

ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19)

Я.Е. Ширококов, Е.П. Гладунова, Е.А. Бородулина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
 «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
 Российской Федерации, Самара, Россия

Как цитировать: Ширококов Я.Е., Гладунова Е.П., Бородулина Е.А. Обзор клинических исследований лекарственных препаратов для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) // Аспирантский вестник Поволжья. 2021. № 5–6. С. 177–190. DOI: <https://doi.org/10.55531/2072-2354.2021.21.3.177-190>

Поступила: 17.08.2021

Одобрена: 30.08.2021

Принята: 06.09.2021

▪ **Обоснование.** Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная вирусом SARS-CoV-2, быстро переросла во всемирную пандемию, несущую значительное бремя для здравоохранения. На данный момент каких-либо утвержденных лекарственных препаратов или превентивных терапевтических стратегий для борьбы с инфекцией не существует. Тем не менее в мире проводятся сотни клинических исследований, направленных на открытие эффективных методов лечения от COVID-19.

Цель исследования — контент-анализ проводимых клинических исследований, опубликованных по лечению пациентов с COVID-19, а также результатов обобщения клинического опыта лечения с целью получения представления о потенциально эффективных лекарственных препаратах.

Материалы и методы. Результаты клинических исследований, опубликованных в PubMed, Medline, eLIBRARY, Кокрановской библиотеке.

Результаты. В результате проведенного обзора обобщены результаты клинических исследований потенциальных терапевтических препаратов, используемых в терапии COVID-19.

Выводы. По состоянию на 15 августа 2021 г. зарегистрированных лекарств для лечения этой инфекции нет.

▪ **Ключевые слова:** COVID-19; SARS-CoV-2; систематический обзор; рандомизированное контролируемое исследование.

OVERVIEW OF CLINICAL TRIALS OF DRUGS FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)

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

Samara State Medical University, Samara, Russia

To cite this article: Shirobokov YaE, Gladunova EP, Borodulina EA. Overview of clinical trials of drugs for the treatment of new coronavirus infection (COVID-19). *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2021;(5-6):177–190. DOI: <https://doi.org/10.55531/2072-2354.2021.21.3.177-190>

Received: 17.08.2021

Revised: 30.08.2021

Accepted: 06.09.2021

▪ **BACKGROUND:** 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. However, there are hundreds of clinical studies around the world to discover effective treatments for COVID-19.

AIM: The purpose of the research is to conduct a content analysis of the published clinical trials devoted to the treatment of COVID-19, as well as to the synthesis of clinical experience in order to gain insight into potentially effective drugs.

MATERIALS AND METHODS: Clinical results published in PubMed, Medline, eLIBRARY, Cochrane Library.

RESULTS: The review summarized the results of clinical studies of potential therapeutic drugs used in COVID-19 therapy.

CONCLUSIONS: By the 15 of August 2021 no medications had been registered to treat the infection.

▪ **Keywords:** COVID-19; SARS-CoV-2; systematic review; randomized controlled trial.

Обоснование

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 200 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 [17, 20].

Инфекция распространяется воздушно-капельным, фекально-оральным и контактными путями. Источником инфекции становятся люди с клинически выраженной или стертой формой заболевания [2, 16, 36].

По состоянию на 25 июля 2020 г. во всем мире было зарегистрировано 15 961 099 случаев заболевания и 643 118 случаев летального исхода. До настоящего времени не существует специальных лекарственных препаратов (ЛП) для лечения данной инфекции. В связи с этим единственный способ борьбы с инфекцией — использование существующих ЛП, у которых хорошо известны механизмы действия, потенциальная эффективность, цитотоксичность и дозировки. Однако, будучи препаратами другой направленности, эффект используемых ЛП не ориентирован полностью на вирус [41, 47].

Цель данного исследования — контент-анализ проводимых клинических исследований, опубликованных по лечению COVID-19, а также результатов обобщения клинического опыта лечения с целью получения представления о потенциально эффективных ЛП.

Материалы и методы

Результаты клинических исследований, опубликованных в PubMed, Medline, eLibrary, Кокрановской библиотеке.

Результаты и их обсуждение

Итогом проведенного обзора стало обобщение результатов клинических исследований потенциальных терапевтических препаратов, используемых в терапии COVID-19.

Противовирусные препараты

Дарунавир/кобицистат

Дарунавир — непептидный ингибитор ВИЧ-1-протеазы с бимодальным механизмом действия, включая подавление димеризации

ВИЧ-протеазы и ферментативной активности протеазы. Протеаза SARS-CoV-2 является одной из мишеней, потому что ее ингибирование может блокировать вирус [41].

Е. J. Kim и соавт. [27] провели ретроспективный обзор амбулаторных карт и историй болезней пациентов с тяжелым острым респираторным синдромом, проходивших лечение в реанимационном отделении в связи с COVID-19. Исследователи сравнивали результаты лечения пациентов, которые в качестве терапии получали дарунавир/кобицистат (группа исследования, $n = 14$) в дозе 800–150 мг или другие противовирусные препараты (контрольная группа, $n = 96$). Согласно полученным данным заболевание у пациентов в группе исследования протекало в более легкой форме, а уровень смертности был статистически значимо ниже, чем в контрольной группе [отношение шансов (ОШ) 0,20; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,04–0,89, $p = 0,035$]. После псевдорандомизации для устранения конфаундинг-эффекта различных факторов, искажающих результаты при сравнении наблюдаемых групп, результат не изменился. В группе исследования была зафиксирована более низкая смертность, чем в контрольной группе (ОШ 0,07; 95 % ДИ 0,01–0,52, $p = 0,009$). Авторы сделали вывод, что применение дарунавир/кобицистата привело к улучшению выживаемости у пациентов в критическом состоянии с инфекцией SARS-CoV-2.

J. Chen и соавт. [11] провели одноцентровое рандомизированное открытое исследование для оценки эффективности и безопасности дарунавир и кобицистата в лечении пневмонии COVID-19 легкой степени тяжести (выраженность патологических изменений менее 25 %). В исследовании приняло участие 30 пациентов, у которых был подтвержден SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Пациентов рандомизировали на две группы: в исследуемой группе ($n = 15$) пациенты получали дарунавир/кобицистат в дополнение к ингаляции интерферона альфа-2b в течение 5 дней, а в контрольной группе ($n = 15$) — только интерферон альфа-2b. Первичной точкой эффективности был отрицательный результат ПЦР на 7-й день после рандомизации. Доля отрицательных результатов ПЦР на 7-е сутки составила 46,7 % (7/15) и 60,0 % (9/15) в исследуемой и контрольной группах ($p = 0,72$) соответственно. Через 14 дней после рандомизации у одного участника в исследуемой группе состояние ухудшилось до критического уровня, и он прекратил прием препарата, в то время как все пациенты контрольной группы были стабильны ($p = 1,0$). Частота нежелательных

явлений в обеих группах была сопоставима. Таким образом, дополнительный прием дарунавира и кобицистата существенно не увеличил долю ПЦР-отрицательных результатов, хотя лечение пациенты переносили хорошо [11].

