

Систематический обзор с метаанализом и непрямым сравнением эффективности антиинтерлейкиновой терапии COVID-19

*Ю. М. ГОМОН^{1,2}, А. С. КОЛБИН^{1,3}, А. М. ФАХРУТДИНОВА²,
Т. А. УСМАНОВА¹, Ф. М. СУЛТАНОВА², Ю. Е. БАЛЫКИНА³

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² СПб ГБУЗ «Больница Святого Великомученика Георгия», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

A Systematic Review with Meta-Analysis and Indirect Comparison of the Effectiveness of COVID-19 Anti-Interleukin Therapy

*YULIYA M. GOMON^{1,2}, ALEXEY S. KOLBIN^{1,3}, AIGUL M. FAHRUTDINOVA²,
TATIANA A. USMANOVA¹, FLORA M. SULTANOVA², YULIA E. BALYKINA³

¹ First St. Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlova Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia

² Hospital of St. George the Great Martyr, St. Petersburg, Russia

³ St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Резюме

Цель исследования. Оценка эффективности антиинтерлейкиновых лекарственных средств, используемых в рамках патогенетической терапии COVID-19 в отношении относительных рисков 28-дневной летальности и отношения шансов 14-дневного улучшения симптомов заболевания. **Материал и методы.** Проведён систематический обзор публикаций, касающихся оценки эффективности указанных лекарственных средств, рекомендованных к использованию в качестве патогенетической терапии COVID-19, с метаанализом и непрямым сравнением полученных данных. **Результаты.** В метаанализ было включено 15 рандомизированных и 8 нерандомизированных исследования. При прямом сравнении антиинтерлейкиновых ЛС с контролем было продемонстрировано, что только тоцилизумаб и анакинра превосходят стандартную терапию в отношении относительного риска 28-дневной летальности (ОР 0,85 [95% ДИ 0,74; 0,97] и 0,5 [95% ДИ 0,32; 0,80], соответственно). Также получены статистически достоверные данные в пользу эффективности левилимаба в сравнении со стандартной терапией по критерию «ОШ улучшения к 1-му дню заболевания», которое составило 2,29 [1,31; 4,01]. При непрямом сравнении тоцилизумаба и анакинры в отношении снижения ОР 28-дневной летальности последний показал большую эффективность: ОР составил 1,2 [95% ДИ 1,16; 1,25], $p=0,0001$. **Выводы.** Проведённый метаанализ результатов систематического обзора продемонстрировал эффективность тоцилизумаба и анакинры в отношении ОР 28-дневной летальности, а левилимаба в отношении показателя «ОШ Улучшение состояния к 14-му дню заболевания».

Ключевые слова: метаанализ; антиинтерлейкины; интерлейкин-6; упреждающая патогенетическая терапия

Для цитирования: Гомон Ю. М., Колбин А. С., Фахрутдинова А. М., Усманова Т. А., Султанова Ф. М., Балыкина Ю. Е. Систематический обзор с метаанализом и непрямым сравнением эффективности антиинтерлейкиновой терапии COVID-19. *Антибиотики и химиотер.* 2023; 68: 3–4: 52–65. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-3-4-52-65>.

Abstract

Aim. Evaluation of the effectiveness of anti-interleukin drugs used in the pathogenetic therapy of COVID-19 in relation to the relative risks of 28-day mortality and the odds ratio of 14-day improvement of symptoms of the disease. **Materials and methods.** A systematic review of publications concerning the evaluation of the effectiveness of these drugs recommended for use as COVID-19 pathogenetic therapy, with meta-analysis and indirect comparison of the data obtained, was carried out. **Results.** The meta-analysis included 15 randomized and 8 non-randomized studies. In direct comparison of anti-interleukin drugs with controls, it was demonstrated that only tocilizumab and anakinra surpass standard therapy in terms of the relative risk of 28-day mortality (RR 0.85 [95% CI 0.74; 0.97] and 0.5 [95% CI 0.32; 0.80], respectively). Statistically reliable data were also obtained in favor of the effectiveness of levilimab in comparison with standard therapy according to

© Коллектив авторов, 2023

*Адрес для корреспонденции: ул. Льва Толстого, д. 6–8, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, г. Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-mail: gomondm@yandex.ru

© Team of Authors, 2023

*Correspondence to: 6–8 Lva Tolstogo str., First St. Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlova, St. Petersburg, Russia. E-mail: gomondm@yandex.ru

the criterion of «improvement by the 14th day of the disease», which was 2.29 [1.31; 4.01]. With an indirect comparison of tocilizumab and anakinra, the latter showed greater effectiveness in reducing the 28-day mortality rate: the RR was 1.2 [95% CI 1.16; 1.25], $P=0.0001$. **Conclusion.** The meta-analysis of the results of the systematic review demonstrated the effectiveness of tocilizumab and anakinra in relation to the 28-day mortality rate, and levilimab in relation to the indicator «Improvement by the 14th day of the disease».

Keywords: meta-analysis; anti-interleukins; interleukin-6; preventive pathogenetic therapy

For citation: Gomon Yu. M., Kolbin A. S., Fahrutdinova A. M., Usmanova T. A., Sultanova F. M., Balykina Yu. E. A systematic review with meta-analysis and indirect comparison of the effectiveness of COVID-19 anti-interleukin therapy. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2023; 68: 3–4: 52–65. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-3-4-52-65>.

Введение

Большинство случаев инфекции, вызванной SARS-CoV-2 протекают либо бессимптомно, либо приводят к лёгкой форме заболевания [1]. Однако у части пациентов требуется стационарное лечение с применением системной противовоспалительной терапии и респираторной поддержки. Гипоксическая дыхательная недостаточность у пациентов с COVID-19 (COroNaVirus Disease) связана с признаками системного воспаления, включая высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (IL)-1, IL-6 и фактор некроза опухоли α , а также повышенные концентрации D-димера, ферритина и С-реактивного белка [2, 3]. Считается, что иммунный ответ хозяина играет ключевую роль в развитии острого воспалительного пневмонического процесса с диффузным повреждением альвеол, формированием инфильтратов миелоидных клеток, микрососудистыми тромбозами [4]. Показанная эффективность глюкокортикостероидов у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 предполагает, что и другие, более специфические иммуномодулирующие агенты, могут быть клинически эффективны [5, 6].

