

Противоревматические препараты и COVID-19: разочарования и надежды

Е.С. Аронова[✉], ORCID: 0000-0002-1833-5357, eugpoz@mail.ru

Б.С. Белов, ORCID: 0000-0001-7091-2054, belovbor@yandex.ru

Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

Резюме

В соответствии с полученными данными о патогенезе новой коронавирусной инфекции, некоторые противоревматические препараты рассматриваются в качестве терапевтических агентов для подавления гипервоспалительной реакции при тяжелом течении COVID-19. В обзоре представлены литературные данные об эффективности и безопасности отдельных базисных противовоспалительных и генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с COVID-19. Гидроксихлорохин не показан для лечения инфекции SARS-CoV-2 любой степени тяжести в связи с отсутствием терапевтических преимуществ, вероятностью ухудшения прогноза у более тяжелых пациентов и развития нежелательных реакций, особенно при одновременном применении с азитромицином. Применение системных глюкокортикоидов (ГК) у пациентов с COVID-19, нуждающихся в кислородной поддержке, ведет к снижению смертности и улучшению прогноза заболевания. Однако оптимальное время назначения, доза и продолжительность приема ГК остаются предметом дальнейших исследований. Несмотря на обнадеживающие данные, окончательные выводы о целесообразности применения тоцилизумаба при COVID-19 делать пока рано, поскольку ни в одном рандомизированном клиническом исследовании не продемонстрировано явное преимущество препарата в плане уменьшения смертности. Применение анакинры не снижает потребность в неинвазивной/инвазивной вентиляции легких или смертность пациентов с COVID-19. В качестве возможных вариантов лечения COVID-19 в настоящее время рассматриваются два препарата из группы ингибиторов фактора некроза опухоли- α – инфликсимаб и адалимумаб. Одобрено применение комбинации барицитиниба и ремдесивира для лечения больных COVID-19, нуждающихся в кислородной поддержке. Требуется новые РКИ для изучения эффективности других противоревматических препаратов при COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, базисные противовоспалительные препараты, гидроксихлорохин, глюкокортикоиды, тоцилизумаб, барицитиниб

Для цитирования: Аронова Е.С., Белов Б.С. Противоревматические препараты и COVID-19: разочарования и надежды. *Медицинский совет*. 2021;(10):134–139. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-134-139>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antirheumatic drugs and COVID-19: frustrations and hopes

Eugeniya S. Aronova[✉], ORCID: 0000-0002-1833-5357, eugpoz@mail.ru.

Boris S. Belov, ORCID: 0000-0001-7091-2054, belovbor@yandex.ru

Nasonova Research Institute of Rheumatology, 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

In accordance with current views on the pathogenesis of the new coronavirus infection, some antirheumatic drugs are considered as therapeutic agents for suppressing the hyperinflammatory response in severe COVID-19. The review presents literature data on the efficacy and safety of certain basic anti-inflammatory and genetically engineered drugs in patients with COVID-19. Hydroxychloroquine is not indicated for the treatment of SARS-CoV-2 infection of any severity due to the lack of therapeutic benefits, the likelihood of a worse prognosis in more severe patients and the development of adverse reactions, especially when used concomitantly with azithromycin. The use of systemic glucocorticoids (GC) in patients with COVID-19 who require oxygen support leads to a decrease in mortality and an improvement in the prognosis of the disease. However, the optimal time of administration, dose and duration of HA administration remain the subject of further research. Despite the encouraging data, it is too early to draw final conclusions about the feasibility of using tocilizumab in COVID-19, since no randomized clinical trials have demonstrated a clear advantage of the drug in terms of reducing mortality. The use of anakinra does not reduce the need for non-invasive / invasive lung ventilation or the mortality of patients with COVID-19. Two drugs from the group of tumor necrosis factor inhibitors – infliximab and adalimumab are currently being considered as possible treatment options for COVID-19. The use of a combination of baricitinib and remdesivir for the treatment of COVID-19 patients requiring oxygen support has been approved. New RCTs are needed to study the effectiveness of other anti-rheumatic drugs in COVID-19.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, DMARDs, hydroxychloroquine, glucocorticoids, tocilizumab, baricitinib