Таким образом, ЛП отличается хорошей переносимостью, повышением выживаемости, но не имеет доказанного воздействия на подавление вируса SARS-CoV-2.

Лопинавир/ритонавир

Лопинавир — ингибитор протеазы против ВИЧ-1, который обычно вводят в сочетании с ритонавиром. Ритонавир — ингибитор цитохрома P450 3A, увеличивает период полувыведения лопинавира из плазмы. Ингибируя активность фермента, лекарства предотвращают протеолиз предшественников полипротеина Gag, который вызывает формирование незрелых, неинфекционных вирусных частиц [41].

Возможности использования лопинавира/ритонавира (ЛПВ/РТВ) посвящены клинические исследования S. Alhumaid и соавт. [4], 8 из которых были включены в метаанализ. Однако в большинстве из них не сообщалось о положительных результатах лечения при применении этих ЛП. Что касается времени полного клинического излечения (отсутствие вируса), в трех исследованиях авторы указывали на меньшее время в днях для его достижения у пациентов в группе ЛПВ/РТВ по сравнению с пациентами, которые не получали противовирусного лечения (–0,81 день; 95 % ДИ –4,44–2,81; $p = 0,007$). При этом общий эффект не был статистически значимым ($p = 0,66$). При сравнении результатов лечения пациентов, получавших умифеновир, положительный эффект наблюдался, но также не был статистически значимым ($p = 0,09$). Относительно времени до нормализации температуры тела и облегчения кашля, авторы заметили, что ЛПВ/РТВ не обладал какими-либо преимуществами по сравнению с умифеновиром. Результаты таких крупных клинических исследований, как RECOVERY [38] и SOLIDARITY [34], показали, что применение ЛПВ/РТВ не снижает смертность, потребность в инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) или продолжительность госпитализации. В процессе применения ЛПВ/РТВ чаще сообщалось о побочных эффектах ($n = 84$) по сравнению с другими противовирусными ЛП и отсутствием противовирусного лечения. Обзор проведенных клинических исследований не выявил каких-либо значительных преимуществ использования ЛПВ/РТВ для лечения

COVID-19 по сравнению со стандартным лечением [4].

Обзор F. Verdugo-Paiva и соавт. [43] состоял из 12 исследований, включая два рандомизированных контролируемых исследования (РКИ), где оценивали добавление ЛПВ/РТВ к стандартному лечению COVID-19. Эти исследования показывают, что ЛПВ/РТВ могут снижать смертность (относительный риск — 0,77; 95 % ДИ 0,45–1,3), но ожидаемая величина абсолютного снижения смертности варьируется в разных группах риска. Применение ЛПВ/РТВ также способствовало снижению риска в необходимости ИВЛ, развития дыхательной недостаточности или ОРДС. Применение ЛПВ/РТВ не привело к какой-либо разнице в продолжительности госпитализации, но последовало увеличение числа общих побочных эффектов [43].

Результаты РКИ свидетельствуют об отсутствии положительных эффектов использования ЛПВ/РТВ и их плохой переносимости пациентами.

Осельтамивир

Осельтамивир — противовирусный препарат, подавляющий нейраминидазу. ЛП блокирует активность различных типов вирусов гриппа А и В. Фермент нейраминидазы, экспрессируемый на поверхности вируса, играет важную роль в проникновении вируса в клетки-хозяева, высвобождении вируса из инфицированных клеток и дальнейшем распространении в организме. Осельтамивир как ингибитор нейраминидазы предотвращает высвобождение вирионов, удерживает их прикрепленными к мембране ранее инфицированных клеток и впоследствии препятствует их распространению в организме [41].

Исследования клинических случаев применения осельтамивира в дозе 75 мг два раза в день показали, что он неэффективен против COVID-19, возможно, потому что вирус SARS-CoV-2 не содержит нейраминидазы [41].

Ретроспективное одноцентровое исследование D. Wang и соавт. [45] включало 138 госпитализированных пациентов с подтвержденным диагнозом внебольничной пневмонии, вызванной COVID-19. Все пациенты в этом клиническом исследовании получали антибактериальные ЛП, 90 % пациентов — противовирусную терапию и 45 % — метилпреднизолон. Доза осельтамивира и метилпреднизолона варьировала в зависимости от тяжести заболевания. Результаты, свидетельствующих об эффективности данной комбинации, получено не было [45].

Тем не менее S. Chiba [13] показал эффективность осельтамивира при его раннем

применении. В клиническом исследовании приняли участие 16 медицинских работников с подозрением на COVID-19 и члены их семей. У участников не было гипоксии, но была лихорадка. Критериями включения в исследование были температура $\geq 37,5$ °C, один или несколько респираторных симптомов (кашель, мокрота или боль в горле) и отрицательный результат ПЦР на грипп. Если пациенты получали лечение в течение 24 ч после начала лихорадки ($\geq 37,0$ °C), то это считалось ранним лечением ($n = 10$), через 24 ч после начала лихорадки — поздним лечением ($n = 6$). Пациенты также получали антибактериальные ЛП. Продолжительность лихорадки была статистически значимо короче у пациентов в группе раннего лечения, чем у пациентов в группе позднего лечения (31 ± 21 ч по сравнению с 94 ± 38 ч; $p < 0,001$). Время от пика до спада заболевания было также статистически значимо короче при раннем начале лечения, чем при позднем (24 ± 24 против 70 ± 50 ч; $p < 0,05$). Время от начала заболевания до пика заболевания также было короче при раннем начале лечения ($7-8$ ч против $24-16$ ч; $p < 0,05$). Сравнение максимальной температуры не показало статистически значимой разницы между группами ($38,1 \pm 0,6$ °C против $38,0 \pm 0,9$ °C; $p = 0,80$). Результаты исследования говорят о том, что раннее применение осельтамивира в сочетании с антибактериальной терапией может снизить продолжительность лихорадки у больных без гипоксии [13].

Таким образом, применение осельтамивира на раннем этапе может снизить продолжительность лихорадки и пика заболевания, однако его применение в разгар заболевания является неэффективным.

Умифеновир

Умифеновир — противовирусный ЛП 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 [41].

D. Huang и соавт. [23] провели анализ результатов клинического исследования по использованию умифеновира с целью оценки его эффективности и безопасности. Всего были проанализированы результаты 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 арбидол, и пациентами в контрольной группе статистически значимой разницы не было обнаружено (стандартное отклонение (СО) 0,09; 95 % ДИ $-1,48-1,65$). Применение умифеновира не привело к увеличению доли отрицательных результатов ПЦР на 7-й день лечения (отношение риска (ОР) 1,09; 95 % ДИ 0,91–1,31), однако увеличило долю отрицательных результатов ПЦР на 14-й день лечения (ОР 1,27; 95 % ДИ 1,04–1,55). Между группами также не было статистически значимых различий по вторичным конечным точкам (снижение температуры тела, облегчение кашля и продолжительность госпитализации) (СО 1,34; 95 % ДИ $-2,08-4,76$) [23].