Согласно российским временным методическим рекомендациям по диагностике, профилактике и лечению COVID-19, в плане патогенетической упредительной терапии цитокинового шторма у пациентов с среднетяжёлым и тяжёлым течением инфекции показано введение антиинтерлейкиновых лекарственных средств (анти-IL ЛС): антагонистов рецепторов к IL-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаб), блокаторов IL-1 (канакинумаб, анакинра), блокатора IL-6 (олокизумаб) внутривенно (табл. 1) [1]. Ва-

риативными руководствами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Национального института здоровья (National Institutes of health, NIH) у тяжёлых и критических пациентов одобрено два ЛС данной группы (тоцилизумаб и сарилумаб) ввиду их доказанной эффективности в отношении снижения смертности, а также рисков проведения искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ), сокращения средней длительности нахождения на ИВЛ и средней длительности госпитализации [7, 8].

Указанные в табл. 1 ЛС были зарегистрированы к применению в РФ по показанию «Лечение COVID-19» в рамках процедуры ускоренной регистрации либо применяются вне зарегистрированных показаний, а сведения об их безопасности основывались прежде всего на исследованиях их хронического применения при неинфекционных патологиях: нетакимаб — при бляшечном псориазе, анкилозирующем спондилите и псориатическом артрите; левилимаб, олокизумаб, сарилумаб — при ревматоидном артрите; тоцилизумаб — при ревматоидном артрите и системном ювенильном идиопатическом артрите; анакинра — при синдроме периодической лихорадки, криопирин-ассоциированных периодических синдромах, семейной средиземноморской лихорадке, болезни Стилла [9].

Цель исследования — оценка эффективности антиинтерлейкиновых лекарственных средств, используемых в рамках патогенетической терапии COVID-19.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели проведён систематический обзор публикаций, касающихся оценки эффектив-

Таблица 1. Показания к проведению патогенетической упредительной терапии анти-IL ЛС, согласно российским временным методическим рекомендациям (версия 16.0) [1]

Table 1. Indications for pathogenetic preventive therapy of anti-interleukin drugs, according to the Russian temporary guidelines (version 16.0)

Лёгкое течение	
Левилимаб, олокизумаб	
Среднетяжёлое течение	
Левилимаб, олокизумаб, тоцилизумаб, сарилумаб, анакинра	+ГКС
Тяжёлое течение	
Тоцилизумаб, сарилумаб, канакинумаб, левилимаб, олокизумаб, анакинра	+ГКС

Примечание. ГКС — глюкокортикостероиды.

Note. GKS — glucocorticosteroids.

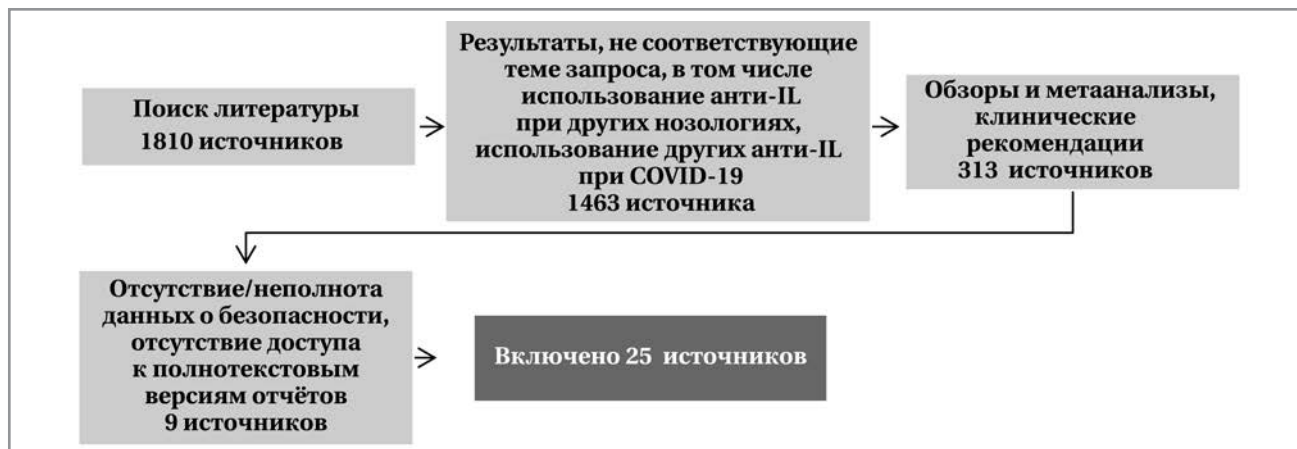


Рис. 1. Результаты поиска литературы по эффективности и безопасности использования антиинтерлейкиновых ЛС в лечении пациентов с COVID-19.

Примечание. Анти-IL — антиинтерлейкиновые лекарственные средства; COVID-19 — коронавирусная инфекция.
Fig. 1. The results of a literature search on the efficacy and safety of the use of anti-IL drugs in the treatment of patients with COVID-19.

Note. Анти-IL — anti-interleukin drugs; COVID-19 — coronavirus infection.

ности и безопасности антиинтерлейкиновых ЛС, рекомендованных к использованию в качестве патогенетической терапии COVID-19, с метаанализом полученных данных и проведением непрямого и смешанного сравнения альтернатив. В качестве оцениваемых исходов выбраны:

1. 28-дневная летальность;
2. Улучшение состояния к 14-му дню заболевания.

Был осуществлен поиск в базах данных PubMed, Clinicaltrials.gov, eLibrary, Cyberleninka. Алгоритм поиска:

- в PubMed, Clinicaltrials.gov: [anti-interleukin therapy OR netakimab OR levilimab OR olokizumab OR tocilizumab OR sarilumab OR anakinra OR canakinumab AND COVID-19];

- в eLibrary, Cyberleninka: [упреждающая патогенетическая терапия ИЛИ нетакимаб ИЛИ левилимаб ИЛИ олокизумаб ИЛИ тоцилизумаб ИЛИ сарилумаб ИЛИ анакинра ИЛИ канакинумаб И COVID-19].