For citation: Aronova E.S., Belov B.S. Antirheumatic drugs and COVID-19: frustrations and hopes. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(10):134–139. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-134-139>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

*Кто ни на что не отваживается,
не может ни на что и надеяться.
Ф. Шиллер*

ВВЕДЕНИЕ

Быстрое распространение вируса SARS-CoV-2 по всему миру в 2020 г. привело к возникновению беспрецедентной пандемии, оказавшей влияние не только на здравоохранение, но и на другие глобальные аспекты жизни человечества. COVID-19 является сложным заболеванием с гетерогенным фенотипом – от бессимптомного или легкого течения, протекающего без осложнений, до тяжелого состояния, приводящего к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС), полиорганной недостаточности и смерти. На сегодняшний день известно, что в развитии тяжелой формы COVID-19 важную роль играют иммунные механизмы, что позволяет предполагать потенциальную эффективность иммуномодулирующих методов лечения. Среди всех медицинских специальностей именно в ревматологии накоплен колоссальный опыт применения иммуномодулирующих противовоспалительных препаратов. Эта информация представляется особенно актуальной, поскольку существующие противовирусные препараты не показали значительного увеличения благоприятных исходов при COVID-19 [1–3]. По состоянию на середину мая 2021 г. в библиографической системе PubMed имелось более 2 900 публикаций, освещающих аспекты применения разных иммуномодулирующих препаратов при новой коронавирусной инфекции, однако большая их часть носит описательный характер, а результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) представляются скудными и разрозненными. Таким образом, существует необходимость суммирования имеющихся данных, что, по всей вероятности, позволит оптимизировать существующие стратегии лечения COVID-19.

ГИДРОКСИХЛОРОХИН

На ранних этапах пандемии SARS-CoV-2 для лечения инфицированных пациентов широко использовался гидроксихлорохин (ГХ), применение которого было обусловлено его противовирусным и иммуномодулирующим действием [4]. Однако исходно многообещающие данные проспективных и ретроспективных исследований не были подтверждены в ходе РКИ. Так, результаты восьми РКИ у пациентов с разной степенью тяжести COVID-19 показали, что добавление ГХ к стандартной терапии не привело к улучшению прогноза [5–12]. Важно отметить, что по результатам исследования RECOVERY, по сравнению со стандартной терапией, присоединение ГХ увеличило риск таких исходов, как дыхательная недостаточность с необходимостью искусственной вентиляции легких и смерть. Кроме того, у пациентов, получав-

ших ГХ в составе комбинированной терапии преимущественно в сочетании с азитромицином, отмечалась более высокая частота нежелательных явлений по сравнению со стандартными схемами. Так, у пациентов с тяжелой формой COVID-19, получавших ГХ, зафиксировано удлинение интервала QT, повышение уровня печеночных ферментов и более высокий риск смерти в связи с кардиологическими осложнениями [9, 10]. Таким образом, ГХ не показан для лечения инфекции SARS-CoV-2 любой степени тяжести в связи с отсутствием терапевтических преимуществ, вероятностью ухудшения прогноза у более тяжелых пациентов и развития нежелательных реакций, особенно при одновременном применении с азитромицином.

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Влияние глюкокортикоидов на течение и прогноз тяжелой формы COVID-19 было изучено в ходе 6 РКИ. В двух из них применяли дексаметазон [13, 14], в двух – метилпреднизолон (МП) [15, 16], в двух – гидрокортизон [17, 18]. Несмотря на определенную противоречивость результатов, получены данные, свидетельствующие о положительном эффекте дексаметазона и МП на показатели летальности в определенных подгруппах [13]. Исследование CoDEX24, в котором дексаметазон вводили внутривенно 299 пациентам в условиях отделения интенсивной терапии, показало, что препарат приводит к увеличению количества дней без искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (ОР 2,26, 95% ДИ 0,2–4,38) и более низкому среднему значению шкалы оценки органной недостаточности через 7 дней (ОР 1,16, 95% ДИ –1,94 –0,38) по сравнению со стандартным лечением [19]. Смертность от любых причин составила 53% в группе пациентов, получавших дексаметазон, и 61,5% – в группе стандартной терапии.