Эффективность умифеновира была показана в исследовании M. Nojomi и соавт. [33]. Это было открытое РКИ, в котором приняли участие 100 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19. Пациентов рандомизировали на две группы: в первой группе ($n = 50$) пациенты получали гидроксихлорохин с последующим переходом на Калетру (ЛПВ/РТВ); во второй группе ($n = 50$) — гидроксихлорохин с последующим переходом на умифеновир. Около 6,7 % пациентов в первой группе нуждались в госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОИТ) по сравнению с 18,6 % пациентов во второй группе. Продолжительность госпитализации у пациентов, получающих умифеновир, была статистически значимо меньше, чем у пациентов, получающих Калетру (7,2 против 9,6 дней; $p = 0,02$). Тяжесть заболевания, основанная на результатах компьютерной томографии (КТ) и рентгенографии грудной клетки, значительно различалась через 30 дней госпитализации, несмотря на почти одинаковую степень тяжести в день госпитализации. Умеренная пневмония (поражено 25–50 % легких) после проведения КТ была у 81 % пациентов, получающих умифеновир, и у 53,2 % — 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 приема в двух группах (94 против 92 % для умифеновира и Калетры соответственно; $p = 0,02$). Авторы

пришли к выводу, что применение Арбидола приводило к улучшению клинических и лабораторных показателей [33].

Применение умифеновира может быть эффективно при его комбинировании с другими ЛП. Однако в большинстве РКИ умифеновир 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 [41].

Согласно анализу D.B. Shrestha и соавт. [39], применение фавипиравира у пациентов с SARS-CoV-2 приводит к улучшению клинических симптомов. Группа, где фавипиравир добавляли к стандартному лечению, рассматривалась как группа исследования, а стандартное лечение с другими противовирусными ЛП и поддерживающей терапией — как контрольная группа. Согласно полученным данным, на 14-й день лечения у пациентов, получающих фавипиравир, наблюдалось статистически значимое улучшение симптомов заболевания по сравнению с пациентами из контрольной группы (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 (день 14-й; ОР = 1,06; 95 % ДИ 0,84–1,33), необходимости в ИВЛ или кислородной поддержке (ОШ = 0,76; 95 % ДИ 0,42–1,39) и нежелательных явлений (ОШ = 0,6; 95 % ДИ 0,13–3,57).

Согласно анализу J.A. Siordia и соавт. [40], при применении фавипиравира наблюдается более быстрая элиминация вируса, чем при применении ЛПП/РТП и умифеновира.

В открытом контролируемом исследовании Q. Cai и соавт. [9] у пациентов, которые получали фавипиравир в дозе 1600 мг 2 раза в день в первый день и 600 мг 2 раза в день в дни 2–14-й ($n = 35$), время элиминации вируса было статистически значимо короче, чем

у пациентов, получающих ЛПП/РТП в дозе 400/100 мг в течение 14 дней ($n = 45$). Данный показатель составил 4 и 11 дней соответственно ($p < 0,001$) [9].

Полученные результаты демонстрируют, что использование фавипиравира приводит к более быстрой элиминации вируса по сравнению с другими ЛП, применяемыми для лечения COVID-19.

Ремдесивир

Ремдесивир представляет собой низкомолекулярное пролекарство монофосфорамидата и является аналогом аденозина, блокирующим РНК-зависимую РНК-полимеразу через свой нуклеозидный компонент. ЛП работает после проникновения вируса в клетку-хозяина [41].

J.H. Veigel и соавт. [6] 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 получал внутривенно ремдесивир (нагрузочная доза 200 мг в 1-й день, затем 100 мг ежедневно в течение 9 дней), а 521 человек 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 критерию Каплана – Мейера, смертность на 15-й день лечения составила 6,7 % среди пациентов, получавших ремдесивир, и 11,9 % среди пациентов, получавших плацебо, 11,4 % для ремдесивира и 15,2 % для плацебо на 29-й день (ОШ = 0,73; 95 % ДИ 0,52–1,03). Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 131 из 532 пациентов, получавших ремдесивир (24,6 %), и у 163 из 516 пациентов, получавших плацебо (31,6 %).

J. Grein и соавт. [18] провели анализ амбулаторных карт и историй болезней пациентов с диагнозом COVID-19, которые получали ремдесивир. Из 53 пациентов 22 находились в США, 22 — в Европе или Канаде и 9 — в Японии. В начале лечения 30 пациентов (57 %) находились на ИВЛ и 4 (8 %) — на экстракорпоральной мембранной оксигенации. В течение 18 дней у 36 пациентов (68 %) отмечалось улучшение в отношении показателей кислородного статуса, в том числе 17 из 30 пациентов (57 %), находившихся

на ИВЛ, были экстубированы. Всего было выписано 25 пациентов (47 %), 7 пациентов (13 %) умерли. Смертность составила 18 % (6 из 34) среди пациентов, находившихся на ИВЛ, и 5 % (1 из 19) среди тех, кто не находился на ИВЛ.

Ремдесивир — единственный ЛП, одобренный управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) для лечения COVID-19 [44]. Для пациентов с легким или умеренным течением заболевания применение ремдесивира не рекомендовано. Тем не менее для тех, кто нуждается в респираторной поддержке, применение ремдесивира сокращает время улучшения и снижает риск прогрессирования заболевания [49].

Таким образом, использование ремдесивира оправдано у пациентов с тяжелым течением заболевания.

Рибавирин

Как аналог гуанозина, рибавирин предотвращает репликацию РНК и ДНК вируса и ингибирует кэппинг РНК, что приводит к деградации РНК. Он также ингибирует инозинмонофосфатдегидрогеназу, что предотвращает образование естественного гуанозина [41].

Целью ретроспективного когортного исследования S. Tong и соавт. [42] являлось сравнение результатов лечения при применении рибавирина и поддерживающей терапии у пациентов с COVID-19. Авторы проанализировали истории болезней 115 пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19. Из 115 пациентов 44 получали рибавирин внутривенно (исследуемая группа), 71 — другое лечение (контрольная группа). Исходные лабораторные и клинические характеристики обеих групп были схожими. Время конверсии с положительного на отрицательный показатель нуклеиновой кислоты SARS-CoV-2 в группе рибавирина составило $12,8 \pm 4,1$ дня по сравнению с $14,1 \pm 3,5$ днями в контрольной группе ($p = 0,314$). В группе рибавирина умерли 7 из 41 пациента (17,1 %) по сравнению с 17 из 69 (24,6 %) в контрольной группе ($p = 0,475$). Это позволило исследователям сделать вывод, что у пациентов с тяжелой формой COVID-19 терапия рибавирином не привела к сокращению времени конверсии с положительного на отрицательный показатель нуклеиновой кислоты SARS-CoV-2 и не привела к снижению уровня смертности [42].

