внедрение высокопатогенной и крупномасштабной эпидемии коронавируса в человеческую популяцию в XXI в. 30 января 2020 г. Всемирная организация здравоохранения

(ВОЗ) официально объявила эпидемию COVID-19 чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение [1, 2].

Установлено, что вспышка была вызвана новым вирусом, который отличается как от коронавируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), так и от тяжелого острого респираторного

© Аширметов А.Х., Мавлянов И.Р., Мавлянов З.И., Жарылкасынова Г.Ж., 2020

**Аширметов Абдурашид Хамидович** – доктор медицинских наук, профессор, главный специалист (e-mail: rrrh@mail.ru; тел.: +9 (98974) 40-47-56; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1774-2911>).

**Мавлянов Искандар Рахимович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии (e-mail: iskandar.mavlyanov@inbox.ru; тел.: +9 (98946) 08-78-95; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5470-3498>).

**Мавлянов Зафар Искандарович** – доктор медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии (e-mail: iskandar.mavlyanov@inbox.ru; тел.: +9 (98951) 69-08-70; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6012-9613>).

**Жарылкасынова Гавхар Жанузаковна** – кандидат медицинских наук, проректор по учебной работе, доцент кафедры повышения квалификации врачей общей практики (e-mail: gavhar72@inbox.ru; тел.: +9 (98914) 48-48-26; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5376-3034>).

торного синдрома коронавируса (SARS-CoV) [3, 4]. Этот вирус, принадлежащий семейству РНК вирусов *Coronaviridae*, вероятно, рекомбинантного типа, распространяется от летучих мышей [5]. Перекombинация произошла в области гликопротеина шипов поверхности вируса, который узнает рецептор эндотелина на поверхности клеток, а именно ангиотензинконвертирующего рецептора 2 (ACE2) [6, 7].

Накопленные данные свидетельствуют, что инфекция SARS-CoV-2 способна вызывать острый респираторный синдром, значительно напоминающий картину, характерную для пневмонии при аутоиммунных заболеваниях (например ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), системный склероз и эозинофильный грануломатоз с поливаскулитом), и аутовоспалительные заболевания (например системный идиопатический артрит и др.) [8–10].

Развитие заболевания COVID-19 было связано с резко выраженным провоспалительным статусом, подобным синдрому цитокинового шторма, характеризующегося выбросом и поддержанием высокого уровня различных цитокинов, включая интерлейкины (IL)-1 $\beta$ , IL-1R $\alpha$ , IL-2, IL-10, фактор роста фибробластов (FGF), колонию стимулирующего фактора гранулоцит-макрофагов (GM-CSF), колонию стимулирующего фактора гранулоцитов (G-CSF), интерферон-гамма-индуцибельного белка (IP10), хемоаттрактантного белка моноцитов (MCP1), 1 альфа провоспалительного белка макрофагов (MIP1A), фактора роста тромбоцитов (PDGF), фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [11, 12]. У больных в критическом состоянии резко повышается концентрация этих факторов, причем уровни IL-6 коррелируют с увеличением смертности [13, 14].

В настоящее время стандартного лечения против COVID-19 не существует. Учитывая уникальную вирусную структуру и различный патогенез, возникла насущная необходимость в разработке COVID-19-специфичных методов лечения, особенно вакцин и противовирусных средств. Однако для разработки новых вакцин по международным стандартам требуется не менее 18 месяцев. Что же касается новых противовирусных средств, несмотря на перспективные возможности, сроки их создания и испытания остаются непредсказуемыми. Учитывая это, становится ясно, что в период разгара пандемии необходимо искать другие выходы. Поэтому было высказано мнение, что исследования, которые могли бы реально способствовать решению данной проблемы, должны быть направлены на разработку и предложение лекарственных средств, о терапевтических возможностях которых известно из ранее проведенных как традиционных, так и нетрадиционных исследований других заболеваний, имеющих сходные патогенетические механизмы. Принимая во внимание распространение и тяжесть осложнений, врачам, участвующим в лечении инфицированных

пациентов, сегодня необходимо как можно больше терапевтических альтернатив. Чрезвычайная ситуация, стоящая перед научным сообществом в поиске путей выхода из пандемии от COVID-19, формирует необходимость использования лекарств, которые еще не были одобрены, и обладают все еще предварительным научным доказательством.

Относительно противовирусных средств научные исследования пошли по направлению использования предыдущего опыта в преодолении SARS и MERS, и сейчас продолжаются серии клинических испытаний, оценивающие эффективность и безопасность существующих лекарств при COVID-19 [15]. В частности, учитывая определенное сходство между SARS-CoV-2 и другим бета-коронавирусом, связанным с такими предшествующими эпидемиями, как SARS-CoV и MERS-Cov, такие же лекарства, которые были использованы для тех условий с противоречивыми результатами (интерферон, рибавирин и лопинавир / ритонавир), рассматривались также и для COVID-19 [16, 17]. При этом оказалось, что противовирусные препараты и системное лечение кортикостероидами, обычно используемое в клинической практике ранее, включая ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, перамивир, занамивир и др.), а также ганцикловир, ацикловир и рибавирин против вируса гриппа были недостаточно эффективны для COVID-19 и не рекомендованы [18, 19].

Используемые для лечения инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) MERS-CoV и SARS-CoV ингибиторы протеаз лопинавир и ритонавир проявили достаточную эффективность и в отношении COVID-19 в Корее [20, 21].

Кроме того, ремдесивир, разрабатываемый в настоящее время как аденозиновый аналог для лечения инфекции против вируса Эбола, был недавно признан многообещающей противовирусной терапией против широкого спектра вирусов РНК и показал хорошие предварительные результаты при инфекции SARS-CoV-2 [22]. Показано, что ремдесивир оказывает действие против вирусной РНК зависимой РНК полимеразы (RdRp), эффективно уклоняясь от корректуры вирусной экзорибонуклеазой и предотвращая завершение транскрипции вирусной РНК [23]. После оценки его эффективности у пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией в марте 2020 г. препарат рекомендуется назначать в однократной пероральной дозе 200 мг в первый день с последующей поддерживающей дозой по 100 мг один раз в день в течение 3–5 дней [24].

Другой аналог нуклеотида для разрушения RdRp-зависимой вирусной репликации – фавипиравир, у которого есть исследовательское одобрение для использования в нескольких странах, также доказал способность улучшить исход для пациентов с COVID-19 [25]. По предварительным результатам на 80 больных установлена превосходящая эффективность фавипиравира относительно комбинации

лопинавир / ритонавир без значительных неблагоприятных реакций [26].