В то же время в двойном слепом РКИ MetCOVID присоединение МП к стандартной терапии снизило 28-дневную смертность только у пациентов в возрасте 60 лет и старше, но общего снижения 28-дневной летальности не наблюдали [15]. На основании полученных данных дексаметазон был включен в большинство рекомендаций по лечению пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии, и больных пневмонией легкой и средней степени тяжести, нуждающихся в кислородной поддержке. Исследования эффективности ГК в группах пациентов, нуждающихся в различной скорости подачи кислорода, не проводились. Между тем подобная дифференциация может иметь важное значение, поскольку патофизиологические нарушения в указанных группах могут различаться.

Таким образом, применение системных ГК у пациентов с COVID-19, нуждающихся в кислородной поддержке, ведет к снижению смертности и улучшению прогноза заболевания. Однако оптимальное время назначения, доза и продолжительность приема ГК остаются предметом дальнейших исследований.

ТОЦИЛИЗУМАБ

Тоцилизумаб (ТЦЗ) – моноклональное антитело к интерлейкину-6 (ИЛ-6), рассматривается как перспективный препарат для лечения состояния гиперовоспаления, возникающего в ходе тяжелого течения COVID-19. К настоящему моменту в мире завершено 9 РКИ с применением ТЦЗ и продолжается набор в 17 исследованиях.

В нескольких наблюдательных исследованиях было высказано предположение об уменьшении смертности у больных с тяжелым течением COVID-19 [20–22], но эти данные не были подтверждены в РКИ. Первой доступной информацией были предварительные результаты РКИ для лечения ТЦЗ тяжелой формы COVID-19 (COVACTA). В этом исследовании присоединение ТЦЗ не привело ни к улучшению клинического статуса на 7-й день, ни к уменьшению смертности на 4-й неделе. В ходе международного РКИ EMPACTA в группе получавшей ТЦЗ отмечено значимое снижение риска перевода больных на ИВЛ или летального исхода по сравнению с группой плацебо (ОР 0,56, 95% ДИ 0,33–0,97), однако показатели летальности между группами через 28 дней существенно не отличались [23].

На сегодняшний день еще в трех РКИ, прошедших экспертную оценку, не показано преимуществ ТЦЗ в отношении 28-дневной смертности или клинического улучшения у пациентов с COVID-19 [24–26]. Каждое из этих исследований имело небольшие размеры выборки и методологические различия. Два из них [25, 26] включали пациентов в т. ч. с легкой степенью тяжести заболевания, причем некоторые из них не нуждались в кислородной поддержке. Этим может объясняться низкий уровень смертности к 28-му дню – 4,9% и 2,4% соответственно. В третьем исследовании CORIMUNO-19 [24] были включены пациенты, которым требовалась кислородная поддержка в объеме как минимум 3 л/мин. Показано 33%-ное уменьшение частоты инвазивной/неинвазивной вентиляции легких или летального исхода в группе ТЦЗ на 14-й день, однако показатели летальности на 28-й день значимо не отличались от группы контроля, получавшей стандартную терапию. Напротив, исследование REMAP-CAP, куда включались пациенты, поступившие в отделение интенсивной терапии в течение двух дней, было преждевременно остановлено, поскольку было получено достаточное количество положительных результатов, позволяющих судить об увеличении выживаемости на фоне применения ТЦЗ [27, 28].