Применение препарата в качестве монотерапии недостаточно изучено и редко используется, но его можно применять как средство комбинированной терапии.

В многоцентровом проспективном открытым рандомизированном исследовании фазы 2 I.F. Hung и соавт. [25] оценивали эффективность тройной комбинации интерферона бета-1b, ЛПП/РТР и рибавирина. Пациентов рандомизировали на две группы: в первой группе получали комбинацию лопинавира в дозе 400 мг и ритонавира в дозе 100 мг, рибавирина в дозе 400 мг каждые 12 ч и трех доз 8 млн МЕ интерферона бета-1b через день (комбинированная группа, $n = 86$); во второй группе получали лопинавир в дозе 400 мг и ритонавир в дозе 100 мг каждые 12 ч (контрольная группа, $n = 41$). Длительность лечения составила 14 дней. Первичной конечной точкой было получение отрицательного результата ПЦР. Среднее время от начала лечения до получения отрицательного результата ПЦР было меньше у пациентов в комбинированной группе (7 дней [межквартильный размах 5–11]), чем у пациентов в контрольной группе (12 дней [межквартильный размах 8–15]; ОР = 4,37; 95 % ДИ 1,86–10,24; $p = 0,0010$).

Противомалярийные препараты

Хлорохин и гидроксихлорохин

Хлорохин и гидроксихлорохин — противомалярийные ЛП, подавляющие жизненно важные функции лизосом за счет повышения рН, что приводит к блокированию опосредованного эндосомами проникновения вируса [41].

В обзоре A. Elavarasi и соавт. [14], в который вошло 12 наблюдательных и РКИ, авторы сделали вывод, что использование гидроксихлорохина и хлорохина не улучшает клинические исходы у пациентов с COVID-19. Метаанализ включенных исследований не выявил существенного снижения смертности при использовании гидроксихлорохина (ОР = 0,98; 95 % ДИ 0,66–1,46), времени до разрешения лихорадки (средняя разница — 0,54 дня) или клинического ухудшения/развития ОРДС (ОР = 0,90; 95 % ДИ 0,47–1,71). При этом при использовании гидроксихлорохина зафиксирован более высокий риск отклонений в электрокардиограмме (ОР = 1,46; 95 % ДИ 1,04–2,06) [14].

Большое РКИ P. Norby и соавт. [22] подтвердило, что назначение гидроксихлорохина и хлорохина не рекомендовано для лечения пациентов с COVID-19. Эти ЛП не ассоциировались со снижением уровня смертности и не влияли на скорость выздоровления.

15 июня 2020 г. FDA официально выступило с заявлением, что гидроксихлорохин и хлорохин не эффективны для лечения пациентов с COVID-19 [32].

Иммунодепрессанты

Анакинра

Анакинра представляет собой биологический рекомбинантный негликозилированный антагонист человеческого рецептора интерлейкина-1 (ИЛ-1) с коротким периодом полураспада и приемлемым профилем безопасности для нейтрализации гипервоспалительного заболевания, связанного с COVID-19, с тяжелым респираторным синдромом. ИЛ-1 играет важную роль в стимуляции выработки воспалительных цитокинов и TNF- α . Анакинра блокирует действие ИЛ-1, что приводит к подавлению воспалительных реакций [41].

В когортном исследовании T. Hue et соавт. [24] оценивали эффективность анакинры у пациентов с тяжелым 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 метилпреднизолон в дозе 500 мг.

Согласно полученным данным, меньшее число пациентов, получавших анакинру, было госпитализировано в ОИТ и находилось на ИВЛ. В группе анакинры зафиксирована также меньшая смертность. Потребность в ИВЛ или летальный исход зарегистрировали у 13 (25 %) из 52 пациентов в группе анакинры в сравнении с 32 (73 %) из 44 пациентов в контрольной группе (ОР = 0,22; 95 % ДИ 0,11–0,41; $p < 0,001$). Аналогичные результаты наблюдали 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 зафиксировано повышение уровня печеночных ферментов, чем у пациентов в контрольной группе [19].

G. Cavalli и соавт. [10] оценивали общую выживаемость, выживаемость у пациентов, не находящихся на ИВЛ, изменения уровня С-реактивного белка (СРБ), респираторную функцию и клинический статус у пациентов, которые получали дополнительное лечение анакинрой [либо 5 мг/кг два раза в день внутривенно (высокая доза), либо 100 мг два раза в день подкожно (низкая доза)]. Полученные

результаты сравнивали с ретроспективной когортой пациентов, которые не получали анакинры (группа стандартного лечения).

Через 21 день после начала клинического исследования применение высоких доз анакинры привело к снижению уровня СРБ и улучшению респираторной функции легких 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 легких через 21 день; 1 (6 %) пациент находился на ИВЛ и 7 (44 %) умерли. Через 21 день выживаемость составила 90 % в группе высокой дозы анакинры и 56 % — в группе стандартной терапии ($p = 0,009$). Выживаемость у пациентов, не находящихся на ИВЛ, составила 72 % в группе анакинры по сравнению с 50 % в группе стандартного лечения ($p = 0,15$). Бактериemia возникла у 4 (14 %) из 29 пациентов, получавших высокие дозы анакинры, и у 2 (13 %) из 16 пациентов, получавших стандартное лечение. Прекращение приема анакинры не сопровождалось рецидивами воспалительного процесса [6].

В открытом исследовании A. Aouba и соавт. [5] приняли участие 9 пациентов с умеренной и тяжелой 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.

Только у одного пациента (женщина, 46 лет) после введения анакинры развилась острая дыхательная недостаточность, что привело к прекращению лечения и госпитализации в реанимацию. У остальных 8 пациентов наблюдалась 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. КТ грудной клетки подтвердила прекращение развития очагов поражения. Пациенты, получавшие анакинру, были живы во время последнего наблюдения [3].

Следовательно, результаты проведенных клинических исследований свидетельствуют об эффективности использования анакинры в схеме лечения пациентов с COVID-19 при условии обеспечения постоянного лабораторного контроля за уровнем печеночных ферментов.

Бамланивимаб

Бамланивимаб — нейтрализующее моноклональное антитело 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 [41].

В ноябре 2020 г. FDA предоставило разрешение на экстренное применение бамланивимаба при легкой и средней степени тяжести COVID-19. ЛП показан только для взрослых и детей, находящихся на амбулаторном лечении, в возрасте от 12 лет и старше с положительным результатом ПЦР-теста, массой не менее 40 кг и имеющих повышенный риск прогрессирования заболевания до тяжелой 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 этот ЛП не имеет разрешения на использование у пациентов, находящихся на стационарном лечении, или у пациентов, нуждающихся в кислородной поддержке [15].