Критерии включения:

1. Контролируемые исследования в популяции пациентов старше 18 лет;
2. Доступ к полнотекстовым статьям с результатами исследований;
3. Оценка в качестве исходов 28-дневной смертности; улучшения состояния к 14-му дню заболевания.

Критерии исключения:

1. Исследования другого дизайна;
2. Отсутствует детализация информации об исходах заболевания (28-дневной смертности; улучшении состояния к 14-му дню заболевания).

Два автора независимо друг от друга рассмотрели отобранные статьи, в случае наличия разногласий предполагалось привлечение третьего рецензента. Для каждой выбранной статьи извлечены сведения, касающиеся числа участников исследования, их демографические и клинические характеристики, выбранная технология сравнения, сведения о разрешённой терапии, исходах, касающихся эффективности (летальность, улучшение состояния к 14-му дню заболевания).

При оценке качества отобранных исследований использовали адаптированные опросники для оценки качества рандомизированных и нерандомизированных исследований [10, 11].

Статистический анализ. При проведении метаанализа использовали показатель относительного риска (relative risk

(RR), ОП), отношения шансов (odds ratio (OR), ОШ) и 95% доверительных интервалов (confidence interval (CI), ДИ) для описания дихотомических результатов (летальность, улучшение состояния к 14-му дню заболевания). Пороговое значение критерия Хи-квадрат для оценки статистической значимости результатов принято равным 0,1. Применяли модель с фиксированным эффектом, если индекс гетерогенности составлял $I^2 \leq 40\%$, и использовалась модель случайных эффектов, если значения индекса гетерогенности составляли $I^2 > 40\%$. С целью оценки публикационного смещения использовано построение воронкообразной диаграммы рассеяния. Статистический анализ проведён с помощью Review Manager 5.4 (Кокрановское сотрудничество) [Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4.1, The Cochrane Collaboration, 2020.].

Результаты

Двумя исследователями независимо друг от друга произведён поиск литературных источников в соответствии с установленными критериями включения и исключения с последующим сопоставлением полученных результатов, которые были идентичны. Результаты поиска представлены на рис. 1.

Сведения об исключённых из анализа исследованиях и причинах исключения представлены в табл. 2.

В табл. 3 приведены сведения об исследованиях, включённых в метаанализ.

В метаанализ было включено 15 рандомизированных клинических исследований (9 с уровнем доказательности ПА и 7 с уровнем доказательности ПС) и 7 нерандомизированных исследования (1 с высоким риском систематической ошибки и 6 — со средним). Исследования включали преимущественно пациентов с средне-тяжёлой и тяжёлой формой заболевания. В це-

Таблица 2. Перечень исследований, исключённых из систематического обзора исследований
Table 2. List of studies excluded from the systematic review of studies

Автор, год	Причина не включения	Источник
Maslennikov R. et al, 2021	Нет доступа к полной версии исследования	[12]
Антонов В. Н. и др., 2020	Не представлены данные по оцениваемым исходам	[13]
NCT04370834	Включён единственный пациент	[14]
Kumar P. N. et al, 2021	Группы сравнения тоцилизумаб 4/8 мг/кг	[15]
Zhao H. et al, 2021	Включено 26 пациентов: Фавипиравир 7; Тоцилизумаб 5; Тоцилизумаб+фавипиравир 14 Согласно протоколу исследования разрешены любые вмешательства по мнению исследователя. Число пациентов в группе тоцилизумаба, также получавших противовирусные препараты (формально также комбинированная терапия) не указано, ввиду чего понять сколько пациентов реально получали комбинированную терапию не возможно.	[16]
Wang D. et al, 2021	Нет доступа к полной версии исследования	[17]
Rodríguez-Baño J. et al, 2021, SAM-COVID-19	В группах сравнения применялись стероиды в средневисоких дозах и пульсовых дозах (т.е. в дозировках более 1 мг/кг и выше), что не соответствует терапии в других исследованиях	[18]
Huet T. et al, 2020	Пациенты из группы анакинра и группы исторического контроля не сопоставимы по клинически-значимым параметрам, в том числе по сопутствующей терапии, срокам госпитализации, сопутствующей патологии (ожирение) и терапии (антимикробная терапия)	[19]
Pontali E. et al, 2021	Имелись статистически значимые различия в частоте назначения сопутствующей терапии (азитромицин и гидроксихлорохин) в группе терапии и контроля, что могло повлиять на исходы заболевания	[20]
Mehta M. et al, 2021	Не приведены данные по рассматриваемым исходам	[21]

лом исследования были сравнимы по характеристикам включённых пациентов как по демографическим показателям, так и по клиническим характеристикам популяции пациентов, в частности частоте встречаемости сопутствующей патологии. Только 2 исследования представляли собой прямое сравнение альтернативных стратегий: исследование С. С. Бобковой и др. сравнивало тоцилизумаб с левилимабом и олокизумабом, исследование REMAP-CAP — тоцилизумаб и сарилумаб [44, 30]. В связи с чем потребовалось проведение непрямого сравнения, схема проведения которого представлена на рис. 2.

Результаты проведённого метаанализа представлены на рис. 3–5.

Результаты исследования CORIMUNI-ANA-1 были исключили из метаанализа, ввиду того, что тяжесть течения заболевания участников исследования (лёгкая–среднетяжёлая) не сопоставима с тяжестью течения заболевания у пациентов в других исследованиях (тяжёлая и крайне тяжёлая) [38].

Суммарные данные по результатам сравнения эффективности применения анти-IL ЛС у пациентов с НКИ в сравнении со стандартной терапией приведены в табл. 4.