Показано также, что сильное ингибирующее действие на размножение SARS-CoV оказывают арбидол и мезилат арбидола [27]. На этом основании, объединив лечение соответственно по «китайской» и «западной» медицине, включающее лопинавир / ритонавир (Kaletra®), арбидол и капсулу Шуфэн Цзиду (SFJDC, традиционная китайская медицина), клиницисты добились значительного улучшения симптомов, связанных с пневмонией, вызванной COVID-19, в Шанхайском клиническом центре общественного здравоохранения Китая [28]. В настоящее время продолжается испытание при COVID-19 широкого ряда противовирусных препаратов, таких как нитазоксанид, нафамостат, дарунавир, кобицистат, эмтрицитабин / тенофовир и др. [29, 30].

Помимо использования определенных противовирусных продуктов, многие из лекарственных веществ, обычно используемых в лечении различных заболеваний, были предложены как возможные методы лечения COVID-19 в результате накопления знаний о патофизиологии инфекции.

Среди наиболее часто используемых лекарственных препаратов в ревматологической клинической практике (ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), васкулит и др.) существенное место занимают глюкокортикоиды за счет своего иммунодепрессивного действия [31, 32]. Однако высокие дозы кортикостероидов тесно связаны с такими неблагоприятными явлениями, как вторичные инфекции и возникновение вирусной резистентности. В соответствии с Руководящими принципами диагностики и лечения COVID-19 (7-е издание) в Китае<sup>1</sup>, только разумные низко-умеренные дозы кортикостероидов могут дать потенциальную терапевтическую пользу для группы тяжелобольных пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19. Рекомендации в соответствии с промежуточным руководством по клиническому управлению для COVID-19, опубликованным Всемирной организацией здравоохранения, советуют не использовать кортикостероиды, за исключением таких клинических показаний, как обострение хронической обструктивной болезни легких и септический шок [33].

Хлорохин и его производное гидроксихлорохин являются аминокинолиновыми комплексами, зарегистрированными в настоящее время для лечения и профилактики малярии и многих других аутоиммунных болезней [34]. Использование хлорохина в качестве противомалярийного средства теперь очень ограничено из-за широко распространенного сопротивления малярийного плазмодия, но гидроксихлорохин в настоящее время считается частью первичного лечения для РА и СКВ

из-за его выраженного иммуномодулирующего эффекта [35].

Хлорохин может ингибировать pH-зависимые стадии репликации ряда вирусов, оказывая, в том числе, сильное влияние на SARS-CoV-инфекцию. Кроме того, он обладает иммуномодулирующим эффектом, подавляя выработку / высвобождение TNF-α и IL-6, а также действует как новый класс ингибиторов аутофагии, которые могут мешать вирусной репликации [36]. Несколько исследований показали, что хлорохин обладает способностью блокировать процесс гликозилирования ангиотензин-конвертирующего фермента (ACE2), который может способствовать ингибированию вхождения вируса SARS-CoV в клетки. Предварительные результаты подтверждают, что препарат может подавлять развитие COVID-19-связанной пневмонии, приводя к улучшению рентген-картины легких и сокращению продолжительности заболевания. На основании этих доказательств хлорохин и гидроксихлорохин были включены в ряд протоколов лечения в Китае и Италии, а также в большинстве стран мира [37, 38].

Однако опыт использования этих препаратов в реальной эпидемиологической ситуации выявил и риск развития неблагоприятных эффектов [39, 40]. В практике ревматологии хлорохин и гидроксихлорохин обнаруживаются среди наиболее прописываемых лекарств и потенциальными неблагоприятными эффектами считаются ретинопатия, кардиотоксичность и миелотоксичность, которые при длительном периоде лечения угрожают больным с ревматоидным артритом и коллагенозами [41]. При острой инфекции COVID-19 эти препараты могут использоваться в течение очень короткого времени (5–20 дней согласно рекомендуемому протоколу), вероятно, с незначительным риском неблагоприятных событий [37, 38]. Тем не менее следует иметь в виду, что такие острые побочные эффекты, как гиперчувствительность и желудочно-кишечная непереносимость, требуют особого внимания, особенно у больных COVID-19, находящихся в критическом состоянии.

Скоро должны стать доступными результаты клинических испытаний с использованием нагрузочной дозы гидроксихлорохина 400 мг в первый день и поддерживающей по 200 мг в следующие четыре дня, чтобы выяснить, оказывает ли теоретически сильный эффект препарат – реальное ли влияние на выживание и восстановление больных COVID-19 [42]. До этого времени из-за превосходного профиля безопасности и обширного опыта их использование остается основой текущих протоколов лечения.

Согласно одному недавнему исследованию, добавление в курс лечения тяжелого течения инфекции COVID-19 антибиотика азитромицина (500 мг

<sup>1</sup> Chinese clinical guidance for COVID-19 pneumonia diagnosis and treatment (7th edition) [Электронный ресурс]. – Beijing: National Health and Family Planning Commission of China (NHPFC), 2020. – URL: <http://kjfy.meetingchina.org/msite/news/show/cn/3337.html> (дата обращения: 13.05.2020).

один раз в день, с последующим переходом на 250 мг в день в течение 2–5 дней) привело к значительному увеличению эффективности гидроксихлорохина (200 мг три раза в день в течение 10 дней) [43]. И сейчас проводятся несколько рандомизированных клинических исследований такой комбинации в отношении различной степени тяжести COVID-19 (NCT04321278, NCT04322396, NCT04322123, NCT04324463).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) широкодоступны и предписаны для лечения проявлений боли, лихорадки и воспаления при многих заболеваниях и, особенно, в ревматологии. Несколько лет назад было показано, что белковая часть шипа SARS-CoV активировала экспрессию ЦОГ-2, а напроксен продемонстрировал противодействующий эффект, к тому же у ибупрофена выявлено ингибирующее действие на ACE2 [44, 45]. Сейчас продолжается 3-я фаза клинического испытания по исследованию эффективности напроксена в составе стандартного лечения у больных COVID-19 в критическом состоянии [46]. Вместе с тем регулярное симптоматическое использование НПВС пока еще не рекомендуется как первый вариант основного лечения COVID-19, поскольку у таких больных существует более высокий риск госпитализации, критического состояния и смертности, коррелируемой с возрастом и наличием сопутствующих заболеваний, особенно гипертонии [47].

Недавно сообщили об эффективности ингибитора интерлейкина-6 тоцилизумаб (гуманизованное моноклональное антитело против рецептора IL-6, используемый в терапии ревматоидного артрита) у пациентов с тяжелой пневмонией COVID-19 [48]. Рандомизированное клиническое исследование, оценивающее безопасность и эффективность тоцилизумаба при COVID-19, все еще продолжается (ChiCTR2000029765). Китайские рекомендации представили применение тоцилизумаба как возможность лечения пациентов с обширным и двусторонним заболеванием легких или тяжелобольных с высокими уровнями IL-6 [48].