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 легкой или средней степени тяжести. Лечение проходило амбулаторно. Из 452 пациентов 101 получил препарат в дозе 700 мг, 107 — в дозе 2800 мг, 101 — в дозе 7000 мг и 143 человека получили плацебо. Вирусная нагрузка значительно снизилась при приеме бамланивимаба в дозе 2800 мг по сравнению с пациентами в группе плацебо. Госпитализация, обращения в отделения неотложной помощи и число летальных исходов в течение 28 дней после лечения были значительно ниже в группе бамланивимаба, чем в группе плацебо [12].

Имеющиеся данные свидетельствуют о целесообразности применения бамланивимаба у пациентов, проходящих лечение в амбулаторных условиях. Однако необходимо дождаться окончания КИ и их 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 уменьшая 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, тяжелое воспаление и активация инфицированного

эпителия дыхательных путей, вызывают повышение уровня VEGF. Многочисленные исследования подтвердили фундаментальную роль VEGF для потенциальной клинической цели при остром повреждении легких и ОРДС. Таким образом, использование бевацизумаба в качестве терапии против VEGF может предложить новый подход к лечению острого повреждения легких и ОРДС, вызванных COVID-19 [41].

Эффективность и безопасность бевацизумаба оценивали J. Pang и соавт. [35]. Исследователи набрали 26 пациентов с тяжелой формой 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 мин. У пациентов регистрировали значительное увеличение индекса оксигенации (PaO_2/FiO_2) на 1-й и 7-й день 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 нежелательным явлением. Более 50 % пациентов выписали из больницы [35].

В отношении бевацизумаба было проведено 2 РКИ, результаты которых не опубликованы [7, 8].

Применение бевацизумаба может быть эффективно в отношении респираторного статуса пациента. Однако данный эффект продемонстрирован только в одном клиническом исследовании. Необходимо дождаться публикации полных результатов еще двух РКИ, чтобы сделать окончательный вывод о возможности использования ЛП в лечении пациентов с COVID-19.

Сарилумаб

Сарилумаб как гуманизированное моноклональное антитело ингибирует рецептор ИЛ-6 [41].

Е. Gremese и соавт. [19] провели наблюдательное исследование с участием 53 пациентов с COVID-19. Все пациенты получили внутривенную инфузию сарилумаба в дозе 400 мг в 1-й день и последующие 14 дней. Пациенты также получали другие препараты на основании решений врача. Так, 37 (69,8 %) пациентов одновременно получали дарунавир/

ритонавир, 13 (24,5 %) — ЛПВ/РТВ, при этом 3 (5,7 %) пациентов не получали противовирусного лечения. Более того, 50 (94,3 %) человек получали гидроксихлорохин, 45 (74,9 %) — гепарин в профилактической дозе и 29 (54,7 %) — азитромицин. Среди всей когорты 39 (73,6 %) пациентов лечились в палатах, 14 (26,4 %) получили свою первую дозу сарилумаба в ОИТ или в течение 24 ч после поступления в ОИТ.

По истечении 19 дней у 89,7 % пациентов значительно улучшилось общее состояние (у 46,1 % через 24 ч, у 61,5 % через 3 дня), 70,6 % были выписаны из больницы и 85,7 % не нуждались в кислородной поддержке. Среди пациентов, получавших сарилумаб в ОИТ, 64,2 % были выписаны из ОИТ в палату, а 35,8 % были живы на момент последнего наблюдения. Общая смертность составила 5,7 % [14].

Компании Sanofi и Regeneron провели многоцентровое двойное слепое исследование фазы 3 для оценки эффективности внутривенного введения сарилумаба в трех дозах. 161 пациент получал препарат в дозе 200 мг, 173 пациента — в дозе 400 мг, 86 пациентов — плацебо [29].

Введение сарилумаба не улучшало клинического течения и исходов заболевания на протяжении всего исследования при сравнении с результатами у пациентов в группе плацебо. У 24–29 % пациентов, получавших сарилумаб, и у 24 % из группы, наблюдались выраженные побочные эффекты. Серьезная инфекция развилась у 11–13 % пациентов в группе сарилумаба и у 12 % — в группе плацебо [44].

Результаты исследования, где сарилумаб применяли в качестве комбинированной терапии, не могут говорить об эффективности ЛП. При этом в клиническом исследовании, где его использовали как средство монотерапии, положительного эффекта не выявлено.

Тоцилизумаб/Олоклизумаб

Тоцилизумаб — конкурентный ингибитор 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 [41].

В исследовании Р. Луо и соавт. [31] с участием 15 пациентов с COVID-19 8 пациентов получали тоцилизумаб в сочетании с преднизолоном, а 5 пациентов — только тоцилизумаб 2 раза в день или более. ЛП применяли в диапазоне доз от 80 до 600 мг в сутки.

После начала лечения у всех пациентов уровень ИЛ-6 в сыворотке крови снизился

по сравнению 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, что тоцилизумаб эффективен при лечении пациентов с COVID-19 с риском развития цитокинового шторма [25].

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 у больных, усиливая иммуносупрессию. Повышенный уровень ИЛ-6 может быть компенсаторным механизмом из ослабленного вирусного ответа. Поэтому снижение уровня ИЛ-6, вызванное тоцилизумабом, может способствовать усилению репликации вируса [37].

Согласно исследованию Х. Ху и соавт. [48], в котором принял участие 21 пациент с COVID-19, добавление тоцилизумаба в дозе 400 мг (до 800 мг) к стандартному лечению оказалось эффективным. В течение нескольких дней у пациентов существенно снизились 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.

Т. Klopfenstein и соавт. [28] оценивали эффект тоцилизумаба на смертность и/или необходимость в ИВЛ у 30 пациентов с тяжелой формой COVID-19. Группа сравнения состояла из 176 пациентов, не получавших тоцилизумаба. Это было ретроспективное исследование случай – контроль. Авторы сделали вывод, что лечение тоцилизумабом приводит к значительно более низкому уровню смертности и/или потребности в ИВЛ (27 и 52 % соответственно, $p = 0,009$).

Применение олоклизумаба продемонстрировало положительное влияние на клинические и лабораторные показатели в исследовании В.Н. Антонова и соавт. [1]. Прежде всего, это влияние ЛП на выраженность клинических показателей в виде улучшения общего состояния уже в первые сутки наблюдения, снижение температуры тела до нормальных значений.

Проведенные клинические исследования свидетельствуют об эффективности олоклизумаба. Тем не менее необходим постоянный мониторинг состояния пациента, так как в редких случаях ЛП могут привести к ухудшению течения заболевания.