Интересно, что переносимость ТЦЗ была удовлетворительной во всех перечисленных исследованиях. Более того, в некоторых из них было показано снижение частоты

серьезных инфекций в группе ТЦЗ по сравнению с плацебо или группой стандартной терапии.

Таким образом, несмотря на обнадеживающие данные, окончательные выводы о целесообразности применения ТЦЗ при COVID-19 делать преждевременно. Важно отметить, что ни в одном РКИ не продемонстрировано явное преимущество ТЦЗ в плане уменьшения смертности. Примечательно, что подавляющее большинство пациентов, включенных в РКИ, в котором действительно был достигнут порог эффективности, получали терапию ГК, что определяет необходимость изучения потенциальной роли комбинации ТЦЗ + ГК. Остаются неизученными альтернативные стратегии дозирования, несмотря на то что ранее не сообщалось о наличии явных различий между пациентами, получавшими одну или несколько доз ТЦЗ [23]. Также предстоит определить наиболее значимую контрольную точку для РКИ (например, улучшение клинического статуса, необходимость искусственной вентиляции легких, смертность и пр.). Наконец, нельзя полностью исключить, что ингибирование ИЛ-6 не оказывает значимого влияния на клиническую эволюцию COVID-19. Множественность и избыточность каскадных воспалительных путей, инициируемых SARS-CoV-2 [29], и отсутствие различий в исходах у пациентов с разными уровнями ИЛ-6 [30] указывают на существование механизмов, выходящих за рамки действия ТЦЗ. Необходимо проведение новых РКИ для определения профиля пациента и четких показаний к применению ТЦЗ у больных COVID-19.

АНАКИНРА

Предполагается, что, помимо ИЛ-6, важную роль в патогенезе воспаления при COVID-19 играет также ИЛ-1. На этом основании были предприняты попытки лечения тяжелых и критических больных COVID-19 с помощью анакинры, рекомбинантного антагониста человеческого рецептора ИЛ-1. При анализе нерандомизированных когортных исследований с участием 184 больных было показано, что смертность пациентов, получавших анакинру, была значительно ниже, чем в контрольной группе (95% ДИ 0,14–0,48, $p < 0,0001$) [31]. Более того, при лечении анакинрой риск потребности в ИВЛ был значительно ниже, чем у пациентов контрольной группы (95% ДИ 0,250, $p = 0,002$). Однако данные РКИ не подтвердили ранее полученные оптимистичные результаты. Единственное доступное в настоящее время РКИ, освещающее перспективы применения анакинры при COVID-19, было проведено в рамках уже упомянутого CORIMUNO-19. Исследование было прекращено досрочно по рекомендации комитета по безопасности и мониторингу данных в связи с отсутствием положительного эффекта. Авторы пришли к выводу, что применение анакинры не снижает потребность в неинвазивной/инвазивной вентиляции легких или смертность пациентов с COVID-19. В настоящее время в мире выполняется около десяти РКИ, посвященных исследованию эффектов анакинры при COVID-19.