Как видно из данных, представленных на рис. 3–5 и табл. 4, в сравнении со стандартной терапией только тоцилизумаб и анакинра продемонстрировали статистически значимое сниже-

ние относительного риска 28-дневной летальности от НКИ (ОР 0,85 [95% ДИ 0,74; 0,97] и 0,5 [95% ДИ 0,32; 0,80], соответственно). Также получены статистически достоверные данные в пользу эффективности левилимаба по критерию «ОШ улучшения к 14 дню заболевания», которое составило 2,29 [95% ДИ 1,31; 4,01] в пользу левилимаба. При этом стандартная терапия по указанному показателю была эффективнее в сравнении с тоцилизумабом: ОШ составило 1,28 [95% ДИ 1,06; 1,56] в пользу контрольной группы.

Поскольку только анакинра и тоцилизумаб продемонстрировали статистически достоверные результаты в отношении влияния на снижение относительного риска 28-дневной летальности в сравнении со стандартной терапией было проведено не прямое сравнение их эффективности, результаты которого приведены в табл. 5.

Исходя из данных, представленных в табл. 5, видно, что при не прямом сравнении тоцилизумаба и анакинры в отношении снижения ОР 28-дневной летальности последний показал большую эффективность: ОР составил 1,2 [95% ДИ 1,16; 1,25], $p=0,0001$.

Прямые сравнения альтернатив не доказали статистически достоверного снижения относительного риска 28-дневной летальности в сравнении с стандартной терапией [30, 44]. Тем не менее, в рамках настоящего сетевого метаанализа про-

Таблица 3. Сведения об исследованиях эффективности применения антиинтерлейкиновых лекарственных средств в терапии новой коронавирусной инфекции, включенных в метаанализ
Table 3. Information about efficacy studies of the use of anti-interleukin drugs in the treatment of new coronavirus infection included in the meta-analysis

Название	Дизайн	Число пациентов	Характеристика популяции пациентов	Разрешённые к применению ЛС	Летальность на 28-й день	14-дневное улучшение	Источник
Левелимаб							
Lomakin N. V. et al, 2021 CORONA	Двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое фазы III	204 пациента: Левелимаб — 103. Контроль — 101	Левелимаб: возраст 58,5±12,9 лет; женщины 42%; ИМТ 28,1 [25,5–31,6], контроль: возраст 58,2 (10,8); женщины 49%; ИМТ 28,7 [25,5–31,6]	Противовирусные, антикоагулянты, ГКС	Левелимаб: 4 из 103. Контроль: 4 из 101	Левелимаб: 65 из 103. Контроль: 44 из 103	[22]
Олокизумаб							
CL04041078, 2022	Двойное слепое, многоцентровое, плацебо-контролируемое, рандомизированное, в параллельных группах	372 пациента: Олокизумаб — 124. Плацебо — 124. RPN-104 — 124	Возраст 59,1 (26,0–93,0); женщин 47,3%	Противовирусные, антикоагулянты, симптоматическая терапия, дозы ГКС, эквивалентные преднизолону в дозировке не более 1 мг/кг	Олокизумаб: 9 из 124. Контроль: 6 из 124	Олокизумаб: 99 из 124. Контроль: 96 из 124	[23]
Тоцилизумаб							
Hermine O. et al, 2021 CORIMUNO-TOC1	Многоцентровое открытое рандомизированное исследование	131 пациента: Тоцилизумаб — 64. Контроль — 67	Среднетяжёлое и тяжёлое течение НКИ. Тоцилизумаб: возраст 64,0 (57,1–74,3); женщин 30%; ИМТ 27,9 (23,3–30,8) Контроль: возраст 63,3 (57,1–72,3); женщин 34%; ИМТ 27,4 (24,5–31,3)	Противовирусные, ГКС, симптоматическая терапия, анти-микробные ЛС	Тоцилизумаб: 7 из 63. Контроль: 11 из 67	Тоцилизумаб: 44 из 63. Контроль: 44 из 67	[24]
Salama C. et al, 2021	Рандомизированное, двойное слепое, многоцентровое, фазы III	377 пациентов: Тоцилизумаб — 250. Контроль — 127	Среднетяжёлое и тяжёлое течение НКИ. Женщин 40,8%; возраст 55,9±14,4 лет; ИМТ 32,4±7,6	Противовирусные, ГКС, симптоматическая терапия	Тоцилизумаб: 26 из 249. Контроль: 11 из 128	Тоцилизумаб: 185 из 249. Контроль: 92 из 128	[25]
Rosas I. O. et al, 2021 COVACTA	Рандомизированное, двойное слепое, многоцентровое, фазы III	438 пациента: Тоцилизумаб — 295. Контроль — 143	Тяжёлое течение НКИ. Женщины — 30%; средний возраст (±SD) 60,9±14,6 года в группе тоцилизумаба и 60,6±13,7 года в группе плацебо.	Противовирусные, ГКС, симптоматическая терапия	Тоцилизумаб: 58 из 294. Контроль: 28 из 144	Тоцилизумаб: 146 из 294. Контроль: 56 из 144	[26]
Salvarani C. et al, 2021 RCT-TCZ-COVID-19	Многоцентровое открытое рандомизированное исследование	130 пациентов: Тоцилизумаб — 63. Контроль — 67	Среднетяжёлое и тяжёлое течение НКИ. Группа тоцилизумаба: женщин 30%; возраст 64 (57,1–74,3); ИМТ 27,9 (23,3–30,8)	Противовирусные, антикоагулянты, симптоматическая терапия	Тоцилизумаб: 2 из 60. Контроль: 1 из 63	Тоцилизумаб: 34 из 60. Контроль: 36 из 63	[27]

Продолжение табл. 3.
Continuation of the table. 3.