Кортикостероиды

Кортикостероиды, включая глюкокортикоиды и минералокортикоиды, зарекомендовали себя как иммунодепрессанты и противовоспалительные ЛП для лечения таких состояний, как астма, аллергия, септический шок, рассеянный склероз и заболевания тканей легких. Однако использование этих ЛП ограничено их массивными вероятными побочными эффектами, такими как гипергликемия, гипертония, инфекция, остеопороз, задержка роста, атрофия кожи, глаукома и катаракта [41].

Исследование RECOVER направлено на оценку уровня смертности через 28 дней после начала лечения. В исследовании приняло участие 2104 пациента, получающих дексаметазон перорально или внутривенно в дозе 6 мг в день в течение 10 дней плюс стандартное лечение, и 4321 пациент, получающий только стандартное лечение. Согласно предварительному аналитическому отчету, 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 %) [21].

Всемирная организация здравоохранения провела оценку фактических данных, оценив связь между кортикостероидами и смертностью пациентов в критическом состоянии, инфицированных COVID-19. Метаанализ включает 7 исследований (DEXA-COVID 19, RECOVERY, REMAP-CAP, Code, CAPCOVID, COVIDSTEROID и Steroids-SARI). Из 1703 пациентов, участвовавших в исследовании, 678 получали кортикостероиды (3 РКИ дексаметазона, 3 РКИ гидрокортизона, 1 РКИ метилпреднизолона), 1025 получали стандартную терапию или плацебо. 222 пациента (32 %) в группе кортикостероидов и 425 пациентов (40 %) в группе стандартного лечения или плацебо умерли ($p < 0,001$) в течение 28 дней. Дексаметазон и гидрокортизон одинаково снижали смертность [46].

Q. Li и соавт. [30] оценивали эффект раннего введения кортикостероидов в низкой дозе в течение короткого срока у 475 госпитализированных пациентов с умеренной пневмонией (поражено 25–50 % легких), связанной с COVID-19. Метилпреднизолон в дозе 20 или 40 мг в сутки в течение 3–5 дней назначали внутривенно 50 пациентам, 5 пациентов получали преднизолон в дозе 20 мг в сутки в течение трех дней. 420 пациентов не получали кортикостероидную терапию [30].

По результатам клинического 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 тяжелого состояния. Таким образом, кортикостероидная терапия не рекомендована при умеренной пневмонии (поражение легких 25–50 %) [24].

В ретроспективном исследовании M.J. Keller и соавт. [26] также оценивали эффект раннего введения кортикостероидов на смертность и потребность в ИВЛ у 1806 стационарных пациентов с COVID-19. Из 1806 пациентов 140 получали кортикостероиды в течение первых 48 ч после поступления. Терапия кортикостероидами у пациентов с исходным уровнем СРБ 20 мг/л и более значительно снижала смертность или потребность в ИВЛ. Напротив, у пациентов с уровнем СРБ менее 10 мг/л смертность или потребность в ИВЛ увеличились [26].

В исследовании А.А. Чугунова и соавт. [3] у пациентов, принимавших метилпреднизолон, отмечалось уменьшение сроков купирования клинических проявлений и восстановление сатурации.

Таким образом, при применении глюкокортикостероидов отмечается снижение смертности у пациентов в тяжелом состоянии и потребности в ИВЛ, тогда как их использование у пациентов со среднетяжелым течением заболевания неэффективно и приводит к увеличению тяжести заболевания.

Заключение

Пандемия COVID-19 унесла много жизней во всем мире. В настоящее время исследователи изучают потенциальную роль более 60 ЛП для лечения этого заболевания.

Хотя в этой статье обобщены текущие данные, относящиеся к нескольким из основных исследуемых препаратов, используемых в клинических исследованиях для лечения пациентов с COVID-19, по состоянию на 15 августа 2021 г. зарегистрированных лекарств для лечения этого заболевания нет.

В статье представлен обзор результатов клинических исследований основных ЛП, которые в настоящее время активно изучаются на предмет потенциального лечения при COVID-19, с их возможными преимуществами и проблемами использования в клинической практике.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Антонов В.Н., Игнатов Г.Л., Прибыткова О.В. и др. Опыт применения олокизумаба у больных COVID-19 // *Терапевтический архив*. 2020. Т. 92, № 12. С. 148–154. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200522
2. Львов Д.К., Колобухина Л.В., Дерябин П.Г. Коронавирусная инфекция. Тяжелый острый респираторный синдром // *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. 2015. № 4(13). С. 35–42.
3. Чугунов А.А., Салухов В.В., Данцева О.В. и др. Некоторые аспекты применения глюкокортикоидных препаратов в комплексном лечении новой коронавирусной инфекции // *Медицинский альянс*. 2021. Т. 9, № 1. С. 43–51. DOI: 10.36422/23076348-2021-9-1-43-51
4. Alhumaid S., Mutair A.A., Alawi Z.A. et al. Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir for treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Trop. Med. Infect. Dis.* 2020. Vol. 5, No. 4. P. 180. DOI: 10.3390/tropicalmed5040180
5. Aouba A., Baldolli A., Geffray L. et al. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series // *Ann. Rheum. Dis.* 2020. Vol. 79, No. 10. P. 1381–1382. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217706
6. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E. et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – final report // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 383, No. 19. P. 1813–1826. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764
7. ClinicalTrials.gov [Электронный ресурс]. Bevacizumab in severe or critically severe patients with COVID-19 pneumonia (BEST-CP). Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04275414?term=NCT04275414&draw=2&rank=1>. Дата обращения: 07.03.2021.
8. Islam M.A., Mazumder M.A., Akhter N. et al. Extraordinary survival benefits of severe and critical patients with COVID-19 by immune modulators: The outcome of a clinical trial in Bangladesh // *Euroasian J. Hepatogastroenterol.* 2020. Vol. 10, No. 2. P. 68–75. DOI: 10.5005/jp-journals-10018-1327
9. Cai Q., Yang M., Liu D. et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study // *Engineering (Beijing)*. 2020. Vol. 6, No. 10. P. 1192–1198. DOI: 10.1016/j.eng.2020.03.007
10. Cavalli G., De Luca G., Campochiaro C. 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. Vol. 2, No. 6. P. e325–e331. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30127-2
11. Chen J., Xia L., Liu L. et al. Antiviral activity and safety of darunavir/cobicistat for the treatment of COVID-19 // *Open Forum. Infect. Dis.* 2020. Vol. 7, No. 7. P. ofaa241. DOI: 10.1093/ofid/ofaa241
12. Chen P., Nirula A., Heller B. et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with COVID-19 // *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 384, No. 3. P. 229–237. DOI: 10.1056/NEJMoa2029849
13. Chiba S. Effect of early oseltamivir on outpatients without hypoxia with suspected COVID-19 // *Wien. Klin. Wochenschr.* 2021. Vol. 133, No. 7–8. P. 292–297. DOI: 10.1007/s00508-020-01780-0
14. Elavarasi A., Prasad M., Seth T. et al. Chloroquine and hydroxychloroquine for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *J. Gen. Intern. Med.* 2020. Vol. 35, No. 11. P. 3308–3314. DOI: 10.1007/s11606-020-06146-w
15. FDA.gov [Электронный ресурс]. Fact sheet for Healthcare Providers: emergency Use Authorization (EUA) of Bamlanivimab. 2020. Режим доступа: <https://www.fda.gov/media/143603/download>. Дата обращения: 16.08.2021.
16. Gagneur A., Vallet S., Talbot P.J. et al. Outbreaks of human coronavirus in a paediatric and neonatal intensive care unit // *Eur. J. Pediatr.* 2008. Vol. 167, No. 12. P. 1427–1434. DOI: 10.1007/s00431-008-0687-0
17. Ge H., Wang X., Yuan X. et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19 // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2020. Vol. 39, No. 6. P. 1011–1019. DOI: 10.1007/s10096-020-03874-z
18. Grein J., Ohmagari N., Shin D. et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe COVID-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382, No. 24. P. 2327–2336. DOI: 10.1056/NEJMoa2007016
19. Gremese E., Cingolani A., Bosello S.L. et al. Sarilumab use in severe SARS-CoV-2 pneumonia // *E. Clinical Medicine*. 2020. Vol. 27. P. 100553. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100553
20. Harapan H., Itoh N., Yufika A. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review // *Infect. Public Health*. 2020. Vol. 13, No. 5. P. 667–673. DOI: 10.1016/j.jiph.2020.03.019
21. Horby P., Lim W.S., Emberson J.R. et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 // *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 384, No. 8. P. 693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
22. Horby P., Mafham M., Linsell L. et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 383, No. 21. P. 2030–2040. DOI: 10.1056/NEJMoa2022926
23. Huang D., Yu H., Wang T. et al. Efficacy and safety of umifenovir for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis // *J. Med. Virol.* 2021. Vol. 93, No. 1. P. 481–490. DOI: 10.1002/jmv.26256
24. Huet T., Beaussier H., Voisin O. et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study // *Lancet Rheumatol.* 2020. Vol. 2, No. 7. P. e393–e400. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30164-8
25. Hung I.F., Lung K.C., Tso E.Y. et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial // *Lancet*. 2020. Vol. 395, No. 10238. P. 1695–1704. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4