БАРИЦИТИНИБ

В феврале 2020 г. была опубликована статья, авторы которой предположили, что барицитиниб (БАРИ) – ингибитор JAK1/2, может положительно влиять на воспалительную реакцию, вызванную COVID-19-ассоциированной гиперцитокинемией [32]. Кроме того, БАРИ был идентифицирован как ингибитор AP2-ассоциированной протеинкиназы 1 (AAK1) – фермента, регулирующего клатринопосредованный эндоцитоз коронавируса и других вирусов [33]. Таким образом, БАРИ может оказывать прямое противовирусное действие, предотвращая проникновение вируса в клетки-мишени. Результаты нескольких проспективных и ретроспективных когортных исследований показали, что сочетание БАРИ со стандартной терапией, а также назначение его в комбинации с МП или ГХ приводило к лучшим результатам, чем в группе контроля [34–36]. В декабре 2020 г. были опубликованы данные исследования АСТТ-2 – первого многоцентрового двойного слепого РКИ, посвященного применению БАРИ у пациентов с COVID-19 [37]. 1 033 пациента были случайным образом распределены в группы, которые получали БАРИ плюс ремдесивир или плацебо плюс ремдесивир. Показано, что пациенты первой группы выздоровели в среднем на 1 день быстрее (ОР 1,16, 95% ДИ 1,01–1,32). Наилучший эффект был отмечен у пациентов, получавших на момент включения в исследование высокопоточную оксигенацию или неинвазивную вентиляцию легких. Кроме того, 28-дневная смертность у пациентов, получавших дополнительный кислород, составила 7,5% в группе получавшей БАРИ и 12,9% в группе получавшей плацебо (ОР 0,55, 95% ДИ 0,22–1,38). На основании указанных данных Американская комиссия по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration – FDA) выдала разрешение на экстренное применение БАРИ в сочетании с ремдесивиром для лечения предполагаемого или лабораторно подтвержденного COVID-19 у госпитализированных взрослых и детей в возрасте двух лет и старше, требующих дополнительной оксигенации, ИВЛ или экстракорпоральной мембранной оксигенации¹. Рабочая группа Европейской антиревматической лиги также приняла во внимание единодушие исследователей, подкрепленное данными РКИ, и рекомендовала комбинацию БАРИ и ремдесивира для лечения больных COVID-19, нуждающихся в кислородной поддержке [38].

ИНГИБИТОРЫ ФНО- α

Одной из новых мишеней лекарственного воздействия может стать фактор некроза опухоли α (ФНО- α), имеющий важное значение в развитии системного воспалительного ответа. В качестве возможных вариантов лечения в настоящее время рассматриваются два препарата из группы иФНО α – инфликсимаб (ИНФ) и адалимумаб (АДА). В исследовании CATALYST (ISRCTN40580903)

принимают участие взрослые пациенты, госпитализированные с клинической картиной коронавирусной инфекции, верифицированной с помощью полимеразной цепной реакции и протекающей с поражением легких (по данным компьютерной томографии) и высокими лабораторными маркерами воспаления (СРБ > 40 мг/л) [39]. Публикация предварительных результатов ожидается в течение нескольких месяцев. Другое исследование эффективности ИНФ в настоящий момент находится на стадии включения пациентов (NCT04425538)². Изучаемую группу составляют пациенты со среднетяжелым течением COVID-19, нуждающиеся в оксигенации. Исследование АСТТ-1 (NCT04593940) проходит стадию регистрации и будет посвящено сравнению нескольких схем лечения, в т. ч. комбинации ремдесивир + ИНФ³. Исследование АДА находится в стадии предварительной регистрации (ISRCTN33260034) [40]. Для быстрого достижения терапевтических концентраций в протоколе использованы две нагрузочные дозы (80 и 160 мг).

КОЛХИЦИН

Колхицин обладает мощным противовоспалительным действием за счет ингибирования инфламмосомы NLRP3, тем самым подавляя высвобождение ИЛ-1 β , ИЛ-18 и в дальнейшем ИЛ-6 [41]. Инфламмосома NLRP3, по-видимому, играет важную роль в воспалительном процессе при COVID-19 [42]. В настоящее время активно изучается возможность применения колхицина при COVID-19. Первые результаты одного наблюдательного исследования [43] и трех РКИ [41, 44] демонстрируют его потенциальную пользу. Так, в открытом РКИ с участием 105 пациентов, госпитализированных с COVID-19, ухудшение, оцениваемое по шкале ВОЗ, встречалось реже у пациентов, получавших колхицин, по сравнению с теми, кому проводилась стандартная терапия (1,8% и 14,0% соответственно, ОШ 0,11, 95% ДИ 0,01–0,96) [44]. Разница в пиковых концентрациях высокочувствительного тропонина (первичная конечная точка) была одинаковой между группами.

Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования колхицина COLCORONA у 4 488 госпитализированных пациентов с COVID-19 были опубликованы в январе 2021 г. в виде препринта⁴. Авторы отметили снижение риска госпитализации или смерти у пациентов, получавших колхицин (0,5 мг два раза в день в течение 3 дней и в дальнейшем один раз в день в течение 30 дней), которое, однако, не было статистически значимым (4,7% в группе колхицина и 5,8% в группе плацебо, ОР 0,79, 95% ДИ 0,61–1,03). Общая смертность в этой амбулаторной когорте была очень низкой (0,2% в группе колхицина и 0,4% в группе плацебо, ОР 0,56, 95% ДИ 0,19–1,66). В целом потенциальное преимущество колхицина в отношении COVID-19 остается неясным.

² A Phase 2 Trial of Infliximab in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04425538?term=infliximab&cond=covid&draw=2&rank=1>.

³ Immune Modulators for Treating COVID-19 (ACTIV-1 IM). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04593940>.

⁴ Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2021/01/27/2021.01.26.21250494.full.pdf>.

¹ Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Drug Combination for Treatment of COVID-19. Available at: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavi-rus-covid-19-update-fda-authorizes-drug-combination-treatment-covid-19?utm_medium=email&utm_source=govdelivery.

ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ

В качестве возможных терапевтических агентов рассматриваются другие противоревматические препараты, такие как лефлуноמיד, сарилумаб, канакинумаб и циклоспорин, однако имеющиеся на сегодняшний день данные противоречивы. Для оценки дальнейших перспектив необходимо проведение РКИ, которые позволят вынести обоснованное суждение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, пандемия COVID-19 обострила необходимость создания и внедрения в практику экономически эффективных стратегий лечения пациентов, наиболее под-

верженных риску развития гипервоспаления и связанных с ним тяжелых исходов. В настоящее время, учитывая сложный патогенез новой коронавирусной инфекции, нет оснований полагать, что существует универсальный противоревматический препарат для лечения COVID-19. Гетерогенность фенотипов новой коронавирусной инфекции приводит к необходимости стратификации пациентов на основании клинических признаков и данных инструментального обследования, а также служит обоснованием для дифференцированного подхода к выбору терапии. Необходимы новые РКИ, по результатам которых могут быть созданы рекомендации по эффективному лечению COVID-19.



