

ОБЗОР ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ АНТИВИРУСНОЙ И УПРЕЖДАЮЩЕЙ ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ SARS-COV-2

**Широбоков Я.Е.,
Гладунова Е.П.,
Бородулина Е.А.,
Суханова А.Е.**

ФГБОУ ВО «Самарский государственный
медицинский университет» Минздрава
России (443099, г. Самара, ул. Чапаевская,
89, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Широбоков Ярослав Евгеньевич,
e-mail: yshirobokov@gmail.com

РЕЗЮМЕ

*Новая коронавирусная инфекция (SARS-CoV-2), более известная как COVID-19, быстро переросла во всемирную пандемию, несущую значительное бремя для здравоохранения. Клинический спектр COVID-19 варьирует от бессимптомного носительства или лёгкого респираторного заболевания до развития тяжёлой внебольничной пневмонии. На данный момент не существует каких-либо утверждённых лекарственных препаратов или превентивных терапевтических стратегий для борьбы с инфекцией. Решения о назначении многих лекарственных препаратов принимаются на основе результатов, полученных в исследованиях *in vitro*, или мнений экспертов. Большинство препаратов, используемых в настоящее время, являются одобренными противовирусными средствами или антителами против других заболеваний. Тем не менее, в мире проводятся сотни клинических исследований, направленных на открытие эффективных методов лечения COVID-19. В данной статье обобщены результаты клинических исследований потенциальных терапевтических препаратов, используемых в качестве терапии COVID-19. Основываясь на данном обзоре, можно сделать вывод о том, что до сих пор нет высококачественных доказательств в поддержку любого из нижеописанных препаратов. Пока не будут получены однозначные результаты рандомизированных контролируемых исследований, использование любого из нижеописанного препарата не является клинически доказанным в качестве эффективного лечения COVID-19.*

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, систематический обзор, рандомизированное контролируемое исследование.

Для цитирования: Широбоков Я.Е., Гладунова Е.П., Бородулина Е.А., Суханова А.Е. Обзор потенциальных препаратов для антивирусной и упреждающей противовоспалительной терапии новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 74-86. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.7

Статья поступила: 11.04.2021

Статья принята: 02.08.2021

Статья опубликована: 12.10.2021

OVERVIEW OF POTENTIAL DRUGS FOR THE TREATMENT OF NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)

**Shirobokov Ya.E.,
Gladunova E.P.,
Borodulina E.A.,
Sukhanova A.E.**

Samara State Medical University
(Chapayevskaya str. 89, Samara
443099, Russian Federation)

Corresponding author:
Yaroslav E. Shirobokov,
e-mail: yshirobokov@gmail.com

ABSTRACT

The new coronavirus infection (SARS-CoV-2), better known as COVID-19, quickly evolved into a worldwide pandemic with a significant public health burden. Currently, there are no approved drugs or preventive therapeutic strategies to combat infection. Decisions about prescribing many medications are made based on the results obtained in in vitro studies, or expert opinions. Most of the drugs currently used to treat COVID-19 are approved antivirals or antibodies against other diseases. However, there are hundreds of clinical studies underway around the world to discover effective treatments for COVID-19. This article summarizes the results of clinical studies of potential therapeutic drugs used as COVID-19 therapy. Based on this review, it can be concluded that there is still no high-quality evidence to support any of the drugs described below. Until the unambiguous results of randomized controlled trials are available, the use of any of the following drugs is not clinically proven as an effective treatment for COVID-19.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, systematic review, randomized controlled trial

For citation: Shirobokov Ya.E., Gladunova E.P., Borodulina E.A., Sukhanova A.E. Overview of potential drugs for the treatment of new coronavirus Infection (COVID-19). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 74-86. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.7

Received: 11.04.2021
Accepted: 02.08.2021
Published: 12.10.2021

ВВЕДЕНИЕ

В конце 2019 г. в Ухане (провинция Хубэй, Китай) были зарегистрированы случаи пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. В последующем новая коронавирусная инфекция (COVID-19) быстро распространилась по всему миру, затронув более двухсот стран. Данный вирус характеризуется высокой контагиозностью, быстрым развитием двусторонних пневмоний, сопровождающихся дыхательной недостаточностью и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), а также высокой смертностью среди людей пожилого возраста и пациентов с сопутствующими заболеваниями [1, 2].

Коронавирусная инфекция регистрируется в течение всего года, подъём заболеваемости отмечается зимой и ранней весной, когда её эпидемическая значимость колеблется от 15 до 33,7 % [3]. Инфекция распространяется воздушно-капельным, фекально-оральным и контактным путями. Источником инфекции являются больные с клинически выраженной или стёртой формой заболевания [3–5].

По состоянию на 25 июля 2020 г. было зарегистрировано 15 961 099 случаев заболевания и 643 118 случаев летального исхода. До сих пор не существует специальных лекарственных препаратов для лечения данной инфекции. В этой связи единственным способом борьбы с инфекцией является использование существующих и реализуемых лекарственных средств, механизмы, характеристики, потенциальная эффективность, цитотоксичность и дозировки которых известны. Однако в связи с тем, что они являются препаратами другой направленности, их эффективность может быть низкой [6, 7].

В этом обзоре мы привели краткие результаты опубликованных клинических исследований по лечению COVID-19 и обобщили клинический опыт и результаты лечения, чтобы получить представление о потенциально эффективных лекарствах.

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Умифеновир

Умифеновир – противовирусное соединение широкого спектра действия. Вирусные гликопротеины, ответственные за слияние и клеточное распознавание, подвергаются воздействию умифеновира, который взаимодействует с их ароматическими остатками. Впоследствии умифеновир вмешивается в клатрин-опосредованный экзоцитоз через взаимодействие с плазматической мембраной или непосредственно интеркалируется в мембранные липиды, в частности через ингибирование геммагглютинаина [6].

D. Huang et al. (2021) провели систематический обзор и метаанализ с целью оценки эффективности и безопасности умифеновира. Всего в обзор вошли 12 исследований с участием 1052 пациентов. Авторы изучили как ретроспективные, так и проспективные исследования. В качестве первичной конечной точки рассматривали конверсию с положительного на отрицательный

показатель нуклеиновой кислоты SARS-CoV-2. По этому признаку между пациентами, получающими умифеновир, и пациентами в контрольной группе статистически значимой разницы не обнаружено (стандартное отклонение (СО) – 0,09; 95% доверительный интервал (ДИ): –1,48–1,65). Применение умифеновира не привело к увеличению доли отрицательных результатов ПЦР-тестов на 7-й день лечения (отношение рисков (ОР) – 1,09; 95% ДИ: 0,91–1,31), однако увеличило долю отрицательных результатов ПЦР-тестов на 14-й день лечения (ОР = 1,27; 95% ДИ: 1,04–1,55). Также между группами не было статистически значимой разницы по вторичным конечным точкам (снижение температуры тела, облегчение кашля и продолжительность стационарного лечения) (СО = 1,34; 95% ДИ: –2,08–4,76) [8].

Однако эффективность умифеновира была показана в исследовании M. Nojomi et al. (2020), результаты которых не вошли в вышеописанный систематический обзор. Это было открытое рандомизированное контролируемое исследование (РКИ). В исследовании приняли участие 100 пациентов с подтверждённым диагнозом COVID-19. Пациентов разделили на две группы: пациенты в первой группе ($n = 50$) получали гидроксихлорохин с последующим переходом на калетру (лопинавир/ритонавир), пациенты во второй группе ($n = 50$) получали гидроксихлорохин с последующим переходом на умифеновир. Около 6,7 % пациентов в первой группе нуждались в переводе в отделение интенсивной терапии (ОИТ), в то время как во второй группе таких пациентов было 18,6 %. Продолжительность госпитализации у пациентов, получающих умифеновир, была статистически значимо меньше, чем у пациентов, получающих калетру (7,2 против 9,6 дня; $p = 0,02$). Тяжесть заболевания, основанная на результатах компьютерной томографии (КТ) и рентгенографии грудной клетки, значительно различалась через 30 дней после помещения в стационар, несмотря на почти одинаковую степень тяжести в день госпитализации. Умеренная пневмония (поражено 25–50 % лёгких) после проведения КТ была зарегистрирована у 81 % пациентов, получающих умифеновир, и у 53,2 % пациентов, получающих калетру. После проведения рентгенографии этот показатель составил 96 % и 67 % соответственно. Время до купирования лихорадки было почти одинаковым в двух группах (2,7 против 3,1 дня для умифеновира и калетры соответственно). Периферическая кислородная сатурация статистически значимо различалась через 7 дней приёма в двух группах (94 % против 92 % для умифеновира и калетры соответственно; $p = 0,02$). Авторы пришли к выводу, что применение умифеновира приводило к улучшению клинических и лабораторных показателей [9].