26. Keller M.J., Kitsis E.A., Arora S. et al. Effect of systemic glucocorticoids on mortality or mechanical ventilation in patients with COVID-19 // *J. Hosp. Med.* 2020. Vol. 15, No. 8. P. 489–493. DOI: 10.12788/jhm.3497
27. Kim E.J., Choi S.H., Park J.S. et al. Use of darunavir-cobicistat as a treatment option for critically ill patients with SARS-CoV-2 infection // *Yonsei. Med. J.* 2020. Vol. 61, No. 9. P. 826–830. DOI: 10.3349/ymj.2020.61.9.826
28. Klopfenstein T., Zayet S., Lohse A.S. 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. Vol. 99. P. 491–495. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.08.024
29. Lescure F.X., Honda H., Fowler R.A. 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. Vol. 9, No. 5. P. 522–532. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00099-0
30. Li Q., Li W., Jin Y. 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. Vol. 9, No. 4. P. 823–836. DOI: 10.1007/s40121-020-00332-3
31. Luo P., Liu Y., Qiu L. et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience // *J. Med. Virol.* 2020. Vol. 92, No. 7. P. 814–818. DOI: 10.1002/jmv.25801
32. Memorandum Explaining Basis for Revocation of Emergency Use Authorization for Emergency Use of Chloroquine Phosphate and Hydroxychloroquine Sulfate. FDA. 2021.
33. Nojomi M., Yassin Z., Keyvani H. et al. Effect of Arbidol (Umifenovir) on COVID-19: a randomized controlled trial // *BMC Infect. Dis.* 2020. Vol. 20, No. 1. P. 954. DOI: 10.1186/s12879-020-05698-w
34. Pan H., Peto R., Henao-Restrepo A.M. et al. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 – interim WHO solidarity trial results // *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 384, No. 6. P. 497–511. DOI: 10.1056/NEJMoa2023184
35. Pang J., Xu F., Aondio G. et al. Efficacy and tolerability of bevacizumab in patients with severe COVID-19 // *Nat. Commun.* 2021. Vol. 12, No. 1. P. 814. DOI: 10.1038/s41467-021-21085-8
36. Principi N., Bosis S., Esposito S. Effects of coronavirus infections in children // *Emerg. Infect. Dis.* 2010. Vol. 16, No. 2. P. 183–188. DOI: 10.3201/eid1602.090469
37. Radel J., Narayanan N., Bhatt P.J. Use of tocilizumab for COVID-19-induced cytokine release syndrome: a cautionary case report // *Chest.* 2020. Vol. 158, No. 1. P. e15–e19. DOI: 10.1016/j.chest.2020.04.024
38. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial // *Lancet.* 2020. Vol. 396, No. 10259. P. 1345–1352. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32013-4
39. Shrestha D.B., Budhathoki P., Khadka S. et al. Favipiravir versus other antiviral or standard of care for COVID-19 treatment: a rapid systematic review and meta-analysis // *Virol. J.* 2020. Vol. 17, No. 1. P. 141. DOI: 10.1186/s12985-020-01412-z
40. Siordia J.A.Jr., Bernaba M., Yoshino K. et al. Systematic and statistical review of coronavirus disease 19 treatment trials // *SN Compr. Clin. Med.* 2020. No. 2. P. 1120–1131. DOI: 10.1007/s42399-020-00399-6
41. Tarighi P., Eftekhari S., Chizari M. et al. A review of potential suggested drugs for coronavirus disease (COVID-19) treatment // *Eur. J. Pharmacol.* 2021. Vol. 895. P. 173890. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.173890
42. Tong S., Su Y., Yu Y. et al. Ribavirin therapy for severe COVID-19: a retrospective cohort study // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020. Vol. 56, No. 3. P. 106114. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106114
43. Verdugo-Paiva F., Izcovich A., Ragusa M., Rada G. Lopinavir-ritonavir for COVID-19: A living systematic review // *Medwave.* 2020. Vol. 20, No. 6. P. e7967. DOI: 10.5867/medwave.2020.06.7966
44. FDA.gov [Электронный ресурс]. Veklury (remdesivir) EUA Letter of Approval, reissued 2020 Nov 22. Период доступа: <https://www.fda.gov/media/143188/download>. Дата обращения: 16.08.2021.
45. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA.* 2020. Vol. 323, No. 11. P. 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
46. 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. Vol. 324, No. 13. P. 1330–1341. DOI: 10.1001/jama.2020.17023
47. Wu C., Liu Y., Yang Y. et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods // *Acta. Pharm. Sin. B.* 2020. Vol. 10, No. 5. P. 766–788. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.02.008
48. Xu X., Han M., Li T. et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020. Vol. 117, No. 20. P. 10970–10975. DOI: 10.1073/pnas.2005615117
49. Young B., Tan T.T., Leo Y.S. The place for remdesivir in COVID-19 treatment // *Lancet Infect. Dis.* 2021. Vol. 21, No. 1. P. 20–21. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30911-7