Интересным противовоспалительным препаратом оказался ингибитор выброса цитокинов – барицитиниб. Это ингибитор JAK-киназы, лицензируемый для лечения ревматоидного артрита, с хорошими отчетами эффективности и безопасности. Использование барицитиниба в терапии COVID-19 может быть более полезным, поскольку он действует против широкого спектра цитокинов. Наконец, минимальное взаимодействие барицитиниба с соответствующими метаболизирующими препарат ферментами CYP P-450 делает его возможным кандидатом на включение в протоколы лечения в комбинации с противовирусными препаратами, такими как лопинавир / ритонавир и ремдесивир [49].

Известно, что SARS-CoV-2 входит в целевые клетки через рецептор ACE2 и трансмембранную протеазу, серин 2 (TMPRSS2). При этом ингибиторы TMPRSS2 могут нарушать клеточный вход вируса

за счет блокирования белка шипа SARS-CoV-2 [50]. Такое действие оказывает камостат – ингибитор протеазы, используемый для лечения хронического панкреатита [51]. В настоящее время идет полным ходом рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование этого агента при COVID-19 (NCT04321096).

Для блокирования проявлений цитокинового шторма при COVID-19 многообещающие результаты были выявлены со стороны дапсона – сульфонового препарата с противовоспалительным действием, и доксициклина – антибиотика группы тетрациклинов, а также нейрелептика – промазина, используемого в психиатрической практике [52–54]. В этом отношении проводятся рандомизированные клинические исследования на амбулаторных больных с COVID-19 (NCT04322682), и с колхицином – противоопухолевым и противовоспалительным препаратом, вызывающим ингибицию полимеризации микроканальцев клетки [53]. И, наконец, на основе данных механизма действия в настоящее время исследуют эффективность терапии лозартаном при амбулаторном (NCT04311177) и госпитальном (NCT04312009) течении COVID-19.

Как известно, витамин D модулирует врожденную и адаптивную иммунную систему, и его дефицит связан с возрастанием аутоиммунных реакций и увеличенной восприимчивостью к инфекции, что может играть роль в снижении риска COVID-19 [55, 56]. Поскольку дефицит витамина D глобально распространен, особенно в старших возрастных группах [57, 58], а также увеличивается при дефиците солнечного света, возможно, неслучайно это способствовало первой вспышке SARS-CoV в зимнем периоде и высокой смертности среди пожилых людей [59, 60]. С целью уменьшить темп вирусной репликации и воспрепятствовать выбросу провоспалительных цитокинов сейчас проводятся несколько клинических испытаний витамина D<sub>3</sub> в дозе 10 000 ед/сут в течение нескольких недель на больных COVID-19 (NCT04334005, NCT04344041) [61].

Кроме того, на основании результатов клинических исследований в очаге эпидемии COVID-19 в Китае было высказано предположение, что симптомы потери запаха и вкуса, выявленные у больных, могут быть связаны с дефицитом цинка, так как это характерные симптомы для данного состояния [62, 63]. Поскольку предварительные исследования выявили ингибирующее действие цинка в репликации коронавируса, считается, что потребление 50 мг цинка в день может обеспечить защитную роль против пандемии COVID-19 за счет улучшения сопротивления организма против вирусной инфекции. Первое клиническое испытание внутривенного введения цинка больным COVID-19 осуществляется в Австралии (ACTRN12620000454976). Кроме того, проводятся несколько клинических испытаний использования комбинации цинка с другими препаратами (т.е. гидроксихлорохин, вита-

мин D, витамин C) при COVID-19 (NCT04326725, NCT04351490, NCT04342728).

**Выводы.** Таким образом, мир столкнулся с новым опасным вирусом с более высокой патогенностью, чем известные инфекции. Всего за несколько коротких месяцев SARS-CoV2 распространился во всем мире с огромной скоростью, угрожая экономическому благополучию и здоровью человека в целом и отдельной личности в частности. В настоящее время нет никакой вакцины и не зарегистрирована никакая-либо определенная схема приема препаратов против SARS-CoV-2. Ввиду чрезвычайной ситуации большинство потенциальных лекарственных средств для лечения COVID-19 допускаются к использованию пока на основании информации о безопасности и эффективности против SARS-CoV-2. Сейчас только лопинавир / ритонавир и ремдесивир являются единственными противовирусными препаратами, включенными в серьезные менеджмент-протоколы лечения COVID-19, а приемлемой альтернативой, возможно, является

комбинированная терапия гидроксихлорохина с азитромицином. В сложившейся ситуации как возможные методы лечения COVID-19 с учетом имеющихся знаний о патофизиологии инфекции стали предлагаться многие лекарственные вещества, обычно используемые в терапии различных заболеваний. Надеемся, что клинические испытания этих препаратов должны дать высококачественные данные, которые могут быть использованы для объективной оценки возможностей терапии как для лечения, так и для профилактики этой глобальной чрезвычайной ситуации. Расширение международного сотрудничества и глобализация клинических исследований с большим числом пациентов должны стать способом достижения серьезных и окончательных результатов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы

1. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives / H. Li, S.-M. Liu, X.-H. Yu, C.-K. Tang // *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2020. – Vol. 55, № 5. – P. 105951. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105951
2. Learning from the past: possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV / J.S. Morse, T. Lalonde, S. Xu, W.R. Liu // *Chembiochem*. – 2020. – Vol. 21, № 5. – P. 730–738. DOI: 10.1002/cbic.202000047
3. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 / N. Zhu, D. Zhang, W. Wang, X. Li, B. Yang, J. Song, X. Zhao, B. Huang [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 8. – P. 727–733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
4. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin / P. Zhou, X. Yang, X. Wang, B. Hu, L. Zhang, W. Zhang, H.-R. Si, Y. Zhu [et al.] // *BioRxiv*. – 2020. – № 23. – P. 18. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7
5. Chen Y., Liu Q., Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol. 92, № 4. – P. 418–423. DOI: 10.1002/jmv.25681
6. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, N. Krüger, M. Müller, C. Drosten, S. Pöhlmann // *bioRxiv*. – 2020. – № 31. – P. 23. DOI: 10.1101/2020.01.31.929042
7. Identification of potential cross-protective epitope between 2019-nCoV and SARS virus / T. Qiu, T. Mao, Y. Wang, M. Zhou, J. Qiu, J. Wang, J. Xu, Z. Cao // *J. Genet. Genom.* – 2020. – Vol. 20, № 47 (2). – P. 115–117. DOI: 10.1016/j.jgg.2020.01.003
8. The anti-viral facet of anti-rheumatic drugs: Lessons from COVID-19 *Journal of Autoimmunity* / C. Perricone, P. Triggianese, E. Bartoloni, G. Cafaro, A.F. Bonifacio, R. Bursi, R. Perricone, R. Gerli // *Journal of Autoimmunity*. – 2020. – Vol. 111. – P. 102468. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102468
9. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China / W. Zhang, Y. Zhao, F. Zhang, Q. Wang, T. Li, Z. Liu, J. Wang, Y. Qin [et al.] // *Clinical Immunology*. – 2020. – № 214. – P. 108393. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108393
10. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! / E.G. Favallia, F. Ingegnoli, O. De Lucia, G. Cincinelli, R. Cima, R. Caporali // *Autoimmunity Reviews*. – 2020. – Vol. 19, № 5. – P. 102523. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102523
11. Castriotta Pathophysiological Characteristics and Therapeutic Approaches for Pulmonary Injury and Cardiovascular Complications of Coronavirus Disease 2019 / Y.-J. Geng, Z.-Y. Wei, H.-Y. Qian, J. Huang, R. Lodato, R.J. Castriotta [et al.] // *Cardiovascular Pathology*. – 2020. – № 47. – P. 107228. DOI: 10.1016/j.carpath.2020.107228
12. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta, D.F. McAuley, M. Brown, E. Sanchez, R.S. Tattersall, J.J. Manson, HLH Across Speciality Collaboration // *Lancet*. – 2020. – Vol. 28, № 395 (10229). – P. 1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
13. Pedersen S.F., Ho Y.C. SARS-CoV-2: a storm is raging // *J. Clin. Invest.* – 2020. – Vol. 1, № 130 (5). – P. 2202–2205. DOI: 10.1172/JCI137647
14. Coronavirus infections and immune responses / G. Li, Y. Fan, Y. Lai, T. Han, Z. Li, P. Zhou, P. Pan, W. Wang [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol. 92, № 4. – P. 424–432. DOI: 10.1002/jmv.25685
15. Coronaviruses – drug discovery and therapeutic options / A. Zumla, J.F. Chan, E.I. Azhar, D.S.C. Hui, K.-Y. Yuen // *Nat. Rev. Drug. Discov.* – 2016. – Vol. 15, № 5. – P. 327–347. DOI: 10.1038/nrd.2015.37
16. Martinez M.A. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2020. – Vol. 64, № 5. – P. 7. DOI: 10.1128/AAC.00399-20

17. Elfiky A.A. Ribavirin, remdesivir, sofosbuvir, galidesivir, and tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): a molecular docking study // *Life Sci.* – 2020. – Vol. 15, № 253. – P. 117592. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117592
18. Potential antiviral therapeutics for 2019 Novel Coronavirus / H. Li, Y.M. Wang, J.Y. Xu, B. Cao // *Chin. J. Tuberc. Respir. Dis.* – 2020. – Vol. 5, № 43 (0). – P. E002. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0002
19. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu, F. Zhu, X. Liu, J. Zhang, B. Wang, H. Xiang [et al.] // *JAMA.* – 2020. – Vol. 17, № 323 (11). – P. 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
20. Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferon-β1b (MIRACLE trial): statistical analysis plan for a recursive two-stage group sequential randomized controlled trial / Y.M. Arabi, A.Y. Asiri, A.M. Assiri, H.A.A. Jokhdar, A. Allothman, H.H. Balkhy, S. Aljohani, S. Al Harbi [et al.] // *Trials.* – 2020. – Vol. 3, № 21 (1). – P. 8. DOI: 10.1186/s13063-019-3846-x
21. Case of the index patient who caused tertiary transmission of COVID-19 infection in Korea: the application of lopinavir/ritonavir for the treatment of COVID-19 infected pneumonia monitored by quantitative RT-PCR / J. Lim, S. Jeon, H.Y. Shin, M.J. Kim, Y.M. Seong, W.J. Lee, K.W. Choe, Y.M. Kang, B. Lee, S.J. Park // *J. Korean Med. Sci.* – 2020. – Vol. 17, № 35 (6). – P. e79. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e79
22. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro / M. Wang, R. Cao, L. Zhang, X. Yang, J. Liu, M. Xu, Z. Shi, Z. Hu, W. Zhong, G. Xiao // *Cell. Res.* – 2020. – Vol. 30, № 3. – P. 269–271. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0
23. Jordan P.C., Stevens S.K., Deval J. Nucleosides for the treatment of respiratory RNA virus infections // *Antivir Chem. Chemother.* – 2018. – Vol. 26. – P. 1631083325.
24. Cao Yu-C., Deng Q.-X., Dai S.-X. Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID-19: An evaluation of the evidence // *Travel Medicine and Infectious Disease.* – 2020. – Vol. 35. – P. 101647. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101647
25. Dong L., Hu S., Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *Drug discoveries & therapeutics.* – 2020. – Vol. 14, № 1. – Vol. 58–60. DOI: 10.5582/ddt.2020.01012
26. Elfiky A.A. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19 // *Life Sciences.* – 2020. – Vol. 1, № 248. – P. 117477. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117477
27. Antiviral activity of arbidol and its derivatives against the pathogen of severe acute respiratory syndrome in the cell cultures / R.A. Khamitov, S. Loginova, V.N. Shchukina, S.V. Borisevich, V.A. Maksimov, A.M. Shuster // *Vopr Virusol.* – 2008. – Vol. 53, № 4. – P. 9–13.
28. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment / Z. Wang, X. Chen, Y. Lu, F. Chen, W. Zhang // *Biosci Trends.* – 2020. – Vol. 16, № 14 (1). – P. 64–68. DOI: 10.5582/bst.2020.01030
29. Harrison C. Coronavirus puts drug repurposing on the fast track // *Nature biotechnology.* – 2020. – Vol. 38, № 4. – P. 389–381. DOI: 10.1038/d41587-020-00003-1
30. Chan K.W., Wong V.T., Tang S.C.W. COVID-19: An Update on the Epidemiological, Clinical, Preventive and Therapeutic Evidence and Guidelines of Integrative Chinese-Western Medicine for the Management of 2019 Novel Coronavirus Disease // *Am. J. Chin. Med.* – 2020. – Vol. 48, № 3. – P. 737–762. DOI: 10.1142/S0192415X20500378
31. Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis / B. Hellmich, A. Agueda, S. Monti, F. Buttgerit, H. de Boysson, E. Brouwer, R. Cassie, M.C. Cid [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2020. – Vol. 79, № 1. – P. 19–30. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215672
32. Update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus / A. Fanouriakis, M. Kostopoulou, A. Alunno, M. Aringer, I. Bajema, J.N. Boletis, R. Cervera, A. Doria [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2019. – Vol. 78, № 6. – P. 736–745. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
33. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19) // *Centers for Disease Control and Prevention.* – 2020. – P. 13.
34. Shukla A.M., Shukla A.W. Expanding horizons for clinical applications of chloroquine, hydroxychloroquine, and related structural analogues // *Drugs. Context.* – 2019. – Vol. 25, № 8. – P. 12. DOI: 10.7573/dic.2019-9-1
35. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19 / P. Colson, J.-M. Rolain, J.-C. Lagier, P. Brouqui, D. Raoult // *Int. J. Antimicrob.* – 2020. – Vol. 55, № 4. – P. 105932. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932
36. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread / M.J. Vincent, E. Bergeron, S. Benjannet, B.R. Erickson, P.E. Rollin, T.G. Ksiazek, N.G. Seidah, S.T. Nichol // *Viol. J.* – 2005. – № 2. – P. 69. DOI: 10.1186/1743-422X-2-69
37. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia / 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 // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* – 2020. – Vol. 20, № 43. – P. E019.
38. Vademecum per la cura delle persone con malattia da COVID-19 – versione 2.0 2020. – SIMIT Societa Italiana di Malattie Infettive e Tropicali Sezione regione Lombardia, 2020. – P. 2.
39. Touret F., de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19 // *Antiviral. Res.* – 2020. – № 177. – P. 104762. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104762
40. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19 / A. Cortegiani, G. Ippoglia, M. Ippolito, A. Giarratano, S. Einav // *J. Crit. Care.* – 2020. – № 57. – P. 279–283. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005
41. Melles R.B., Marmor M.F. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy // *JAMA Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 132, № 12. – P. 1453–1460. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.3459