Применение умифеновира может быть эффективным при его комбинированном применении с другими препаратами. Однако в большинстве РКИ препарат не показал эффективности в отношении увеличения доли отрицательных результатов ПЦР.

Фавипиравир

Фавипиравир, был представлен в Японии для лечения новых или вновь появляющихся штаммов вирусов гриппа

в 2014 г. Он подвергается внутриклеточному рибозилированию и фосфорилированию, активируется и включается в вирусную РНК посредством замены пуриновыми нуклеозидами. Впоследствии РНК-зависимая РНК-полимераза подвергается ингибированию, что предотвращает удлинение цепи РНК и вирусную пролиферацию [6].

Согласно систематическому обзору и метаанализу D.B. Shrestha et al. (2020), применение фавипиравина у пациентов с SARS-CoV-2 приводит к улучшению клинических симптомов. В обзор вошли 9 исследований, в том числе исследования серии случаев более чем с 5 пациентами, РКИ, контролируемые клинические исследования, проспективные и ретроспективные исследования. Группа, где фавипиравин добавляли к стандартному лечению, рассматривались как группа исследования, а группа, в которой использовали стандартное лечение с другими противовирусными препаратами и поддерживающей терапией, – как контрольная группа. Согласно полученным данным, на 14-й день лечения у пациентов, получающих фавипиравин, наблюдалось статистически значимое улучшение симптомов заболевания по сравнению с пациентами в контрольной группе (ОР = 1,29; 95% ДИ: 1,08–1,54). Ухудшение течения заболевания у пациентов в группе исследования наблюдалось реже, чем в контрольной группе, однако разница не была статистически значимой (ОШ = 0,59; 95% ДИ: 0,30–1,14). Метаанализ не выявил значительных различий между двумя группами в отношении элиминации вируса (14-й день: ОР = 1,06; 95% ДИ: 0,84–1,33), необходимости в искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) или кислородной поддержки (ОШ = 0,76; 95% ДИ: 0,42–1,39) и нежелательных явлений (НЯ) (ОШ = 0,69; 0,13–3,57) [10].

Согласно систематическому обзору J.A. Siordia et al. (2020), при применении фавипиравина наблюдается более быстрая элиминация вируса, чем при применении лопинавира/ритонавира (ЛПР/РТР) и умифеновира [11].

В открытом контролируемом исследовании Q. Cai et al. (2020) у пациентов, которые получали фавипиравин в дозе 1600 мг 2 раза в день в первый день и 600 мг 2 раза в день на 2–14-й дни ($n = 35$), время элиминации вируса было статистически значимо короче, чем у пациентов, получающих ЛПР/РТР в дозе 400 мг/100 мг в течение 14 дней ($n = 45$). Данный показатель составил 4 и 11 дней соответственно ($p < 0,001$) [12].

Полученные результаты демонстрируют, что при сравнении с другими препаратами, используемыми для лечения COVID-19, фавипиравин приводит к более быстрой элиминации вируса.

Ремдесивир

Ремдесивир представляет собой низкомолекулярное пролекарство монофосфорамидата. Это аналог аденозина, который блокирует РНК-зависимую РНК-полимеразу через свой нуклеозидный компонент и работает после проникновения вируса в клетку-хозяина [6].

J.H. Beigel et al. (2020) провели двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности внутривенного введения ремдесивира у взрослых пациентов с диагнозом COVID-19 и наличием инфекции нижних дыхательных путей. В исследовании

приняли участие 1062 пациента, из которых 541 внутривенно получал ремдесивир (нагрузочная доза – 200 мг в 1-й день, затем 100 мг ежедневно в течение 9 дней), а 521 пациент получал плацебо. Среднее время выздоровления у пациентов в группе ремдесивира составляло 10 дней (95% ДИ: 9–11) по сравнению с 15 днями у пациентов в группе плацебо. У пациентов, получавших ремдесивир, клиническое улучшение симптомов заболевания на 15-й день регистрировалось чаще, чем у пациентов, получавших плацебо, (ОШ = 1,5; 95% ДИ: 1,2–1,9). По оценке по методу Каплана – Мейера, смертность на 15-й день лечения составила 6,7 % среди пациентов, получавших ремдесивир, и 11,9 % среди пациентов группы плацебо; на 29-й день – 11,4 % и 15,2 % соответственно (ОШ = 0,73; 95% ДИ: 0,52–1,03). Серьёзные нежелательные явления зарегистрированы у 131 из 532 пациентов (24,6 %), получавших ремдесивир, и у 163 из 516 пациентов (31,6 %), получавших плацебо [13].

J. Grein et al. (2020) провели анализ амбулаторных карт и историй болезней пациентов с диагнозом COVID-19, которые получали ремдесивир. Из 53 пациентов, данные которых были проанализированы, 22 находились в США, 22 – в Европе или Канаде и 9 – в Японии. В начале лечения 30 (57 %) пациентов находились на ИВЛ и 4 (8 %) – на экстракорпоральной мембранной оксигенации. В течение 18 дней у 36 (68 %) пациентов отмечалось улучшение в отношении показателей кислородного статуса, в том числе 17 из 30 пациентов (57 %), находившиеся на ИВЛ, были экстубированы. Всего были выписаны 25 (47 %) пациентов, 7 (13 %) пациентов умерли. Смертность составила 18 % (6 из 34) среди пациентов, находившихся на ИВЛ, и 5 % (1 из 19) – среди тех, кто не находился на ИВЛ [14].

Ремдесивир – единственный препарат, одобренный управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA, Food and Drug Administration) для лечения COVID-19. Недавно было отмечено, что для пациентов с лёгким или умеренным течением заболевания применение ремдесивира не рекомендуется. Тем не менее, для тех, кто нуждается в респираторной поддержке, применение ремдесивира сокращает время выздоровления и снижает риск прогрессирования заболевания [15].

Таким образом, применение препарата оправдано у пациентов с тяжёлым течением заболевания.

АНТИГЕЛЬМИНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Ивермектин

Исследования белков SARS-CoV выявили важную роль во время инфекции импортина α/β_1 , влияющего на деление клетки-хозяина. Ивермектин ингибирует α/β_1 -опосредованный ядерный импорт, особенно ядерный транспорт вирусных белков. Основываясь на сходстве SARS-CoV и SARS-CoV-2, ивермектин может быть потенциальным лекарством-кандидатом для борьбы с COVID-19 [6].

В исследовании J.C. Rajter et al. были ретроспективно проанализированы данные 280 пациентов с COVID-19.

173 пациента однократно получали ивермектин в дозе 200 мкг/кг. По усмотрению врача введение препарата осуществляли также на 7-й день. 107 пациентов получали обычное лечение. Согласно полученным данным, смертность от всех причин была значительно ниже у пациентов, получавших ивермектин (ОШ = 0,27; 95% ДИ: 0,09–0,80; $p = 0,03$). Также среди пациентов с тяжёлым заболеванием лёгких, получавших ивермектин, регистрировали более низкий уровень смертности (38,8 % против 80,7 %; ОШ = 0,15; 95% ДИ: 0,05–0,47; $p = 0,001$). Существенных различий в частоте экзубации (36,1 % против 15,4 %; ОШ = 3,11; 95% ДИ: 0,88–11,00; $p = 0,07$) и продолжительности пребывания в стационаре не отмечали [16].