References

1. Antonov VN, Ignatov GL, Pribytkova OV, 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
2. L'vov DK, Kolobukhina LV, Deryabin PG. Coronavirus infection. severe acute respiratory syndrom. *Infectious Diseases: News, Views, Education.* 2015;(4(13)):35–42. (In Russ).
3. Chugunov AA, Salukhov VV, Dantseva OV, et al. Some aspects of application glucocorticoid drugs in the complex treatment of new coronaviral infec-

- tion. *Medical Alliance*. 2021;9(1):43–51. (In Russ). DOI: 10.36422/23076348-2021-9-1-43-51
4. Alhumaid S, Mutair AA, Alawi ZA, et al. Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir for treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Trop Med Infect Dis*. 2020;5(4):180. DOI: 10.3390/tropicalmed5040180
 5. Aouba A, Baldolli A, Geffray L, 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
 6. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of COVID-19 – Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813–1826. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764
 7. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bevacizumab in severe or critically severe patients with COVID-19 pneumonia (BEST-CP). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04275414?term=NCT04275414&draw=2&rank=1>. Accessed: 2021 Mar 7.
 8. Islam MA, Mazumder MA, Akhter N, et al. Extraordinary survival benefits of severe and critical patients with COVID-19 by immune modulators: The outcome of a clinical trial in Bangladesh. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2020;10(2):68–75. DOI:10.5005/jp-journals-10018-1327
 9. Cai Q, Yang M, Liu D, 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
 10. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, 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
 11. Chen J, Xia L, Liu L, et al. antiviral activity and safety of darunavir/cobicistat for the treatment of COVID-19. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(7):ofaa241. DOI: 10.1093/ofid/ofaa241
 12. Chen P, Nirula A, Heller B, 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
 13. Chiba S. Effect of early oseltamivir on outpatients without hypoxia with suspected COVID-19. *Wien Klin Wochenschr*. 2021;133(7–8):292–297. DOI: 10.1007/s00508-020-01780-0
 14. Elavarasi A, Prasad M, Seth T, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2020;35(11):3308–3314. DOI: 10.1007/s11606-020-06146-w
 15. FDA.gov [Internet]. Fact sheet for Healthcare Providers: emergency Use Authorization (EUA) of Bamlanivimab. 2020. Available from: <https://www.fda.gov/media/143603/download>. Accessed: 2021 Aug 16.
 16. Gagneur A, Vallet S, Talbot PJ, 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
 17. Ge H, Wang X, Yuan X, 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
 18. Grein J, Ohmagari N, Shin D, 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
 19. Gremese E, Cingolani A, Bosello SL, et al. Sarilumab use in severe SARS-CoV-2 pneumonia. *E Clinical Medicine*. 2020;27:100553. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100553
 20. Harapan H, Itoh N, Yufika A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *Infect Public Health*. 2020;13(5):667–673. DOI: 10.1016/j.jiph.2020.03.019
 21. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
 22. Horby P, Mafham M, Linsell L, et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2030–2040. DOI: 10.1056/NEJMoa2022926
 23. Huang D, Yu H, Wang T, et al. 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
 24. Huet T, Beaussier H, Voisin O, 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
 25. Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2020;395(10238):1695–1704. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4
 26. Keller MJ, Kitsis EA, Arora S, 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
 27. Kim EJ, Choi SH, Park JS, et al. Use of darunavir-cobicistat as a treatment option for critically ill patients with SARS-CoV-2 infection. *Yonsei Med J*. 2020;61(9):826–830. DOI: 10.3349/ymj.2020.61.9.826
 28. Klopfenstein T, Zayet S, Lohse AS, 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
 29. Lescure FX, Honda H, Fowler RA, 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;9(5):522–532. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00099-0
 30. Li Q, Li W, Jin Y, 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
31. Luo P, Liu Y, Qiu L, et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol.* 2020;92(7):814–818. DOI: 10.1002/jmv.25801
 32. Memorandum Explaining Basis for Revocation of Emergency Use Authorization for Emergency Use of Chloroquine Phosphate and Hydroxychloroquine Sulfate. FDA. 2021.
 33. Nojomi M, Yassin Z, Keyvani H, 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
 34. Pan H, Peto R, Henaio-Restrepo AM, et al. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 – interim WHO solidarity trial results. *N Engl J Med.* 2021;384(6):497–511. DOI: 10.1056/NEJMoa2023184
 35. Pang J, Xu F, Aondio G, 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
 36. 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
 37. Radel 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
 38. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2020;396(10259):1345–1352. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32013-4
 39. Shrestha DB, Budhathoki P, Khadka S, et al. 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
 40. Siordia JA Jr, Bernaba M, Yoshino K, et al. Systematic and statistical review of coronavirus disease 19 treatment trials. *SN Compr Clin Med.* 2020(2):1120–1131. DOI: 10.1007/s42399-020-00399-6
 41. Tarighi P, Eftekhari S, Chizari M, et al. 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
 42. Tong S, Su Y, Yu Y, et al. Ribavirin therapy for severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(3):106114. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106114
 43. Verdugo-Paiva F, Izcovich A, Ragusa M, Rada G. Lopinavir-ritonavir for COVID-19: A living systematic review. *Medwave.* 2020;20(6):e7967. DOI: 10.5867/medwave.2020.06.7966
 44. FDA.gov [Internet]. Veklury (remdesivir) EUA Letter of Approval, reissued 2020 Nov 22. Available from: <https://www.fda.gov/media/143188/download>. Accessed: 2021 Aug 16.
 45. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
 46. 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
 47. Wu C, Liu Y, Yang 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
 48. Xu X, Han M, Li T, 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
 49. 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

■ Информация об авторах

Ярослав Евгеньевич Ширококов — аспирант кафедры управления и экономики фармации. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия. E-mail: yshirobokov@gmail.com

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

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

■ Information about the authors

Yaroslav E. Shirobokov — Postgraduate student, Department of Management and Economics of Pharmacy. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: yshirobokov@gmail.com

Elena P. Gladunova — Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Professor, Department of Management and Economics of Pharmacy. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: epg87@mail.ru

Elena A. Borodulina — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Phthisiology and Pulmonology. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: borodulinbe@yandex.ru