42. Virological and clinical cure in Covid-19 patients treated with hydroxychloroquine: A systematic review and meta-analysis / P. Sarma, H. Kaur, H. Kumar, D. Mahendru, P. Avti, A. Bhattacharyya, M. Prajapat, N. Shekhar [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol. 92, № 7. – P. 776–785. DOI: 10.1002/jmv.25898
43. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial / P. Gautret, J. Lagier, P. Parola, V.T. Hoang, L. Meddeb, M. Mailhe, B. Doudier, J. Courjon [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2020. – Vol. 56, № 1. – P. 105949. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
44. From naproxen repurposing to naproxen analogues and their antiviral activity against influenza A virus / S. Dilly, A. Fotso Fotso, N. Lejal, G. Zedda, M. Chebbo, F. Rahman, S. Companys, H.C. Bertrand [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2018. – Vol. 61, № 16. – P. 7202–7217. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b00557
45. Ibuprofen attenuates cardiac fibrosis in Streptozotocin-induced diabetic rats / W. Qiao, C. Wang, B. Chen, F. Zhang, Y. Liu, Q. Lu, H. Guo, C. Yan [et al.] // *Cardiology.* – 2015. – Vol. 131, № 2. – P. 97–106. DOI: 10.1159/000375362
46. Adnet F., Clama Schwok A. Efficacy of Addition of Naproxen in the Treatment of Critically Ill Patients Hospitalized for COVID-19 Infection (ENACOVID) [Электронный ресурс] // *ClinicalTrials.gov.* – URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04325633> (дата обращения: 12.05.2020).
47. Little P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and COVID-19 // *BMJ.* – 2020. – № 27. – P. 368: m1185. DOI: 10.1136/bmj.m1185
48. Kotch C., Barrett D., Teachey D.T. Tocilizumab for the treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced cytokine release syndrome // *Expert review of clinical immunology.* – 2019. – Vol. 15, № 8. – P. 813–822. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1629904
49. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease / P. Richardson, I. Griffin, C. Tucker, D. Smith, O. Oechlsle, A. Phelan, M. Rawling, E. Savory, J. Stebbing // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. e30–e31. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4
50. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells / S. Matsuyama, N. Nao, K. Shirato, M. Kawase, S. Saito, I. Takayama, N. Nagata, T. Sekizuka [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* – 2020. – Vol. 31, № 117 (13). – P. 7001–7003. DOI: 10.1073/pnas.2002589117
51. A SARS-CoV-2-Human Protein-Protein Interaction Map Reveals Drug Targets and Potential Drug-Repurposing / D.E. Gordon, G.M. Jang, M. Bouhaddou, J. Xu, K. Obernier, M.J. O’Meara, J.Z. Guo, D.L. Swaney [et al.] // *BioRxiv.* – 2020. – Vol. 27. – P. 45. DOI: 10.1101/2020.03.22.002386
52. Farouka A., Salmanb S. Dapsone and doxycycline could be potential treatment modalities for COVID-19 // *Medical Hypotheses.* – 2020. – № 140. – P. 109768. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109768
53. Alschulera E.L., Kast R.E. Dapsone, colchicine and olanzapine as treatment adjuncts to prevent COVID-19 associated adult respiratory distress syndrome (ARDS) // *Medical Hypotheses.* – 2020. – № 141. – P. 109774. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109774
54. Zhang L., Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review // *Journal of medical virology.* – 2020. – Vol. 92, № 5. – P. 479–490. DOI: 10.1002/jmv.25707
55. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths / W.B. Grant, H. Lahore, S.L. McDonnell, C.A. Baggerly, C.B. French, J.L. Aliano, H.P. Bhattoa // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12, № 4. – P. E988. DOI: 10.3390/nu12040988
56. Aranow C. Vitamin D and the immune system // *J. Investig. Med.* – 2011. – Vol. 59, № 6. – P. 881–886. DOI: 10.2311/JIM.0b013e31821b8755
57. Nair R., Maseeh A. Vitamin D. The «sunshine» vitamin // *J. Pharmacol. Pharmacother.* – 2012. – Vol. 3, № 2. – P. 118–126. DOI: 10.4103/0976-500X.95506
58. Kennel K.A., Drake M.T., Hurley D.L. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat // *Mayo Clin. Proc.* – 2010. – Vol. 85, № 8. – P. 752–757. DOI: 10.4065/mcp.2010.0138
59. Acute phase response elicited by experimental bovine diarrhea virus (BVDV) infection is associated with decreased vitamin D and E status of vitamin-replete peruminant calves / B. Nonnecke, J. McGill, J. Ridpath, R.E. Sacco, J.D. Lippolis, T.A. Reinhardt // *Journal of dairy science.* – 2014. – Vol. 97, № 9. – P. 5566–5579. DOI: 10.3168/jds.2014-8293
60. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data / A.R. Martineau, D.A. Jolliffe, R.L. Hooper, L. Greenberg, J.F. Aloia, P. Bergman, G. Dubnov-Raz, S. Esposito [et al.] // *BMJ.* – 2017. – Vol. 15, № 356. – P. i6583. DOI: 10.1136/bmj.i6583
61. Wimalawansa S.J. Reducing Risks from COVID-19: Cost-Effective Ways of Strengthening Individual’s and the Population Immunity with Vitamin D // *J. Endocrinol. Sci.* – 2020. – Vol. 2, № 2. – P. 5–13.
62. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study / J.R. Lechien, C.M. Chiesa-Estomba, D.R. De Siaty, M. Horoi, S.D. Le Bon, A. Rodriguez, D. Dequanter, S. Blecic [et al.] // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2020. – Vol. 277, № 8. – P. 2251–2261. DOI: 10.1007/s00405-020-05965-1
63. Doty R.L. Treatment for smell and taste disorders: a critical review // *Handb. Clin. Neurol.* – 2019. – № 164. – P. 455–479. DOI: 10.1016/B978-0-444-63855-7.00025-3