A. Hashim et al. провели РКИ для оценки эффективности ивермектина. В исследовании приняли участие 140 пациентов с COVID-19, которых разделили на две группы. Пациенты в первой группе ($n = 70$) перорально получали ивермектин в дозе 200 мкг в течение 2–3 дней совместно с доксициклином в дозе 100 мг 2 раза в день перорально в течение 5–10 дней в дополнение к стандартному лечению. Пациенты во второй группе (контрольная группа) получали стандартную терапию. Согласно полученным результатам, у пациентов в группе ивермектина наблюдалось меньшее прогрессирование до более поздней стадии заболевания, меньшее число летальных исходов и сокращение времени до выздоровления при сравнении с результатами у пациентов в контрольной группе [17].

В настоящее время в Регистре клинических испытаний США зарегистрировано несколько исследований по использованию ивермектина при инфекции COVID-19 на различных стадиях завершения [18].

Таким образом, ивермектин может быть потенциальным лекарством для борьбы с COVID-19, однако необходимо дождаться результатов других исследований.

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ УПРЕЖДАЮЩЕЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Анакинра

Анакинра представляет собой биологический recombinantный негликозилированный антагонист человеческого рецептора интерлейкина 1 (ИЛ-1) с коротким периодом полураспада и приемлемым профилем безопасности для нейтрализации гиперовоспалительного заболевания, связанного с COVID-19, с тяжёлым респираторным синдромом. ИЛ-1 играет важную роль в стимуляции выработки воспалительных цитокинов и фактора некроза опухоли α . Анакинра блокирует действие ИЛ-1, что приводит к подавлению воспалительных реакций [6].

Когортное исследование T. Huet et al. (2020) оценивало эффективность анакинры у пациентов с тяжёлым респираторным синдромом, вызванным COVID-19. 54 пациента получали препарат в дозе 100 мг подкожно 2 раза в день в течение 72 ч, а затем в дозе 100 мг 1 раз в день в течение 7 дней вместе со стандартной схемой лечения, состоящей из пероральных средств (10-дневный курс гидроксихлорохина 600 мг/сут., 5-дневный курс

азитромицина 250 мг/сут.) и антибиотиков для внутривенного применения (цефтриаксон 1 г/сут. или амоксициллин 3 г/сут.) в течение 7 дней. 44 пациента находились только на стандартной схеме лечения. Некоторым пациентам внутривенно болюсно вводили 500 мг метилпреднизолона [19].

Согласно полученным данным, меньшее число пациентов, получавших анакинру, были переведены в ОИТ и находились на ИВЛ. Также в группе анакинры зафиксирована меньшая смертность. Потребность в ИВЛ или летальный исход зарегистрированы у 13 (25 %) из 52 пациентов в группе анакинры и у 32 (73 %) из 44 пациентов в контрольной группе (ОР = 0,22; 95% ДИ: 0,11–0,41; $p < 0,001$). Аналогичные результаты наблюдались и по отдельности при оценке частоты летальных исходов (ОР = 0,3; 95% ДИ: 0,12–0,71; $p = 0,0063$) и потребности в ИВЛ (ОР = 0,22; 95% ДИ: 0,09–0,56; $p = 0,0015$). В группе анакинры у большего числа пациентов наблюдалось повышение уровня печёночных ферментов, в сравнении с пациентами в контрольной группе [19].

G. Cavalli et al. (2020) оценивали общую выживаемость, выживаемость у пациентов, не находящихся на ИВЛ, изменение уровня С-реактивного белка (СРБ), респираторную функцию и клинический статус у пациентов, которые получали дополнительное лечение анакинрой (либо 5 мг/кг 2 раза в день внутривенно – высокая доза, либо 100 мг 2 раза в день подкожно – низкая доза). Полученные результаты сравнивали с ретроспективной когортой пациентов, которые не получали анакинру (группа стандартного лечения) [20].

Через 21 день после начала исследования применение высоких доз анакинры привело к снижению уровня СРБ и улучшению респираторной функции лёгких у 21 (72 %) из 29 пациентов; 5 (17 %) пациентов находились на ИВЛ и 3 (10 %) умерли. В группе стандартного лечения у 8 (50 %) из 16 пациентов наблюдалось улучшение респираторной функции лёгких через 21 день; 1 (6 %) пациент находился на ИВЛ и 7 (44 %) умерли. Через 21 день выживаемость среди пациентов, которые принимали высокие дозы анакинры, составила 90 %, тогда как среди пациентов, находящихся на стандартной терапии, этот показатель составил 56 % ($p = 0,009$). Выживаемость у пациентов, не находящихся на ИВЛ, составила 72 % в группе анакинры по сравнению с 50 % в группе стандартного лечения ($p = 0,15$). Бактериемия возникла у 4 (14 %) из 29 пациентов, получавших высокие дозы анакинры, и у 2 (13 %) из 16 пациентов, получавших стандартное лечение. Прекращение приёма анакинры не сопровождалось рецидивами воспалительного процесса [20].

В открытом исследовании A. Aouba et al. (2020) приняли участие 9 пациентов с умеренной и тяжёлой пневмонией, вызванной COVID-19. Анакинру вводили подкожно в дозе 100 мг каждые 12 ч в течение 3 дней, затем в дозе 100 мг каждые 24 ч в течение 7 дней [21].

Только у одного пациента (женщина, 46 лет) после введения анакинры развилась острая дыхательная недостаточность, что привело к прекращению лечения и переводу в реанимацию. У остальных 8 пациентов на

блюдалась положительная динамика. Уровень СРБ неуклонно снижался у всех пациентов (снижение произошло на 6-й день и не было выраженным) и нормализовался у 5 из 8 пациентов на 11-й день. Компьютерная томография (КТ) грудной клетки подтвердила прекращение развития очагов поражения. Пациенты, получавшие анакинру, были живы во время последнего наблюдения [21].

Имеющиеся данные говорят об эффективности и пользе препарата, однако необходим постоянный лабораторный контроль на предмет изменений уровня печёночных ферментов.

Бамланивимаб

Бамланивимаб является нейтрализующим моноклональным антителом IgG1 против рецептор-связывающего домена спайкового белка SARS-CoV-2. Таким образом, это моноклональное антитело предотвращает вирусное прикрепление и проникновение SARS-CoV-2 в клетки хозяина и в результате – вирусную репликацию [6].

В ноябре 2020 г. FDA предоставило разрешение на экстренное применение бамланивимаба для лечения COVID-19 лёгкой и средней степени тяжести. Препарат показан только для находящихся на амбулаторном лечении взрослых и детей в возрасте от 12 лет и старше, с положительным результатом теста на COVID-19, массой тела не менее 40 кг, имеющих повышенный риск прогрессирования заболевания до тяжёлой формы COVID-19 и/или госпитализации. К другим показателям относятся возраст ≥ 65 лет и наличие хронического заболевания. Особое внимание уделяется незамедлительному введению бамланивимаба в течение 10 дней с момента появления симптомов или после положительного результата теста. Следует отметить, что это лекарство не имеет разрешения на использование у пациентов, находящихся на стационарном лечении, или у пациентов, нуждающихся в кислородной поддержке [22].

Разрешение на экстренное использование этого исследуемого моноклонального антитела основано на результатах промежуточного анализа текущего РКИ фазы 2, в котором участвовали 452 пациента с COVID-19 лёгкой или средней степени тяжести. Лечение проходило амбулаторно. 101 из 452 пациентов получил препарат в дозе 700 мг, 107 – в дозе 2800 мг, 101 – в дозе 7000 мг, 143 пациента получили плацебо. Вирусная нагрузка значительно снизилась при приёме бамланивимаба в дозе 2800 мг по сравнению с пациентами в группе плацебо. Госпитализация, число обращений в отделения неотложной помощи и число летальных исходов в течение 28 дней после лечения были значительно ниже в группе бамланивимаба, чем в группе плацебо [23].

Имеющиеся данные свидетельствуют о целесообразности применения препарата у пациентов, проходящих лечение на дому. Однако необходимо дождаться окончания исследования и его полных результатов.