Поступила / Received 26.04.2021

Поступила после рецензирования / Revised 20.05.2021

Принята в печать / Accepted 28.05.2021

Список литературы / References

- Cao B., Wang Y., Wen D., Liu W., Wang J., Fan G. et al. A trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:1787–1799. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>.
- Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E., Mehta A.K., Zingman B.S., Kalil A.C. et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383:1813–1826. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>.
- Pan H., Peto R., Henao-Restrepo A.M., Preziosi M.P., Sathiyamoorthy V., Abdool Karim Q. et al. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 – interim who solidarity trial results. *N Engl J Med.* 2021;384:497–511. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>.
- Devaux C.A., Rolain J.-M., Colson P., Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55:105938. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>.
- Mitjà O., Corbacho-Monné M., Ubals M., Tebe C., Peñafiel J., Tobias A. et al. Hydroxychloroquine for early treatment of adults with mild coronavirus disease 2019: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa100. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa100>.
- Skipper C.P., Pastick K.A., Engen N.W., Bangdiwala A.S., Abassi M., Lofgren S.M. et al. Hydroxychloroquine in nonhospitalized adults with early COVID-19: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2020;173(8):623–631. <https://doi.org/10.7326/M20-4207>.
- Abd-El salam S., Esmail E.S., Khalaf M., Abdo E.F., Medhat M.A., Abd El. et al. Hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19: a multicenter randomized controlled study. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(4):1635–1639. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0873>.
- Lyngbakken M.N., Berdal J.E., Eskesen A., Kvale D., Olsen I.C., Rangberg A. et al. Norwegian coronavirus disease 2019 (NO COVID-19) pragmatic open label study to assess early use of hydroxychloroquine sulphate in moderately severe hospitalised patients with coronavirus disease 2019: a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2020;21(1):485. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04420-0>.
- Horby P., Mafham M., Linsell L., Bell J.L., Staplin N., Emberson J.R. et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:2030–2040. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022926>.
- Cavalcanti A.B., Zampieri F.G., Rosa R.G., Azevedo L.C.P., Veiga V.C., Avezum A. et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:2041–2052. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019014>.
- Huang H.D., Jneid H., Aziz M., Ravi V., Sharma P.S., Larsen T. et al. Safety and effectiveness of hydroxychloroquine and azithromycin combination therapy for treatment of hospitalized patients with COVID-19: a Propensity-Matched study. *Cardiol Ther.* 2020;9:523–534. <https://doi.org/10.1007/s40119-020-00201-7>.
- Tang W., Cao Z., Han M., Wang Z., Chen J., Sun W. et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ.* 2020;369:m1849. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1849>.
- Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L., Linsell L. et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 – preliminary report. *N Engl J Med.* 2021;384:693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
- Tomazini B.M., Maia I.S., Cavalcanti A.B., Berwanger O., Rosa R.G., Veiga V.C. et al. Effect of dexamethasone on days alive and Ventilator-Free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the Codex randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324(13):1307. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17021>.
- Jeronimo C.M.P., Farias M.E.L., Val F.F.A., Sampaio V.S., Alexandre M.A.A., Melo G.C. et al. Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with COVID-19 (MetCovid): a randomised, double-blind, phase IIb, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2021;72(9):e373–e381. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1177>.
- Edalatifard M., Akhtari M., Salehi M., Naderi Z., Jamshidi A., Mostafaei S. et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J.* 2020;56:2002808. <https://doi.org/10.1183/13993003.02808-2020>.
- Angus D.C., Berry S., Lewis R.J., Al-Beidh F., Arabi Y., van Bentum-Puijk W. et al. The REMAP-CAP (randomized embedded multifactorial adaptive platform for community-acquired pneumonia) study. Rationale and design. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17(7):879–891. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202003-1925D>.
- Dequin P.F., Heming N., Meziani F., Plantefève G., Voiriot G., Badié J. et al. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324(13):1298–1306. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16761>.
- Tomazini B.M., Maia I.S., Cavalcanti A.B., Berwanger O., Rosa R.G., Veiga V.C. et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients with Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(13):1307–1316. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17021>.
- Biran N., Ip A., Ahn J., Go R.C., Wang S., Mathura S. et al. Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(10):e603–e612. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30277-0](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30277-0).
- Somers E.C., Eschenauer G.A., Troost J.P., Golob J.L., Gandhi T.N., Wang L. et al. Tocilizumab for Treatment of Mechanically Ventilated Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa954. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa954>.
- Guaraldi G., Meschiari M., Cozzi-Lepri A., Milic J., Tonelli R., Menozzi M. et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(8):e474–e484. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30173-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9).
- Salama C., Han J., Yau L., Reiss W.G., Kramer B., Neidhart J.D. et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;384:20–30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030340>.
- Hermine O., Mariette X., Tharaux P.L., Resche-Rigon M., Porcher R., Ravaut P. et al. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):32–40. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6820>.
- Stone J.H., Frigault M.J., Serling-Boyd N.J., Fernandes A.D., Harvey L., Foulkes A.S. et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:2333–2344. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028836>.
- Salvarani C., Dolci G., Massari M., Merlo D.F., Cavuto S., Savoldi L. et al. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):24–31. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6615>.