*COVID-19: известные препараты, новые возможности / А.Х. Аширметов, И.Р. Мавлянов, З.И. Мавлянов, Г.Ж. Жарылкасынова // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 4. – С. 170–180. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.19*

UDC 614.40: 615.7  
DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.19.eng

Read  
online 

Review

## COVID-19: WELL-KNOWN DRUGS, NEW OPPORTUNITIES

**A.Kh. Ashirmetov<sup>1</sup>, I.R. Mavlyanov<sup>2</sup>, Z.I. Mavlyanov<sup>2</sup>, G.Zh. Zharylkasynova<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Uzbekistan's Public Healthcare Ministry, 26 Spitamena Str., Tashkent, 100121, Uzbekistan

<sup>2</sup>Tashkent Institute for Post-Graduate Medical Education, 12 Sharafa Ave., Tashkent, 100000, Uzbekistan

<sup>3</sup>Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, 1 Navoi Ave., Bukhara, 200118, Uzbekistan

*Up to now, coronavirus infection that causes an acute respiratory syndrome has been detected almost in all countries worldwide. Global spread of SARS-CoV-2 virus has become a world pandemic and there is no efficient and commonly accepted conventional therapy against COVID-19. Due to the existing emergency most drugs that can potentially be used to treat COVID-19 are allowed to be applied only basing on certain data probing their safety and efficiency against SARS-CoV. At present only Lopinavir/Ritonavir and Remdesivir are the only anti-virus drugs that are included into well-recognized management procedures for COVID-19 treatment; an acceptable alternative could probably be combined therapy that includes Hydroxychloroquine and Azithromycin. Given the existing situation, a lot of drugs that are usually used to treat other diseases are now being suggested as probable ways to treat COVID-19 taking into account all the available knowledge on pathophysiology of the infection.*

*In this review, basing on available data on how SARS-CoV-2 virus enters a cell and pathophysiological aspects of cytokine storm development, we have strived to highlight certain prospects related to applying anti-viral medications, anti-inflammatory and immune-suppressing drugs, vitamins and microelements that are widely used to treat and prevent various diseases. Most tested drugs as well as zinc preparations, and vitamins C and D<sub>3</sub> turned out to have not only immune-modulating but also anti-inflammatory properties; or either they were able to block ways for the virus to enter a cell or disrupt SARS-CoV-2 intracellular replication.*

*Having leant from previous experience in fighting against SARS and MERS, doctors have applied some existing drugs to treat COVID-19 infections in their clinical practices; clinical tests aimed at confirming their safety and efficiency in treating COVID-19 are still being performed at the moment. Although a lot of various treatment procedures have been suggested, it is necessary to perform specifically planned randomized clinical trials based on evidence-based medicine principles, if we want to determine the most suitable ones.*

**Key words:** coronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19, anti-viral medications, immune-modulating drugs, anti-inflammatory drugs, medications, clinical tests.

### References

1. Li H., Liu S.-M., Yu X.-H., Tang C.-K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2020, vol. 55, no. 5, pp. 105951. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105951
2. Morse J.S., Lalonde T., Xu S., Liu W.R. Learning from the past: possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV. *Chembiochem*, 2020, vol. 21, no. 5, pp. 730–738. DOI: 10.1002/cbic.202000047
3. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., Zhao X., Huang B. [et al.]. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382, no. 8, pp. 727–733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
4. Zhou P., Yang X., Wang X., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H.-R., Zhu Y. [et al.]. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. *bioRxiv*, 2020, no. 23, pp. 18. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7
5. Chen Y., Liu Q., Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J. Med. Virol.*, 2020, vol. 92, no. 4, pp. 418–423. DOI: 10.1002/jmv.25681

© Ashirmetov A.Kh., Mavlyanov I.R., Mavlyanov Z.I., Zharylkasynova G.Zh., 2020

**Abdurashid Kh. Ashirmetov** – Doctor of Medical Science, Professor, Chief expert (e-mail: rrrh@mail.ru; tel.: +9 (98974) 40-47-56; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1774-2911>).

**Iskandar R. Mavlyanov** – Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Clinical Pharmacology Department (e-mail: iskandar.mavlyanov@inbox.ru; tel.: +9 (98946) 08-78-95; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5470-3498>).

**Zafar I. Mavlyanov** – Doctor of Medical Science, Associate professor at the Clinical Pharmacology Department (e-mail: iskandar.mavlyanov@inbox.ru; tel.: +9 (98951) 69-08-70; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6012-9613>).

**Gaukhar Zh. Zharylkasynova** – Candidate of Medical Sciences, Vice-rector responsible for education, Associate professor at the Department of Post-Graduate studies for General Practitioners (e-mail: gavhar72@inbox.ru; tel.: +9 (98914) 48-48-26; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5376-3034>).



6. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Krüger N., Müller M., Drosten C., Pöhlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *bioRxiv*, 2020, no. 31, pp. 23. DOI: 10.1101/2020.01.31.929042
7. Qiu T., Mao T., Wang Y., Zhou M., Qiu J., Wang J., Xu J., Cao Z. Identification of potential cross-protective epitope between 2019-nCoV and SARS virus. *J. Genet. Genom.*, 2020, vol. 20, no. 47 (2), pp. 115–117. DOI: 10.1016/j.jgg.2020.01.003
8. Perricone C., Triggianese P., Bartoloni E., Cafaro G., Bonifacio A.F., Bursi R., Perricone R., Gerli R. The anti-viral facet of anti-rheumatic drugs: Lessons from COVID-19 *Journal of Autoimmunity. Journal of Autoimmunity*, 2020, vol. 111, pp. 102468. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102468
9. Zhang W., Zhao Y., Zhang F., Wang Q., Li T., Liu Z., Wang J., Qin Y. [et al.]. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clinical Immunology*, 2020, no. 214, pp. 108393. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108393
10. Favallia E.G., Ingegnoli F., De Lucia O., Cincinelli G., Cima R., Caporali R. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmunity Reviews*, 2020, vol. 19, no. 5, pp. 102523. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102523
11. Geng Y.-J., Wei Z.-Y., Qian H.-Y., Huang J., Lodato R., Castriotta R.J. [et al.]. Castriotta Pathophysiological Characteristics and Therapeutic Approaches for Pulmonary Injury and Cardiovascular Complications of Coronavirus Disease 2019. *Cardiovascular Pathology*, 2020, no. 47, pp. 107228. DOI: 10.1016/j.carpath.2020.107228
12. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J., HLH Across Speciality Collaboration. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 2020, vol. 28, no. 395 (10229), pp. 1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
13. Pedersen S.F., Ho Y.C. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J. Clin. Invest.*, 2020, vol. 1, no. 130 (5), pp. 2202–2205. DOI: 10.1172/JCI137647
14. Li G., Fan Y., Lai Y., Han T., Li Z., Zhou P., Pan P., Wang W. [et al.]. Coronavirus infections and immune responses. *J. Med. Virol.*, 2020, vol. 92, no. 4, pp. 424–432. DOI: 10.1002/jmv.25685
15. Zumla A., Chan J.F., Azhar E.I., Hui D.S.C., Yuen K.-Y. Coronaviruses – drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov.*, 2016, vol. 15, no. 5, pp. 327–347. DOI: 10.1038/nrd.2015.37
16. Martinez M.A. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2020, vol. 64, no. 5, pp. 7. DOI: 10.1128/AAC.00399-20
17. Elfiky A.A. Ribavirin, remdesivir, sofosbuvir, galidesivir, and tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): a molecular docking study. *Life Sci.*, 2020, vol. 15, no. 253, pp. 117592. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117592
18. Li H., Wang Y.M., Xu J.Y., Cao B. Potential antiviral therapeutics for 2019 Novel Coronavirus. *Chin. J. Tuberc. Respir. Dis.*, 2020, vol. 5, no. 43 (0), pp. E002. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0002
19. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H. [et al.]. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 2020, vol. 17, no. 323 (11), pp. 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585> DOI: 10.1001/jama.2020.1585
20. Arabi Y.M., Asiri A.Y., Assiri A.M., Jokhdar H.A.A., Allothman A., Balkhy H.H., Aljohani S., Al Harbi S. [et al.]. Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferon-β1b (MIRACLE trial): statistical analysis plan for a recursive two-stage group sequential randomized controlled trial. *Trials*, 2020, vol. 3, no. 21 (1), pp. 8. DOI: 10.1186/s13063-019-3846-x
21. Lim J., Jeon S., Shin H.Y., Kim M.J., Seong Y.M., Lee W.J., Choe K.W., Kang Y.M., Lee B., S.J. Park Case of the index patient who caused tertiary transmission of COVID-19 infection in Korea: the application of lopinavir/ritonavir for the treatment of COVID-19 infected pneumonia monitored by quantitative RT-PCR. *J. Korean. Med. Sci.*, 2020, vol. 17, no. 35 (6), pp. e79. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e79
22. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M., Shi Z., Hu Z., Zhong W., Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell. Res.*, 2020, vol. 30, no. 3, pp. 269–271. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0
23. Jordan P.C., Stevens S.K., Deval J. Nucleosides for the treatment of respiratory RNA virus infections. *Antivir. Chem. Chemother.*, 2018, vol. 26, pp. 1631083325.
24. Cao Yu-C., Deng Q.-X., Dai S.-X. Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID-19: An evaluation of the evidence. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 2020, vol. 35, pp. 101647. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101647
25. Dong L., Hu S., Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug discoveries & therapeutics*, 2020, vol. 14, no. 1, vol. 58–60. DOI: 10.5582/ddt.2020.01012
26. Elfiky A.A. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19. *Life Sciences*, 2020, vol. 1, no. 248, pp. 117477. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117477
27. Khamitov R.A., Loginova S., Shchukina V.N., Borisevich S.V., Maksimov V.A., Shuster A.M. Antiviral activity of arbidol and its derivatives against the pathogen of severe acute respiratory syndrome in the cell cultures. *Vopr. Virusol.*, 2008, vol. 53, no. 4, pp. 9–13.
28. Wang Z., Chen X., Lu Y., Chen F., Zhang W. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *Biosci. Trends.*, 2020, vol. 16, no. 14 (1), pp. 64–68. DOI: 10.5582/bst.2020.01030
29. Harrison C. Coronavirus puts drug repurposing on the fast track. *Nature biotechnology*, 2020, vol. 38, no. 4, pp. 389–381. DOI: 10.1038/d41587-020-00003-1