Бевацизумаб

Бевацизумаб действует против фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и показан для лечения рака. VEGF считается наиболее мощным индуктором проницаемости сосудов. Бевацизумаб связывается с VEGF и подавляет формирование неоваскуляризации, тем самым умень-

шая рост опухоли. Последние данные свидетельствуют о высоком уровне VEGF у пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы. Такие факторы, как гипоксия, тяжёлое воспаление и активация инфицированного эпителия дыхательных путей, вызывают повышение уровня VEGF. Многочисленные исследования подтвердили фундаментальную роль VEGF для потенциальной клинической цели при остром повреждении лёгких и ОРДС. Таким образом, бевацизумаб в качестве терапии против VEGF может предложить новый подход к лечению острого повреждения лёгких и ОРДС, вызванных COVID-19 [6].

В связи с этим эффективность и безопасность бевацизумаба оценивались в исследовании J. Pang et al. (2020). Исследователи набрали 26 пациентов с тяжёлым течением COVID-19 и наблюдали за ними в течение 28 дней. Пациенты однократно получали бевацизумаб в дозе 500 мг в виде внутривенной инфузии в течение 90 минут. У пациентов регистрировали значительное увеличение значений индекса оксигенации ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) на 1-й и 7-й дни после терапии бевацизумабом. Показатель кислородного статуса не ухудшился ни у одного пациента, случаев летального исхода в течение периода наблюдения не было. КТ грудной клетки или рентгеновские снимки показали значительное уменьшение площадей и соотношений поражений в течение 7 дней лечения. Лихорадка у больных исчезла через 3 дня. Наблюдалось увеличение количества периферических лимфоцитов со значительным снижением уровня СРБ. Повышение показателей функции печени было наиболее частым НЯ. Более 50 % пациентов полностью выздоровели и были выписаны из больницы на момент окончания исследования [24].

В отношении бевацизумаба проведено 2 РКИ, результаты которых не были опубликованы [25, 26].

Применение препарата может быть эффективным в отношении респираторного статуса пациента. Однако данный эффект продемонстрирован только в одном исследовании. Необходимо дождаться публикации полных результатов ещё двух РКИ для того, чтобы сделать окончательный вывод.

Сарилумаб

Сарилумаб, являясь гуманизированным моноклональным антителом, ингибирует рецептор интерлейкина 6 (ИЛ-6) [6].

E. Gremese et al. (2020) провели обсервационное исследование с участием 53 пациентов с SARS-CoV-2. Все пациенты получали внутривенную инфузию сарилумаба в дозе 400 мг в 1-й день и последующие 14 дней. Пациенты также получали другие препараты на основании решения врача. Так, 37 (69,8 %) пациентов одновременно получали дарунавир/ритонавир, 13 (24,5 %) – лопинавир/ритонавир, при этом 3 (5,7 %) не получали противовирусного лечения. Более того, 50 (94,3 %) пациентов получали гидроксихлорохин, 45 (74,9 %) – гепарин в профилактической дозе, 29 (54,7 %) – азитромицин. Среди всей когорты 39 (73,6 %) пациентов лечились в палатах, а 14 (26,4 %) получили свою первую дозу сарилумаба в ОИТ или в течение 24 ч после поступления в ОИТ [27].

По истечении 19 дней у 89,7 % пациентов значительно улучшилось общее состояние (у 46,1 % – через 24 часа; у 61,5 % – через 3 дня), 70,6 % пациентов были выписаны из больницы и 85,7 % не нуждались в кислородной поддержке. Среди пациентов, получавших сарилумаб в ОИТ, 64,2 % были переведены в палаты, а 35,8 % были живы на момент последнего наблюдения. Общая смертность составила 5,7 % [27].

Компании Sanofi и Regeneron провели многоцентровое двойное слепое исследование фазы 3 для оценки эффективности внутривенного введения Сарилумаба в трёх дозах. 161 пациент получал препарат в дозе 200 мг, 173 пациента – в дозе 400 мг, 86 пациентов получали плацебо [28].

Введение сарилумаба не улучшало клиническое течение и исходы заболевания на протяжении всего исследования при сравнении с результатами у пациентов в группе плацебо. У 24–29 % пациентов, получавших Сарилумаб, и у 24 % пациентов, получавших плацебо, наблюдались выраженные побочные эффекты. У 11–13 % пациентов в группе сарилумаба и у 12 % в группе плацебо развилась серьёзная инфекция [28].

Результаты исследования, в котором препарат применялся в комбинированной терапии, не могут говорить об эффективности препарата, тогда как в исследовании, в котором он применялся как средство монотерапии, положительного эффекта не выявлено.

Тоцилизумаб

Тоцилизумаб является конкурентным ингибитором передачи сигналов, опосредованной ИЛ-6. ИЛ-6 играет решающую роль в воспалении и иммунных ответах, а его сверхэкспрессия оказывает патологическое влияние на хроническое воспаление и аутоиммунитет [6].

В исследовании P. Luo et al. (2020) с участием 15 пациентов с COVID-19 8 пациентов получали тоцилизумаб в сочетании с преднизолоном, 5 пациентов получали только тоцилизумаб 2 раза в день или чаще. Препарат применяли в диапазоне доз от 80 до 600 мг/сут. [29].

После начала лечения у всех пациентов уровень ИЛ-6 в сыворотке крови снизился при сравнении с исходным уровнем. Уровень СРБ быстро вернулся к норме, но для 4 пациентов, находящихся в критическом состоянии, которые приняли только одну дозу тоцилизумаба, снижение не было статистически значимым. Авторы сделали вывод о том, что тоцилизумаб является эффективным вариантом лечения пациентов с COVID-19 с риском развития цитокинового шторма [29].

Однако было представлено 2 клинических случая ухудшения течения заболевания, несмотря на снижение уровня СРБ после терапии тоцилизумабом. Следует отметить, что тоцилизумаб может ухудшать клиническое течение больных, усиливая иммуносупрессию. Повышенные уровни ИЛ-6 являются компенсаторным механизмом нарушенного, вирусно направленного цитотоксического Т-клеточного ответа. Поэтому снижение уровня ИЛ-6, вызванное тоцилизумабом, может способствовать усилению репликации вируса [30].

В исследовании X. Xu et al. (2020), в котором принял участие 21 пациент с COVID-19, добавление тоцилизума-

ба в дозе 400 мг (до 800 мг) к стандартному лечению оказалось эффективным. В течение нескольких дней у пациентов существенно улучшились симптомы заболевания. Уровень лимфоцитов вернулся к норме у 52,6 % пациентов. Кроме того, уровень ИЛ-6 и СРБ был значительно снижен у 90 % пациентов. Всех пациентов выписали в среднем через 15,1 дня после начала лечения тоцилизумабом [31].

T. Klopfenstein et al. (2020) оценили эффект тоцилизумаба на смертность и/или необходимость в ИВЛ у 30 пациентов с тяжёлой формой COVID-19. В качестве группы сравнения были выбраны 176 пациентов, которые не получали тоцилизумаба. Формат исследования – ретроспективное исследование «случай – контроль». Авторы сделали вывод о том, что лечение тоцилизумабом приводит к значительно более низкому уровню смертности и/или потребности в ИВЛ (27 % и 52 % соответственно; $p = 0,009$) [32].

Олокизумаб

Применение олокизумаба продемонстрировало положительное влияние на клинические и лабораторные показатели в исследовании В.Н. Антонова и соавт. (2020). Прежде всего это влияние на выраженность клинических параметров в виде улучшения общего состояния уже в первые сутки наблюдения, снижения температуры тела до нормальных значений [33].

Данные исследования говорят об эффективности и пользе препаратов. Тем не менее, необходим постоянный мониторинг состояния пациента т. к. в редких случаях препараты могут привести к ухудшению течения заболевания.