27. Gordon A.C., Mouncey P.R., Al-Beidh F., Rowan K.M., Nichol A.D., Arabi Y.M. et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384:1491–1502. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100433>.
28. Gupta S., Wang W., Hayek S.S., Chan L., Mathews K.S., Melamed M.L. et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):41–51. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6252>.
29. Fajgenbaum D.C., June C.H. Cytokine storm. *N Engl J Med.* 2020;383:2255–2273. <https://doi.org/10.1056/NEJMr2026131>.
30. Stone J.H., Frigault M.J., Serling-Boyd N.J., Fernandes A.D., Harvey L., Foulkes A.S. et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:2333–2344. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028836>.
31. Pasin L., Cavalli G., Navalesi P., Sella N., Landoni G., Yavorovskiy A.G. et al. Anakinra for patients with COVID-19: a meta-analysis of non-randomized cohort studies. *Eur J Intern Med.* 2021;86:34–40. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.01.016>.
32. Richardson P., Griffin I., Tucker C., Smith D., Oechsle O., Phelan A. et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet.* 2020;395:e30–e31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30304-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30304-4).
33. Stebbing J., Phelan A., Griffin I., Tucker C., Oechsle O., Smith D. et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis.* 2020;20:400–402. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30132-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30132-8).
34. Titanji B.K., Farley M.M., Mehta A., Connor-Schuler R., Moanna A., Cribbs S.K. et al. Use of baricitinib in patients with moderate and severe COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2021;72(7):1247–1250. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa879>.
35. Cantini F., Niccoli L., Nannini C., Matarrese D., Natale M.E.D., Lotti P. et al. Beneficial impact of Baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia; multi-centre study. *J Infect.* 2020;81(4):647–679. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.052>.
36. Rodriguez-Garcia J.L., Sanchez-Nieves G., Arevalo-Serrano J., Garcia-Gomez C., Jimenez-Vizuete J.M., Martinez-Alfaro E. Baricitinib improves respiratory function in patients treated with corticosteroids for SARS-CoV-2 pneumonia: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(1):399–407. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa587>.
37. Kalil A.C., Patterson T.F., Mehta A.K., Tomashek K.M., Wolfe C.R., Ghazaryan V. et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalised adults with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;384:795–807. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031994>.
38. Alunno A., Najm A., Machado P.M., Bertheussen H., Burmester G.R., Carubbi F. et al. EULAR points to consider on pathophysiology and use of immunomodulatory therapies in COVID-19. *Ann Rheum Dis.* 2021. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219724>.
39. D'Silva K.M., Serling-Boyd N., Wallwork R., Hsu T., Fu X., Gravallese E.M. et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and rheumatic disease: a comparative cohort study from a US "hot spot". *Ann Rheum Dis.* 2020;79(9):1156–1162. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217888>.
40. Mahase E. Covid-19: Anti-TNF drug adalimumab to be trialled for patients in the community. *BMI.* 2020;371:m3847. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3847>.
41. Scarsi M., Piantoni S., Colombo E., Airó P., Richini D., Miclini M. et al. Association between treatment with colchicine and improved survival in a single-centre cohort of adult hospitalised patients with COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(10):1286–1289. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217712>.
42. Chen I.Y., Moriyama M., Chang M.F., Ichinohe T. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Viroprotein 3a Activates the NLRP3 Inflammasome. *Front. Microbiol.* 2019;10:50. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00050>.
43. Brunetti L., Diawara O., Tsai A., Firestein B.L., Nahass R.G., Poiani G., Schlesinger N. Colchicine to Weather the Cytokine Storm in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Clin Med.* 2020;9(9):2961. <https://doi.org/10.3390/jcm9092961>.
44. Devereux S.G., Giannopoulos G., Vrachatis D.A., Siasos G.D., Giotaki S.G., Gargalianos P. et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2020;3(6):e2013136. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13136>.

Информация об авторах:

Аронова Евгения Сергеевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; eugroz@mail.ru

Белов Борис Сергеевич, д.м.н., заведующий лабораторией изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; belovbor@yandex.ru

Information about the authors:

Eugeniya S. Aronova, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Monitoring the Safety of Drug Therapy, Nasonova Research Institute of Rheumatology, 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; eugroz@mail.ru

Boris S. Belov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Monitoring the Safety of Drug Therapy, Nasonova Research Institute of Rheumatology, 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; belovbor@yandex.ru