Название	Дизайн	Число пациентов	Характеристика популяции пациентов	Разрешённые к применению ЛС	Летальность на 28-й день	14-дневное улучшение	Источник
Группа контроля: Женщин 34%; возраст 63,3 (57,1–72,3); ИМТ 27,4 (24,5–31,3)							
Somers E. C. et al, 2021	Одноцентровое когортное исследование	154 пациента: Тоцилизумаб — 78. Контроль — 76	Тяжёлое течение (ИВЛ); возраст 58±14,9; женщин 34%; ИМТ 34,1±9,5	Гидроксихлорохин Ремдесивир ГКС	Тоцилизумаб: 14 из 78. Контроль: 27 из 76	—	[28]
Soin A. S. et al, 2021, COVINTOC	Открытое, многоцентровое, рандомизированное, контролируемое исследование	179 пациентов: Тоцилизумаб — 91. Контроль — 88	Среднетяжёлое и тяжёлое течение НКИ. Группа тоцилизумаба: возраст 56 (47–63); женщин 16%; ИМТ 27,0 (4,4). Группа контроля: возраст 54 (43–63); женщин 14%; ИМТ 26,8 (4,6)	ГКС, поддерживающая терапия	Тоцилизумаб: 13 из 91. Контроль: 15 из 89	Тоцилизумаб: 64 из 91. Контроль: 66 из 88	[29]
Gordon A. C. et al, 2021 REMAP-CAP	Рандомизированное, адаптивное, многоцентровое исследование	895 пациентов: Тоцилизумаб — 366. Сарилумаб — 48. Контроль — 412. Другие терапевтические домены — 69	Тяжёлое течение НКИ. Возраст 61,4±12,7; женщины 27%; ИМТ 30,5 (26,8–34,9)	ГКС, терапия согласно другим доменам	Тоцилизумаб: 98 из 353. Контроль: 142 из 402	Тоцилизумаб: 119 из 353. Контроль: 105 из 402	[30]
Моисеев С. В. и др., 2021	Ретроспективное когортное исследование	328 пациентов: Тоцилизумаб — 159. Контроль — 169	Тяжёлое течение; 57% мужчины; медиана возраста 59 лет	Терапия согласно временным клиническим рекомендациям	Тоцилизумаб: 74 из 159. Контроль: 85 из 169	—	[31]
Сарилумаб							
Lescure F. X. et al, 2021	Адаптивное, рандомизированное, многоцентровое, двойное слепое, фазы III	416 пациентов: Сарилумаб 400 мг — 173. Сарилумаб 200 мг — 159. Контроль — 84	Тяжёлое течение НКИ. Возраст 59,0 (50,0–68,0); женщины 37%; ИМТ более 30 кг/м ² 42%	Противовирусные (в том числе гидроксихорохин, азитромицин), ГКС, симптоматическая терапия	Контроль: 58 из 84. Сарилумаб 200 мг: 111 из 159. Сарилумаб 400 мг: 124 из 173.	Нет данных	[32]
NCT04315298, 2021	Многоцентровое, плацебо-контролируемое, рандомизированное, двойное слепое исследование фазы II/III	Фаза II Сарилумаб 200 мг — 187. Сарилумаб 400 мг — 180. Контроль — 90. Фаза III Сарилумаб 200 мг — 242	Тяжёлое течение НКИ	ГКС, противовирусные, симптоматическая терапия	Контроль: 24 из 90. Сарилумаб 200 мг: 60 из 187. Сарилумаб 400 мг: 49 из 180	Нет данных	[33]

Продолжение табл. 3.
Continuation of the table. 3.

Название	Дизайн	Число пациентов	Характеристика популяции пациентов	Разрешённые к применению ЛС	Летальность на 28-й день	14-дневное улучшение	Источник
Gordon A. C. et al, 2021 REMAP-CAP	Рандомизированное, адаптивное, многоцентровое исследование	Сарилумаб 400 мг — 338. Контроль — 170	Тяжёлое течение НКИ; возраст 61,4±12,7; женщины 27%; ИМТ 30,5 (26,8–34,9) Сарилумаб Контроль — 412. Другие терапевтические домены — 69	ГКС, терапия согласно другим доменам	Сарилумаб: 10 из 48. Контроль: 142 из 402	Сарилумаб: 22 из 48. Контроль: 105 из 402	[30]
		895 пациентов: Тоцилизумаб — 366. Сарилумаб 400 мг — 48.					
		Контроль — 412. Другие терапевтические домены — 69					
CORIMUNO-SARI-1	Открытое, многоцентровое, адаптивное, рандомизированное, контролируемое исследование фазы II/III	144 пациентов: Сарилумаб 400 мг — 68. Контроль — 76	Контроль Возраст 62,8 (56,0–71,7); женщин 22%; ИМТ 28,7 (24,1–31,2)	ГКС, антикоагулянты, противовирусные, антимикробные ЛС	Сарилумаб: 8 из 68. Контроль: 14 из 76	Сарилумаб: 44 из 68. Контроль: 50 из 76	[34]
		Сарилумаб 400 мг — 68. Контроль — 76					
Merchante N. et al, 2022 SARICOR	Рандомизированное, открытое, контролируемое, фазы II	Сарилумаб 200 мг — 37. Сарилумаб 400 мг — 39. Контроль — 39	Среднетяжёлое и тяжёлое течение НКИ Возраст 59 (51–70); женщин 32%; ИМТ 31 (26–33)	ГКС, гепарин, ремдесивир, симптоматическая терапия	Сарилумаб 200 мг: 4 из 37. Сарилумаб 400 мг: 0 из 39. Контроль: 3 из 39	Сарилумаб 200 мг: 28 из 37. Сарилумаб 400 мг: 30 из 39. Контроль: 30 из 39	[35]
		Сарилумаб 200/400 мг — 99. Контроль — 102					
Sancho-López A. et al, 2021 SARTRE Study	Многоцентровое, рандомизированное, открытое, фазы III	Сарилумаб 200/400 мг — 99. Контроль — 102	Сарилумаб Возраст 60,0 (52,0, 69,0); женщин 28%; ИМТ 28,86±4,49 Контроль Возраст 60,0 (54,0, 66,0); женщин 31%; ИМТ 28,85±4,82	ГКС, антикоагулянты	Сарилумаб: 2 из 99. Контроль: 2 из 102	—	[36]
		Сарилумаб 200/400 мг — 99. Контроль — 102					
Della-Torre E. et al, 2020	Открытое наблюдательное исследование	56 пациентов: Сарилумаб 400 мг — 28. Контроль — 28.	Мужчин 78%; Медиана возраста 56 лет	ГКС, антикоагулянты, плаквенил, антимикробные ЛС	Сарилумаб: 2 из 28. Контроль: 5 из 28	—	[37]
		Сарилумаб 400 мг — 28. Контроль — 28.					
CORIMUNO-ANA-1, 2021	Многоцентровое открытое рандомизированное исследование	Анакинра — 59. Контроль — 55	Лёгкое и среднетяжёлое течение НКИ Анакинра: возраст 67,0; (55,5–74,3); женщины 27%;	Противовирусные, ГКС, антикоагулянты, антимикробные ЛС	Контроль: 13 из 55. Анакинра: 16 из 59	—	[38]

Продолжение табл. 3.
Continuation of the table. 3.