ИНГИБИТОРЫ ЯНУС-КИНАЗЫ

Барицитиниб

С использованием алгоритмов искусственного интеллекта было предсказано, что барицитиниб, селективный ингибитор янус-киназы 1 и 2, может быть потенциальным терапевтическим средством для лечения тяжёлого ОРДС, вызванного SARS-CoV-2. Барицитиниб подавляет внутриклеточный сигнальный путь цитокинов, которые, как известно, повышены при тяжёлой форме COVID-19, включая ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, интерферон- γ и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор. Препарат действует против SARS-CoV-2 за счёт нарушения AP₂-ассоциированной протеинкиназы 1 и предотвращения проникновения в клетки SARS-CoV-2, а также увеличивает количество лимфоцитов у пациентов с COVID-19 [34].

A.C. Kalil et al. провели двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности барицитиниба в комбинации с ремдесивиром для лечения COVID-19 у взрослых пациентов, находящихся на стационарном лечении. Первичной конечной точкой эффективности было время выздоровления. Вторичной конечной точкой эффективности был клинический статус на 15-й день. В исследование вошли 1033 пациента, 515 из которых получали ремдеси-

вир в комбинации с барицитинибом, 518 – в комбинации с плацебо. Ремдесивир вводили внутривенно в нагрузочной дозе 200 мг в 1-й день, затем по 100 мг ежедневно до 10-го дня или до выписки из больницы или смерти. Барицитиниб вводили перорально или через назогастральную трубку в дозе 4 мг/сут. или 2 мг/сут., если функция почек была снижена в течение 14 дней. У пациентов, получавших барицитиниб, среднее время выздоровления составляло 7 дней (95% ДИ: 6–8) по сравнению с 8 днями (95% ДИ: 7–9) у пациентов в контрольной группе (соотношение скорости выздоровления – 1,16 (95% ДИ: 1,01–1,32; $p = 0,03$). У пациентов, находившихся на стационарном лечении, вероятность улучшения клинического статуса на 15-й день была выше на 30 % (ОШ = 1,3; 95% ДИ: 1,0–1,6). У пациентов, находящихся на кислородной поддержке и ИВЛ, время выздоровления составляло 10 дней при комбинированном лечении и 18 дней при терапии только ремдесивиром (соотношение скорости выздоровления – 1,51; 95% ДИ: 1,10–2,08). Смертность в течение 28 дней составила 5,1 % в группе комбинированной терапии и 7,8 % – в контрольной группе (ОР = 0,65; 95% ДИ: 0,39–1,09). [34].

Результаты, полученные в данном исследовании, подтверждают данные, полученные в двух открытых исследованиях [35, 36]

Результаты проведённых исследований говорят о том, что барицитиниб является потенциально эффективным средством для лечения COVID-19.

Тофацитиниб

Тофацитиниб является селективным ингибитором янус-киназы 1 и 3, обладающим функциональной селективностью в отношении янус-киназы 2. Препарат блокирует пути внутриклеточной трансдукции после того, как цитокин связывается со своим рецептором. Как следствие клеточный ответ не запускается, и продукция цитокинов косвенно подавляется. Тофацитиниб также модулирует действие интерферонов и ИЛ-6, уменьшая высвобождение цитокинов Т-клетками типа 1 и типа 17, которые участвуют в патогенезе ОРДС. Таким образом, действие тофацитиниба на несколько критических путей воспалительного каскада может снизить прогрессирующее воспалительное повреждение лёгких у пациентов с COVID-19 [37].

P.O. Guimarães et al. провели многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для изучения эффективности и безопасности тофацитиниба у пациентов с пневмонией COVID-19, которые не находились на ИВЛ. Пациентов распределили в соотношении 1:1, которые получали либо тофацитиниб в дозе 10 мг ($n = 144$), либо плацебо ($n = 145$) два раза в день в течение до 14 дней или до выписки из больницы. Первичным результатом было число летальных случаев или развития дыхательной недостаточности в течение 28 дней. 89,3 % пациентов получали глюкокортикоиды во время стационарного лечения. Кумулятивная частота летальных случаев или развития дыхательной недостаточности до 28-го дня составила 18,1 % в группе тофацитиниба и 29,0 % в группе плацебо (ОР = 0,63; 95% ДИ: 0,41–0,97; $p = 0,04$). Смерть от лю-

бой причины до 28-го дня наступила у 2,8 % пациентов в группе тофацитиниба и у 5,5 % пациентов в группе плацебо (ОР = 0,49; 95% ДИ: 0,15–1,63). Пропорциональные шансы иметь худший результат по восьмиуровневой порядковой шкале для тофацитиниба по сравнению с плацебо составляли 0,60 (95% ДИ: 0,36–1,00) на 14-й день и 0,54 (95% ДИ: 0,27–1,06) на 28-й день. Серьёзные НЯ регистрировали у 20 (14,1 %) пациентов в группе тофацитиниба и у 17 (12,0 %) пациентов в группе плацебо [37].

Целью исследования M.E. Hayek et al. было оценить эффект добавления тофацитиниба к дексаметазону в отношении выживаемости у пациентов с пневмонией, связанной с COVID-19. Формат исследования – одноцентровое ретроспективное наблюдательное исследование. Основной конечной точкой эффективности было количество летальных случаев. В исследование включили 269 пациентов, которых разделили на группы. Пациенты в первой группе ($n = 138$) получали тофацитиниб и дексаметазон, пациенты во второй группе ($n = 131$) – только дексаметазон. Во время проведения исследования умерли 44 пациента: 14 (31,8 %) – в первой группе, 30 (68,2 %) – во второй группе. Доли летальных исходов среди первой и второй групп составили 10,1 % и 22,9 % соответственно. Таким образом добавление тофацитиниба к дексаметазону привело к снижению смертности на 70 % (скорректированное ОШ = 0,30; 95% ДИ: 0,12–0,76; $p = 0,01$) [38].

Полученные результаты свидетельствуют о снижении препаратом уровня смертности среди пациентов с COVID-19 как при монотерапии, так и при комбинированном лечении с глюкокортикостероидами.

ИНГИБИТОРЫ ИЛ-17

Нетакимаб

В ретроспективном исследовании «случай – контроль» S.N. Avdeev et al. авторы оценили эффективность нетакимаба у пациентов с тяжёлой формой COVID-19, которые не находились в ОИТ. Пациенты получали стандартную терапию и нетакимаб в дозе 120 мг подкожно ($n = 88$) либо только стандартную терапию ($n = 83$). Согласно полученным данным, на 3-й день терапии такие показатели, как температура тела, соотношение насыщения периферических артерий кислородом к вдыхаемой фракции кислорода и уровень С-реактивного белка, значительно улучшились в группе нетакимаба по сравнению с контрольной группой. Другие клинические исходы, такие как перевод в ОИТ (11,4 % против 9,6 %), потребность в ИВЛ (10,2 % против 9,6 %), 28-дневная смертность (10,2 % против 8,4 % соответственно), не различались между группами [39].

P.E. Павлов и соавт. (2020) исследовали эффективность и безопасность терапии нетакимабом и комбинированным препаратом бетаметазона дипропионат + бетаметазона фосфат у пациентов с COVID-19 в амбулаторных условиях. Авторы провели ретроспективный анализ лечения 12 пациентов с тяжёлым течением COVID-19, которые получали терапию одновременно нетакимабом

(первое введение в дозе 60–120 мг подкожно, при наличии показаний – второе введение в дозе 60 мг) и комбинированным препаратом – бетаметазона дипропионат + бетаметазона фосфат в дозе 2 мл внутримышечно официального раствора. Лечение проводилось на 7-е сутки (95% ДИ: 6–10) от начала заболевания. Повторное введение нетакимаба осуществляли у больных старшей возрастной категории в связи с недостаточным эффектом купирования гипертермии и/или гипоксемии. Проводилось комплексное обследование пациентов до и после терапии, которое включало клинические (оценка выраженности и длительности лихорадки, анализ показателей газообмена), инструментальные (КТ) и лабораторные методы. Согласно полученным данным, комбинированная терапия приводила к компенсации гипертермии и/или насыщению крови кислородом > 93 % через 2,5 суток (95% ДИ: 1–3) после первого введения, к существенному снижению уровня маркеров воспаления, положительной динамике по данным КТ лёгких. Усиление респираторной поддержки (перевод на ИВЛ) или смены антибактериальной терапии, а также госпитализации в стационар не потребовалось ни в одном случае [40].