30. Chan K.W., Wong V.T., Tang S.C.W. COVID-19: An Update on the Epidemiological, Clinical, Preventive and Therapeutic Evidence and Guidelines of Integrative Chinese-Western Medicine for the Management of 2019 Novel Coronavirus Disease. *Am. J. Chin. Med.*, 2020, vol. 48, no. 3, pp. 737–762. DOI: 10.1142/S0192415X20500378
31. Hellmich B., Agueda A., Monti S., Buttgerit F., de Boysson H., Brouwer E., Cassie R., Cid M.C. [et al.]. Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2020, vol. 79, no. 1, pp. 19–30. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215672
32. Fanouriakis A., Kostopoulou M., Alunno A., Aringer M., Bajema I., Boletis J.N., Cervera R., Doria A. [et al.]. Update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 2019, vol. 78, no. 6, pp. 736–745. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
33. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19). *Centers for Disease Control and Prevention*, 2020, pp. 13.
34. Shukla A.M., Shukla A.W. Expanding horizons for clinical applications of chloroquine, hydroxychloroquine, and related structural analogues. *Drugs Context.*, 2019, vol. 25, no. 8, pp. 12. DOI: 10.7573/dic.2019-9-1
35. Colson P., Rolain J.-M., Lagier J.-C., Brouqui P., Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int. J. Antimicrob.*, 2020, vol. 55, no. 4, pp. 105932. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932
36. Vincent M.J., Bergeron E., Benjannet S., Erickson B.R., Rollin P.E., Ksiazek T.G., Seidah N.G., Nichol S.T. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*, 2005, no. 2, pp. 69. DOI: 10.1186/1743-422X-2-69
37. 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 Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2020, vol. 20, no. 43, pp. E019.
38. Vademecum per la cura delle persone con malattia da COVID-19 – versione 2.0 2020. SIMIT Societa Italiana di Malattie Infettive e Tropicali Sezione regione Lombardia, 2020, 2 p.
39. Touret F., de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral. Res.*, 2020, no. 177, pp. 104762. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104762
40. 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, no. 57, pp. 279–283. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005
41. Melles R.B., Marmor M.F. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol.*, 2014, vol. 132, no. 12, pp. 1453–1460. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.3459
42. Sarma P., Kaur H., Kumar H., Mahendru D., Avti P., Bhattacharyya A., Prajapat M., Shekhar N. [et al.]. Virological and clinical cure in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine: A systematic review and meta-analysis. *J. Med. Virol.*, 2020, vol. 92, no. 7, pp. 776–785. DOI: 10.1002/jmv.25898
43. Gautret P., Lagier J., Parola P., Hoang V.T., Meddeb L., Mailhe M., Doudier B., Courjon J. [et al.]. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2020, vol. 56, no. 1, pp. 105949. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
44. Dilly S., Fotso Fotso A., Lejal N., Zedda G., Chebbo M., Rahman F., Companys S., Bertrand H.C. [et al.]. From naproxen repurposing to naproxen analogues and their antiviral activity against influenza A virus. *J. Med. Chem.*, 2018, vol. 61, no. 16, pp. 7202–7217. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b00557
45. Qiao W., Wang C., Chen B., Zhang F., Liu Y., Lu Q., Guo H., Yan C. [et al.]. Ibuprofen attenuates cardiac fibrosis in Streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiology*, 2015, vol. 131, no. 2, pp. 97–106. DOI: 10.1159/000375362
46. Adnet F., Clama Schwock A. Efficacy of Addition of Naproxen in the Treatment of Critically Ill Patients Hospitalized for COVID-19 Infection (ENACOVID). *ClinicalTrials.gov*. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04325633> (12.05.2020).
47. Little P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and COVID-19. *BMJ*, 2020, no. 27, pp. 368: m1185. DOI: 10.1136/bmj.m1185
48. Kotch C., Barrett D., Teachey D.T. Tocilizumab for the treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced cytokine release syndrome. *Expert review of clinical immunology*, 2019, vol. 15, no. 8, pp. 813–822. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1629904
49. Richardson P., Griffin I., Tucker C., Smith D., Oechsle O., Phelan A., Rawling M., Savory E., Stebbing J. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10223, pp. e30–e31. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4
50. Matsuyama S., Nao N., Shirato K., Kawase M., Saito S., Takayama I., Nagata N., Sekizuka T. [et al.]. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2020, vol. 31, no. 117 (13), pp. 7001–7003. DOI: 10.1073/pnas.2002589117
51. Gordon D.E., Jang G.M., Bouhaddou M., Xu J., Obernier K., O’Meara M.J., Guo J.Z., Swaney D.L. [et al.]. A SARS-CoV-2-Human Protein-Protein Interaction Map Reveals Drug Targets and Potential Drug-Repurposing. *BioRxiv*, 2020, vol. 27, pp. 45. DOI: 10.1101/2020.03.22.002386
52. Farouka A., Salmanb S. Dapsone and doxycycline could be potential treatment modalities for COVID-19. *Medical Hypotheses*, 2020, no. 140, pp. 109768. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109768
53. Altschulera E.L., Kast R.E. Dapsone, colchicine and olanzapine as treatment adjuncts to prevent COVID-19 associated adult respiratory distress syndrome (ARDS). *Medical Hypotheses*, 2020, no. 141, pp. 109774. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109774
54. Zhang L., Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review. *Journal of medical virology*, 2020, vol. 92, no. 5, pp. 479–490. DOI: 10.1002/jmv.25707
55. [http://refhub.elsevier.com/S0889-1591\(20\)30589-4/h0330](http://refhub.elsevier.com/S0889-1591(20)30589-4/h0330) Grant W.B., Lahore H., McDonnell S.L., Baggerly C.A., French C.B., Aliano J.L., Bhattoa H.P. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*, 2020, vol. 12, no. 4, pp. E988. DOI: 10.3390/nu12040988

56. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J. Investig. Med.*, 2011, vol. 59, no. 6, pp. 881–886. DOI: 10.231/JIM.0b013e31821b8755
57. Nair R., Maseeh A. Vitamin D. The «sunshine» vitamin. *J. Pharmacol Pharmacother*, 2012, vol. 3, no. 2, pp. 118–126. DOI: 10.4103/0976-500X.95506
58. Kennel K.A., Drake M.T., Hurley D.L. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo. Clin. Proc.*, 2010, vol. 85, no. 8, pp. 752–757. DOI: 10.4065/mcp.2010.0138
59. Nonnecke B., McGill J., Ridpath J., Sacco R.E., Lippolis J.D., Reinhardt T.A. Acute phase response elicited by experimental bovine diarrhea virus (BVDV) infection is associated with decreased vitamin D and E status of vitamin-replete pre-ruminant calves. *Journal of dairy science*, 2014, vol. 97, no. 9, pp. 5566–5579. DOI: 10.3168/jds.2014-8293
60. Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L., Greenberg L., Aloia J.F., Bergman P., Dubnov-Raz G., Esposito S. [et al.]. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*, 2017, vol. 15, no. 356, pp. i6583. DOI: 10.1136/bmj.i6583
61. Wimalawansa S.J. Reducing Risks from COVID-19: Cost-Effective Ways of Strengthening Individual's and the Population Immunity with Vitamin D. *J. Endocrinol. Sci.*, 2020, vol. 2, no. 2, pp. 5–13.
62. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siati D.R., Horoi M., Le Bon S.D., Rodriguez A., Dequanter D., Blecic S. [et al.]. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol*, 2020, vol. 277, no. 8, pp. 2251–2261. DOI: 10.1007/s00405-020-05965-1
63. Doty R.L. Treatment for smell and taste disorders: a critical review. *Handb. Clin. Neurol*, 2019, no. 164, pp. 455–479. DOI: 10.1016/B978-0-444-63855-7.00025-3

Ashirmetov A.Kh., Mavlyanov I.R., Mavlyanov Z.I., Zharylkasynova G.Zh. COVID-19: well-known drugs, new opportunities. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 4, pp. 170–180. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.19.eng

Получена: 30.08.2020

Принята: 11.11.2020

Опубликована: 30.12.2020