Название	Дизайн	Число пациентов	Характеристика популяции пациентов	Разрешённые к применению ЛС	Летальность на 28-й день	14-дневное улучшение	Источник
ИМТ — 27,4 (24,9; 32,0) Контроль: возраст 64,9 (59,5–78,3); женщин 33%; ИМТ 26,8 (24,7; 31,5)							
Kutiazoroulou E. et al, 2021	Двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое фазы III	594 пациента: Анакинра — 405. Контроль — 189	91,6% тяжёлое течение НКИ; возраст 61,9 (12,1); женщин 42,1%; ИМТ — 29,5 (5,5)	Противовирусные, антикоагулянты, ГКС, антимикробные ЛС	Контроль: 13 из 189. Анакинра: 13 из 405	Контроль: 128 из 189. Анакинра: 314 из 405	[39]
Bozzi G. et al, 2021	Проспективное когортное исследование	120 пациента: Анакинра — 65. Контроль — 55	Тяжёлое течение НКИ Анакинра: возраст 60 (54–69); женщины 20% Контроль: возраст 63 (55–76); женщины 20%	Противовирусные, антикоагулянты, ГКС, антимикробные ЛС	Анакинра: 9 из 65. Контроль: 19 из 55	—	[40]
Kooistra E. J. et al, 2020	Проспективное когортное исследование	60 пациентов: Анакинра — 21. Контроль — 39	Тяжёлое течение НКИ (пациенты на ИВЛ); мужчин 75%; медиана возраста 65 лет	Противовирусные, антикоагулянты, ГКС, антимикробные ЛС	Анакинра: 4 из 21. Контроль: 7 из 39	—	[41]
Канакинумаб							
Caicchio R. et al, 2021	Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое	Канакинумаб — 227. Контроль — 227	Средний возраст 59 лет, примерно половина страдала ожирением (ИМТ >30)	ГКС, антимикробные препараты, азитромицин, плаквенил, рем-десивир	Канакинумаб: 11 из 223. Контроль: 16 из 222	Канакинумаб: 165 из 227. Контроль: 161 из 227	[42]
Нетакимаб							
Avdeev S. N. et al, 2021	Ретроспективное исследование «случай-контроль»	171 пациент: Нетакимаб — 83. Контроль — 88	Медиана возраста 61 год; мужчин 51%	Терапия согласно временным клиническим рекомендациям	Контроль: 9 из 88. Нетакимаб: 7 из 83	—	[43]
Прямое сравнение олокизумаба, сарилумаба и тоцилизумаба							
Бобкова 2021	Наблюдательное ретроспективное когортное исследование	Тоцилизумаб п/к — 114. Тоцилизумаб в/в — 86. Левелимаб — 100. Олокизумаб — 100	Мужчин 50%; средний возраст пациентов 65,5 лет	Не указана	Тоцилизумаб: 14 из 200. Олокизумаб: 5 из 100. Левелимаб: 11 из 100	—	[44]

Примечание. ЛС — лекарственные средства; ГКС — глюкокортикостероиды; НКИ — новая коронавирусная инфекция.
Note. D — drugs; GKS — glucocorticosteroids; NCI — new coronavirus infection.

ведено смешанное сравнение эффективности альтернативных стратегий. Результаты представлены на рис. 6.

Непрямое сравнение продемонстрировало, что тоцилизумаб был эффективнее сарилумаба в отношении снижения ОР 28-дневной летальности, в то время как сравнение тоцилизумаба с левилимабом и олокизумабом продемонстрировало большую эффективность последних.

С целью оценки публикационного смещения применена методика построения воронкообразных диаграмм рассеяния (см. рис. 6).

Как видно из данных, представленных на рис. 6, *a*, наблюдали асимметричность относительно оси центральной тенденции в области больших значений оси ординат, что свидетельствует о публикационном смещении результатов клинических исследований с небольшим числом пациентов. При этом результаты крупных клинических исследований были распределены относительно симметрично, что свидетельствует об отсутствии публикационного смещения их результатов. В связи с этим невозможно однозначно судить о наличии публикационного смещения среди исследований эффективности тоцилизумаба, включённых в метаанализ по исходу «ОР 28-дневной летальности». Исходя из данных, представленных на рис. 6, *b* и *c*, видно,

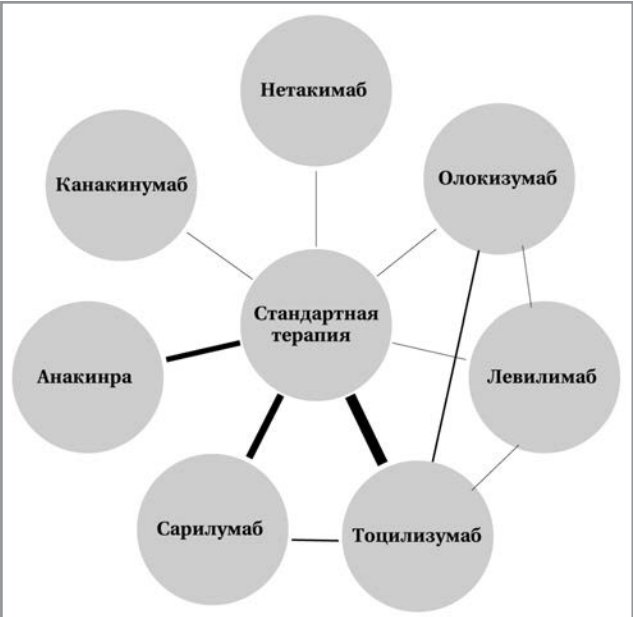


Рис. 2. Схема непрямого сравнения альтернативных стратегий
Fig. 2. Scheme of indirect comparison of alternative strategies.