Таким образом, у пациентов с тяжёлой формой COVID-19 терапия нетакимабом может смягчить воспалительную реакцию и улучшить оксигенацию, но не влияет на потребность в ИВЛ и смертность. Также препарат может применяться совместно с глюкокортикоидами.

Кортикостероиды

Кортикостероиды, включая глюкокортикоиды и минералокортикоиды, зарекомендовали себя как иммунодепрессанты и противовоспалительные препараты для лечения таких состояний, как астма, аллергия, септический шок, рассеянный склероз и заболевания тканей лёгких. Однако их использование ограничено их массивными вероятными побочными эффектами, такими как гипергликемия, гипертония, инфекция, остеопороз, задержка роста, атрофия кожи, глаукома и катаракта [6].

Исследование RECOVER направлено на оценку уровня смертности через 28 дней после начала лечения. В исследовании приняли участие 2104 пациента, получающие дексаметазон перорально или внутривенно в дозе 6 мг/сут. в течение 10 дней плюс стандартное лечение, и 4321 пациент, получающий только стандартное лечение. Согласно предварительному аналитическому отчёту, из 6425 пациентов 22,9 % ($n = 482$) в группе дексаметазона и 25,7 % ($n = 1110$) в группе стандартной терапии умерли в течение 28 дней после рандомизации ($p < 0,001$). В группе дексаметазона регистрировали более низкий уровень смертности среди пациентов, которым требовалась ИВЛ (29,3 % против 41,4 %) и кислородная поддержка (23,3 % против 26,2 % соответственно) [41].

Всемирная организация здравоохранения провела быструю оценку фактических данных для терапии COVID-19, оценив связь между кортикостероидами и смертностью у пациентов в критическом состоянии, инфицированных COVID-19. Метаанализ включает 7 исследований (DEXA-COVID 19, RECOVERY, REMAP-CAP, Code, CAP COVID, COVID STEROID и Steroids-SARI). Из 1703 па-

циентов, участвовавших в анализе, 678 получали кортикостероиды (3 РКИ дексаметазона, 3 РКИ гидрокортизона, 1 РКИ метилпреднизолона), 1025 – стандартную терапию или плацебо. 222 (32 %) пациента в группе кортикостероидов и 425 (40 %) пациентов в группе стандартного лечения или плацебо умерли ($p < 0,001$) в течение 28 дней. Дексаметазон и гидрокортизон одинаково снижали смертность [42].

В исследовании Q. Li et al. (2020) оценивался эффект раннего введения кортикостероидов в низкой дозе в течение короткого срока у 475 госпитализированных пациентов с умеренной пневмонией (поражено 25–50 % лёгких), связанной с COVID-19. Метилпреднизолон в дозе 20 или 40 мг/сут. в течение 3–5 дней назначали внутривенно 50 пациентам, а 5 пациентов получали преднизолон в дозе 20 мг/сут. в течение 3 дней. 420 пациентов не получали кортикостероидную терапию.

По результатам исследования у пациентов в группе кортикостероидов наблюдалось существенное увеличение продолжительности лихорадки, элиминации вируса и пребывания в больнице. У большого количества пациентов в группе кортикостероидов течение заболевания ухудшилось до тяжёлого состояния. Таким образом, кортикостероидная терапия не рекомендуется при умеренной пневмонии (поражено 25–50 % лёгких) [43].

В ретроспективном исследовании M.J. Keller et al. (2020) также оценивался эффект раннего введения кортикостероидов на смертность и потребность в ИВЛ у 1806 стационарных пациентов с COVID-19. 140 из 1806 пациентов получали кортикостероиды в течение первых 48 ч после поступления. Терапия кортикостероидами у пациентов с исходным уровнем СРБ 20 мг/дл и более значительно снижала смертность или потребность в ИВЛ. Напротив, у пациентов с уровнем СРБ менее 10 мг/дл смертность или потребность в ИВЛ увеличились [44].

В исследовании А.А. Чугунова и соавт. (2021) у пациентов, принимавших метилпреднизолон, отмечалось уменьшение сроков купирования клинических проявлений и восстановления сатурации [45].

Таким образом, применение глюкокортикостероидов характеризуется снижением смертности у пациентов в тяжёлом состоянии и потребности в ИВЛ, тогда как их применение у пациентов с лёгкой и умеренной степенью тяжести течения COVID-19 неэффективно и приводит к увеличению тяжести заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия COVID-19 унесла много жизней во всём мире. В настоящее время исследователи изучают потенциальную роль более 60 лекарств для лечения этого заболевания. Хотя в этой статье обобщены текущие данные, относящиеся к нескольким из основных исследуемых препаратов, используемых в клинических исследованиях для лечения COVID-19, по состоянию на 7 марта 2021 г. лицензированных лекарств для лечения этого заболевания нет.

В этом обзоре представлен перечень основных лекарственных средств, которые в настоящее время изучаются в клинических испытаниях на предмет потенциального лечения COVID-19, и освещены потенциальные преимущества и проблемы их использования на практике.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов

ЛИТЕРАТУРА

1. Бородулина Е.А., Ширококов Я.Е., Гладунова Е.П., Кудлай Д.А. Диагностика и фармакотерапия вирус-ассоциированных поражений легких. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020; 29(3): 61-66. doi: 10.32756/0869-5490-2020-3-61-66
2. Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020; 39(6): 1011-1019. doi: 10.1007/s10096-020-03874-z
3. Львов Д.К., Колобухина Л.В., Дерябин П.Г. Коронавирусная инфекция. Тяжелый острый респираторный синдром. *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. 2015; 4(13): 35-42.
4. Principi N, Bosis S, Esposito S. Effects of coronavirus infections in children. *Emerg Infect Dis*. 2010; 16(2): 183-188. doi: 10.3201/eid1602.090469
5. Gagneur A, Vallet S, Talbot PJ, Legrand-Quillien MC, Picard B, Payan C, et al. Outbreaks of human coronavirus in a paediatric and neonatal intensive care unit. *Eur J Pediatr*. 2008; 167(12): 1427-1434. doi: 10.1007/s00431-008-0687-0
6. Tarighi P, Eftekhari S, Chizari M, Sabernavaei M, Jafari D, Mirzabeigi P. A review of potential suggested drugs for coronavirus disease (COVID-19) treatment. *Eur J Pharmacol*. 2021; 895: 173890. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.173890
7. Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B*. 2020; 10(5): 766-788. doi: 10.1016/j.apsb.2020.02.008
8. Huang D, Yu H, Wang T, Yang H, Yao R, Liang Z. Efficacy and safety of Umifenovir for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021; 93(1): 481-490. doi: 10.1002/jmv.26256
9. Nojomi M, Yassin Z, Keyvani H, Makiani MJ, Roham M, Laali A, et al. Effect of Arbidol (Umifenovir) on COVID-19: A randomized controlled trial. *BMC Infect Dis*. 2020; 20(1): 954. doi: 10.1186/s12879-020-05698-w
10. Shrestha DB, Budhathoki P, Khadka S, Shah PB, Pokharel N, Rashmi P. Favipiravir versus other antiviral or standard of care for COVID-19 treatment: A rapid systematic review and meta-analysis. *Virology*. 2020; 17(1): 141. doi: 10.1186/s12985-020-01412-z
11. Siordia JA Jr, Bernaba M, Yoshino K, Ulhaque A, Kumar S, Bernaba M, et al. Systematic and statistical review of coronavirus disease 19 treatment trials. *SN Compr Clin Med*. 2020 Jul 15: 1-12. doi: 10.1007/s42399-020-00399-6
12. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental treatment with Favipiravir for COVID-19: An open-label control study. *Engineering (Beijing)*. 2020; 6(10): 1192-1198. doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007
13. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 – Final report. *N Engl J Med*. 2020; 383(19): 1813-1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764
14. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of Remdesivir for patients with severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020; 382(24): 2327-2336. doi: 10.1056/NEJMoa2007016
15. Young B, Tan TT, Leo YS. The place for Remdesivir in COVID-19 treatment. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21(1): 20-21. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30911-7
16. Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. Use of Ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: The Ivermectin in COVID nineteen study. *Chest*. 2021; 159(1): 85. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.009
17. Hashim A, Mohammed FM, Anwar MR, Dhurgham FF, Khlood KK, Ahmed SA. Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.10.26.20219345
18. *ClinicalTrials.gov*. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ivermectin&recrs=abcdefghl&cond=covid19> [Date of access: 20.07.2021].
19. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: A cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2(7): e393-e400. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30164-8
20. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: A retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2(6): e325-e331. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30127-2
21. Aouba A, Baldolli A, Geffray L, Verdon R, Bergot E, Martin-Silva N, et al. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: Case series. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79(10): 1381-1382. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217706
22. *Fact sheet for Healthcare Providers: Emergency Use Authorization (EUA) of Bamlanivimab*. 2020
23. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021; 384(3): 229-237. doi: 10.1056/NEJMoa2029849
24. Pang J, Xu F, Aondio G, Li Y, Fumagalli A, Lu M, et al. Efficacy and tolerability of Bevacizumab in patients with severe COVID-19. *Nat Commun*. 2021; 12(1): 814. doi: 10.1038/s41467-021-21085-8.
25. Bevacizumab in severe or critically severe patients with COVID-19 pneumonia – RCT (BEST-RCT). *ClinicalTrials.gov*. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04305106> [Date of access: 07.03.2021].
26. Bevacizumab in severe or critical patients with COVID-19 pneumonia (BEST-CP). *ClinicalTrials.gov*. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04275414> [Date of access: 07.03.2021].
27. Gremese E, Cingolani A, Bosello SL, Alivernini S, Toluoso B, Perniola S, et al. Sarilumab use in severe SARS-CoV-2 pneumonia. *EclinicalMedicine*. 2020; 27: 100553. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100553
28. Lescure FX, Honda H, Fowler RA, Lazar JS, Shi G, Wung P, et al.; Sarilumab COVID-19 Global Study Group. Sarilumab in pa-

tients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021; S2213-2600(21)00099-0. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00099-0

29. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol*. 2020; 92(7): 814-818. doi: 10.1002/jmv.25801

30. Radbel J, Narayanan N, Bhatt PJ. Use of tocilizumab for COVID-19-induced cytokine release syndrome: A cautionary case report. *Chest*. 2020; 158(1): e15-e19. doi: 10.1016/j.chest.2020.04.024

31. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020; 117(20): 10970-10975. doi: 10.1073/pnas.2005615117

32. Klopfenstein T, Zayet S, Lohse A, Selles P, Zahra H, Kadiane-Oussou NJ, et al. Impact of tocilizumab on mortality and/or invasive mechanical ventilation requirement in a cohort of 206 COVID-19 patients. *Int J Infect Dis*. 2020; 99: 491-495. doi: 10.1016/j.ijid.2020.08.024

33. Антонов В.Н., Игнатов Г.Л., Прибыткова О.В., Слепцова С.С., Стребкова Е.А., Худякова Е.А., и др. Опыт применения олоклизумаба у больных COVID 19. *Терапевтический архив*. 2020; 92(12): 148-154. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200522

34. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for hospitalized adults with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020; 384(9): 795-807. doi: 10.1056/NEJMoa2031994

35. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect*. 2020; 81(2): 318-356. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.017

36. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Matarrese D, Natale MED, Lotti P, et al. Beneficial impact of Baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia; multicentre study. *J Infect*. 2020; 81(4): 647-679. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.052

37. Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, Maia LN, Saraiva JF, Antunes MO, et al. Tofacitinib in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *N Engl J Med*. 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2101643

38. Hayek ME, Mansour M, Ndetan H, Burkes Q, Corkern R, Dullia A, et al. Anti-inflammatory treatment of COVID-19 pneumonia with tofacitinib alone or in combination with dexamethasone is safe and possibly superior to dexamethasone as a single agent in a predominantly African American cohort. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2021; 5(3): 605-613. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2021.03.007

39. Avdeev SN, Trushenko NV, Tsareva NA, Yaroshetskiy AI, Merzhoeva ZM, Nuralieva GS, et al. Anti-IL-17 monoclonal antibodies in hospitalized patients with severe COVID-19: A pilot study. *Cytokine*. 2021; 146: 155627. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155627

40. Павлов П.Е., Царенко С.В., Секинаева А.В., Рыбин П.Н., Нагибина М.В., Сошникова Е.В., и др. Опыт применения глюкокортикоидов и наталиума при лечении больных с COVID-19 в амбулаторных условиях. *Клиническая медицина*. 2020; 98(6): 449-455. doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-6-449-455

41. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021; 384(8): 693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436

42. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration

of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: A meta-analysis. *JAMA*. 2020; 324(13): 1330-1341. doi: 10.1001/jama.2020.17023

43. Li Q, Li W, Jin Y, Xu W, Huang C, Li L, et al. Efficacy evaluation of early, low-dose, short-term corticosteroids in adults hospitalized with non-severe COVID-19 pneumonia: A retrospective cohort study. *Infect Dis Ther*. 2020; 9(4): 823-836. doi: 10.1007/s40121-020-00332-3

44. Keller MJ, Kitsis EA, Arora S, Chen JT, Agarwal S, Ross MJ, et al. Effect of systemic glucocorticoids on mortality or mechanical ventilation in patients with COVID-19. *J Hosp Med*. 2020; 15(8): 489-493. doi: 10.12788/jhm.3497

45. Чугунов А.А., Салухов В.В., Данцева О.В., Харитонов М.А., Рудаков Ю.В., Болехан А.В., и др. Некоторые аспекты применения глюкокортикоидных препаратов в комплексном лечении новой коронавирусной инфекции. *Медицинский альянс*. 2021; 9(1): 43-51. doi: 10.36422/23076348-2021-9-1-43-51

REFERENCES

1. Borodulina EA, Shirobokov YaE, Gladunova EP, Kudlay DA. Virus-associated lung disease *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2020; 29(3): 61-66. (In Russ.). doi: 10.32756/0869-5490-2020-3-61-66

2. Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020; 39(6): 1011-1019. doi: 10.1007/s10096-020-03874-z

3. Lvov DK, Kolobukhina LV, Deryabin PG. Coronavirus infection. Severe acute respiratory syndrom. *Infectious Diseases. News, Opinions, Training*. 2015; 4(13): 35-42. (In Russ.)

4. Principi N, Bosis S, Esposito S. Effects of coronavirus infections in children. *Emerg Infect Dis*. 2010; 16(2): 183-188. doi: 10.3201/eid1602.090469

5. Gagneur A, Vallet S, Talbot PJ, Legrand-Quillien MC, Picard B, Payan C, et al. Outbreaks of human coronavirus in a paediatric and neonatal intensive care unit. *Eur J Pediatr*. 2008; 167(12): 1427-1434. doi: 10.1007/s00431-008-0687-0

6. Tarighi P, Eftekhari S, Chizari M, Sabernavaei M, Jafari D, Mirzabeigi P. A review of potential suggested drugs for coronavirus disease (COVID-19) treatment. *Eur J Pharmacol*. 2021; 895: 173890. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.173890

7. Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B*. 2020; 10(5): 766-788. doi: 10.1016/j.apsb.2020.02.008

8. Huang D, Yu H, Wang T, Yang H, Yao R, Liang Z. Efficacy and safety of Umifenovir for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021; 93(1): 481-490. doi: 10.1002/jmv.26256

9. Nojomi M, Yassin Z, Keyvani H, Makiani MJ, Roham M, Laali A, et al. Effect of Arbidol (Umifenovir) on COVID-19: A randomized controlled trial. *BMC Infect Dis*. 2020; 20(1): 954. doi: 10.1186/s12879-020-05698-w