что имеет место асимметричность относительно оси центральной тенденции вдоль всей оси ординат, что свидетельствует о публикационном

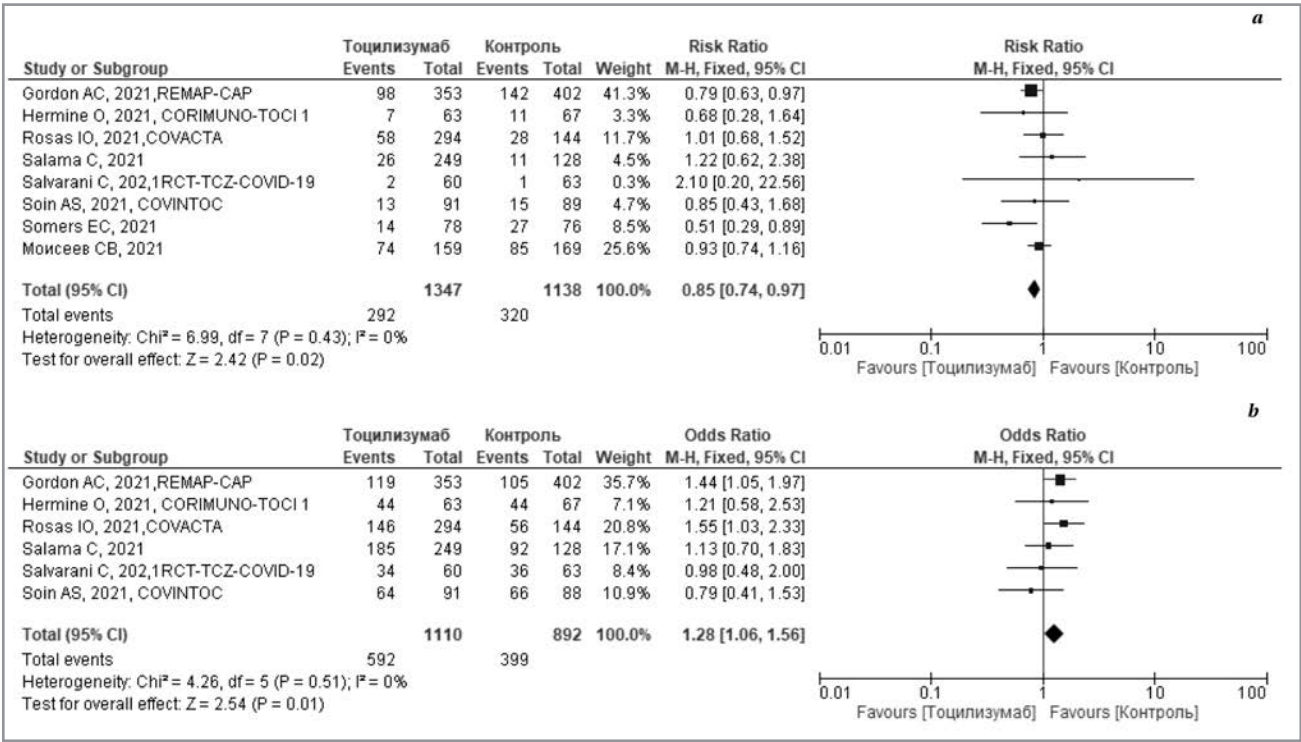


Рис. 3. Метаанализ исследований эффективности тоцилизумаба.
a — относительный риск 28-дневной летальности; *b* — отношение шансов улучшения к 14-му дню заболевания.
Fig. 3. Meta-analysis of studies on the efficacy of tocilizumab.
a — relative risk of 28-day mortality; *b* — odds ratio of improvement to the 14th day of the disease.