10. Shrestha DB, Budhathoki P, Khadka S, Shah PB, Pokharel N, Rashmi P. Favipiravir versus other antiviral or standard of care for COVID-19 treatment: A rapid systematic review and meta-analysis. *Virol J*. 2020; 17(1): 141. doi: 10.1186/s12985-020-01412-z

11. Siordia JA Jr, Bernaba M, Yoshino K, Ulhaque A, Kumar S, Bernaba M, et al. Systematic and statistical review of coronavirus disease 19 treatment trials. *SN Compr Clin Med*. 2020 Jul 15: 1-12. doi: 10.1007/s42399-020-00399-6
12. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental treatment with Favipiravir for COVID-19: An open-label control study. *Engineering (Beijing)*. 2020; 6(10): 1192-1198. doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007
13. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 – Final report. *N Engl J Med*. 2020; 383(19): 1813-1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764
14. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of Remdesivir for patients with severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020; 382(24): 2327-2336. doi: 10.1056/NEJMoa2007016
15. Young B, Tan TT, Leo YS. The place for Remdesivir in COVID-19 treatment. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21(1): 20-21. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30911-7
16. Rajter JC, Sherman MS, Fattah N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. Use of Ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: The Ivermectin in COVID nineteen study. *Chest*. 2021; 159(1): 85. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.009
17. Hashim A, Mohammed FM, Anwar MR, Dhurgham FF, Khulood KK, Ahmed SA. Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.10.26.20219345
18. *ClinicalTrials.gov*. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ivermectin&recrs=abcdefghijkl&cond=covid19> [Date of access: 20.07.2021].
19. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: A cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2(7): e393-e400. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30164-8
20. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: A retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2(6): e325-e331. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30127-2
21. Aouba A, Baldolli A, Geffray L, Verdon R, Bergot E, Martin-Silva N, et al. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: Case series. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79(10): 1381-1382. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217706
22. *Fact sheet for Healthcare Providers: Emergency Use Authorization (EUA) of Bamlanivimab*. 2020
23. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021; 384(3): 229-237. doi: 10.1056/NEJMoa2029849
24. Pang J, Xu F, Aondio G, Li Y, Fumagalli A, Lu M, et al. Efficacy and tolerability of Bevacizumab in patients with severe COVID-19. *Nat Commun*. 2021; 12(1): 814. doi: 10.1038/s41467-021-21085-8.
25. Bevacizumab in severe or critically severe patients with COVID-19 pneumonia – RCT (BEST-RCT). *ClinicalTrials.gov*. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04305106> [Date of access: 07.03.2021].
26. Bevacizumab in severe or critical patients with COVID-19 pneumonia (BEST-CP). *ClinicalTrials.gov*. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04275414> [Date of access: 07.03.2021].
27. Gremese E, Cingolani A, Bosello SL, Alivernini S, Toluoso B, Perniola S, et al. Sarilumab use in severe SARS-CoV-2 pneumonia. *EClinicalMedicine*. 2020; 27: 100553. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100553
28. Lescure FX, Honda H, Fowler RA, Lazar JS, Shi G, Wung P, et al.; Sarilumab COVID-19 Global Study Group. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021; S2213-2600(21)00099-0. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00099-0
29. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol*. 2020; 92(7): 814-818. doi: 10.1002/jmv.25801
30. Radbel J, Narayanan N, Bhatt PJ. Use of tocilizumab for COVID-19-induced cytokine release syndrome: A cautionary case report. *Chest*. 2020; 158(1): e15-e19. doi: 10.1016/j.chest.2020.04.024
31. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020; 117(20): 10970-10975. doi: 10.1073/pnas.2005615117
32. Klopfenstein T, Zayet S, Lohse A, Selles P, Zahra H, Kadiane-Oussou NJ, et al. Impact of tocilizumab on mortality and/or invasive mechanical ventilation requirement in a cohort of 206 COVID-19 patients. *Int J Infect Dis*. 2020; 99: 491-495. doi: 10.1016/j.ijid.2020.08.024
33. Antonov VN, Ignatova GL, Pribytkova OV, Sleptsova SS, Strebkova EA, Khudyakova EA, et al. Experience of olokizumab use in COVID-19 patients. *Therapeutic Archive*. 2020; 92(12): 148-154. (In Russ.). doi: 10.26442/00403660.2020.12.200522
34. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for hospitalized adults with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020; 384(9): 795-807. doi: 10.1056/NEJMoa2031994
35. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect*. 2020; 81(2): 318-356. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.017
36. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Matarrese D, Natale MED, Lotti P, et al. Beneficial impact of Baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia; multicentre study. *J Infect*. 2020; 81(4): 647-679. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.052
37. Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, Maia LN, Saraiva JF, Antunes MO, et al. Tofacitinib in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *N Engl J Med*. 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2101643
38. Hayek ME, Mansour M, Ndetan H, Burkes Q, Corkern R, Dulli A, et al. Anti-inflammatory treatment of COVID-19 pneumonia with tofacitinib alone or in combination with dexamethasone is safe and possibly superior to dexamethasone as a single agent in a predominantly African American cohort. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2021; 5(3): 605-613. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2021.03.007
39. Avdeev SN, Trushenko NV, Tsareva NA, Yaroshetskiy AI, Merzhoeva ZM, Nuralieva GS, et al. Anti-IL-17 monoclonal antibodies in hospitalized patients with severe COVID-19: A pilot study. *Cytokine*. 2021; 146: 155627. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155627

40. Pavlov RE, Tsarenko SV, Sekinaeva AV, Rybin PN, Nagibina MV, Soshnikova EV, et al. Experience with the use of glucocorticoids and netakimab in the treatment of patients with COVID-19 in outpatient settings. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2020; 98(6): 449-455. (In Russ.). doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-6-449-455

41. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021; 384(8): 693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436

42. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: A meta-analysis. *JAMA*. 2020; 324(13): 1330-1341. doi: 10.1001/jama.2020.17023

43. Li Q, Li W, Jin Y, Xu W, Huang C, Li L, et al. Efficacy evaluation of early, low-dose, short-term corticosteroids in adults hospitalized with non-severe COVID-19 pneumonia: A retrospective cohort study. *Infect Dis Ther*. 2020; 9(4): 823-836. doi: 10.1007/s40121-020-00332-3

44. Keller MJ, Kitsis EA, Arora S, Chen JT, Agarwal S, Ross MJ, et al. Effect of systemic glucocorticoids on mortality or mechanical ventilation in patients with COVID-19. *J Hosp Med*. 2020; 15(8): 489-493. doi: 10.12788/jhm.3497

45. Chugunov AA, Salikhov VV, Dantseva OV, Kharitonov MA, Rudakov YuV, Bolekhan AV, et al. Some aspects of application glucocorticoid drugs in the complex treatment of new coronavirus infection. *Medical Alliance*. 2021; 9(1): 43-51. (In Russ.). doi: 10.36422/23076348-2021-9-1-43-51

Сведения об авторах

Широбок Ярослав Евгеньевич – аспирант кафедры управления и экономики фармации, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: yshirobokov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7313-3432>

Гладунова Елена Павловна – доктор фармацевтических наук, доцент, профессор кафедры управления и экономики фармации, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: epg87@mail.ru

Бородулина Елена Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: borodulinbe@yandex.ru

Суханова Анна Евгеньевна – клинический ординатор кафедры фтизиатрии и пульмонологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: an.sukhanova2014@yandex.ru

Information about the authors

Yaroslav E. Shirobokov – Postgraduate at the Department of Pharmacy Management and Economics, Samara State Medical University, e-mail: yshirobokov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7313-3432>

Elena P. Gladunova – Dr. Sc. (Pharm.), Docent, Professor at the Department of Pharmacy Management and Economics, Samara State Medical University, e-mail: epg87@mail.ru

Elena A. Borodulina – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Samara State Medical University, e-mail: borodulinbe@yandex.ru

Anna E. Sukhanova – Resident at the Department of Phthisiology and Pulmonology, Samara State Medical University, e-mail: an.sukhanova2014@yandex.ru