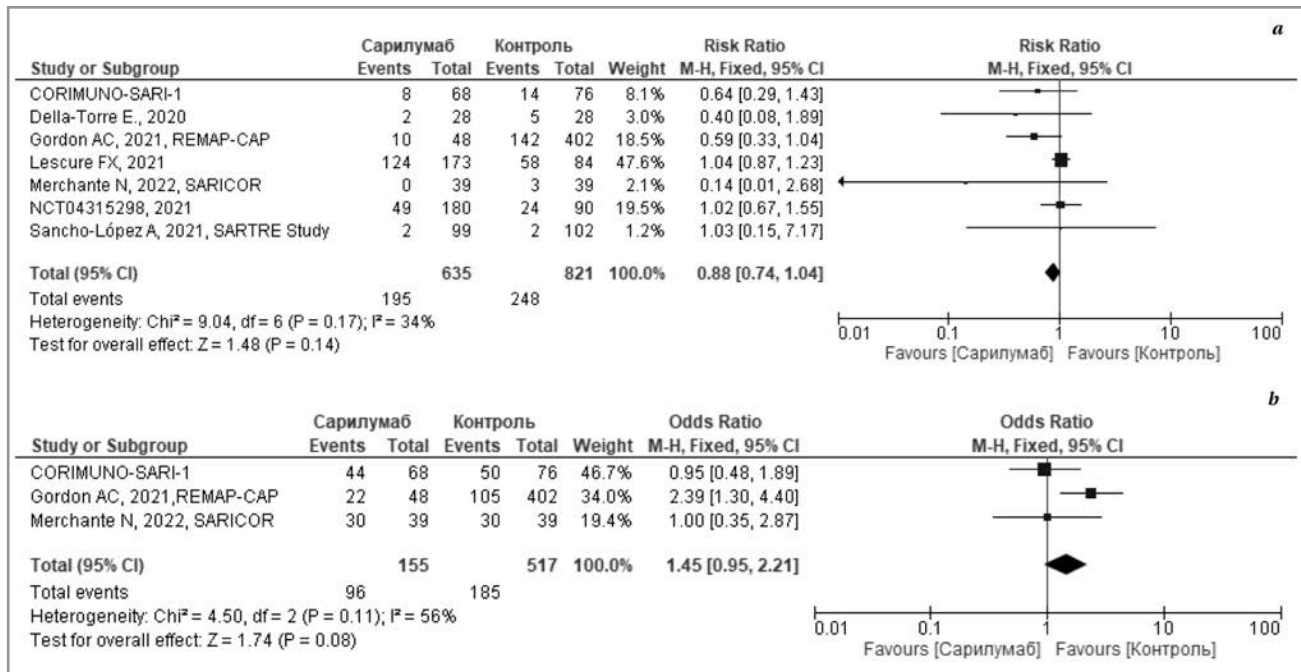


Рис. 4. Метаанализ исследований эффективности сарилумаба 400 мг.

a — относительный риск 28-дневной летальности; *b* — отношение шансов улучшения к 14-му дню заболевания.

Fig. 4. Meta-analysis of studies on the efficacy of sarilumab 400 mg.

a — relative risk of 28-day mortality; *b* — odds ratio of improvement to the 14th day of the disease.

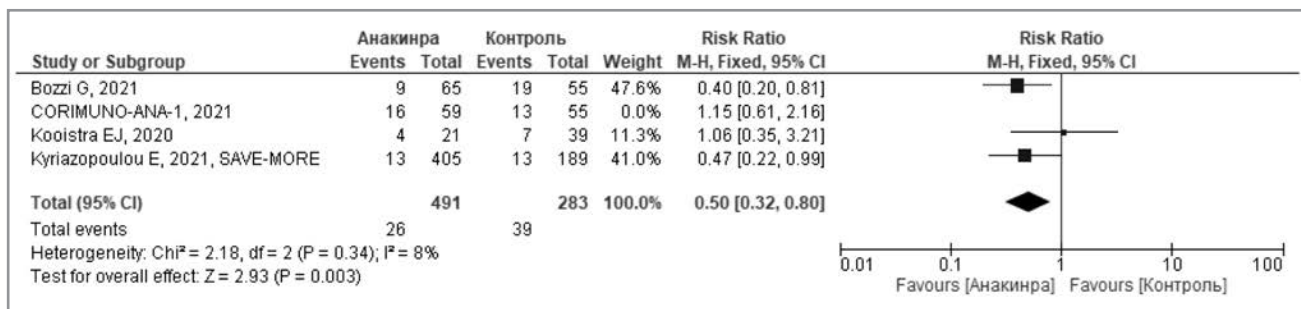


Рис. 5. Метаанализ исследований эффективности анакинры.

Относительный риск 28-дневной летальности.

Fig. 5. Meta-analysis of studies on the efficacy of anakinra.

Relative risk of 28-day mortality.

смещении результатов исследований эффективности сарилумаба и анакинры в отношении исхода «ОР 28-дневной летальности».

Обсуждение

В настоящее время в РФ только для трёх ЛС из группы анти-ИЛ (тоцилизумаба, олокизумаба, анакинры и левилимаба) в рамках процедуры ускоренной регистрации в инструкцию по медицинскому применению в качестве показания внесена патогенетическая терапия НКИ. Для сарилумаба и канакинумаба их применение при НКИ до сих пор остаётся фор-

мально off-label. Применение указанного класса ЛС по новым показаниям требует постоянной систематизации информации о её эффективности и безопасности.

В проведённый нами систематический обзор и метаанализ включены все доступные на май 2022 г. результаты рандомизированных и нерандомизированных исследований, демонстрирующие эффективность применения анти-ИЛ лекарственных средств при COVID-19. Результаты метаанализа полученных данных продемонстрировали, что только тоцилизумаб и анакинра превосходят стандартную терапию в отношении относительного риска 28-дневной летальности (ОР

Таблица 4. Данные по результатам сравнения эффективности применения анти-IL ЛС у пациентов с НКИ в сравнении со стандартной терапией

Table 4. Data on the results of comparing the effectiveness of anti- interleukin drugs in patients with NCI in comparison with standard therapy

ЛС vs контроль	ОР 28-дневной летальности [95% ДИ]	ОШ улучшения к 14-му дню заболевания [95% ДИ]
Тоцилизумаб	0,85 [0,74; 0,97], $p=0,02$	1,28 [1,06; 1,56], $p=0,01$ в пользу контроля
Сарилумаб 400 мг	0,88 [0,74; 1,04], $p=0,14$	1,45 [0,95; 2,21], $p=0,08$
Анакинра	0,5 [0,32; 0,80], $p=0,003$	—
Канакинумаб	0,68 [0,32; 1,44], $p=0,31$	0,91 [0,60; 1,37], $p=0,67$
Левелимаб	0,98 [0,25; 3,81], $p=0,97$	2,29 [1,31; 4,01], $p=0,003$
Олокизумаб	1,50 [0,55; 4,08], $p=0,42$	1,15 [0,62; 2,12], $p=0,64$
Нетакимаб	0,82 [0,32; 2,11], $p=0,68$	—

Примечание. ОР — относительный риск; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ЛС — лекарственное средство.

Note. OR — relative risk; OR — odds ratio; CI — confidence interval; D — drug.

Таблица 5. Результаты непрямого сравнения эффективности ЛС тоцилизумаб и анакинры в отношении снижения относительного риска 28-дневной летальности

Table 5. Results of an indirect comparison of the efficacy of tocilizumab and anakinra to reducing the relative risk of 28-day mortality

Критерий	Тоцилизумаб	Анакинра	Результаты непрямого сравнения
ОР 28-дневной летальности	0,85 [95% ДИ 0,74; 0,97], $p=0,02$	0,5 [95% ДИ 0,32; 0,80], $p=0,02$	1,2 [95% ДИ 1,16; 1,25], $p=0,0001$

Примечание. ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал.

Note. OR — relative risk; CI — confidence interval.

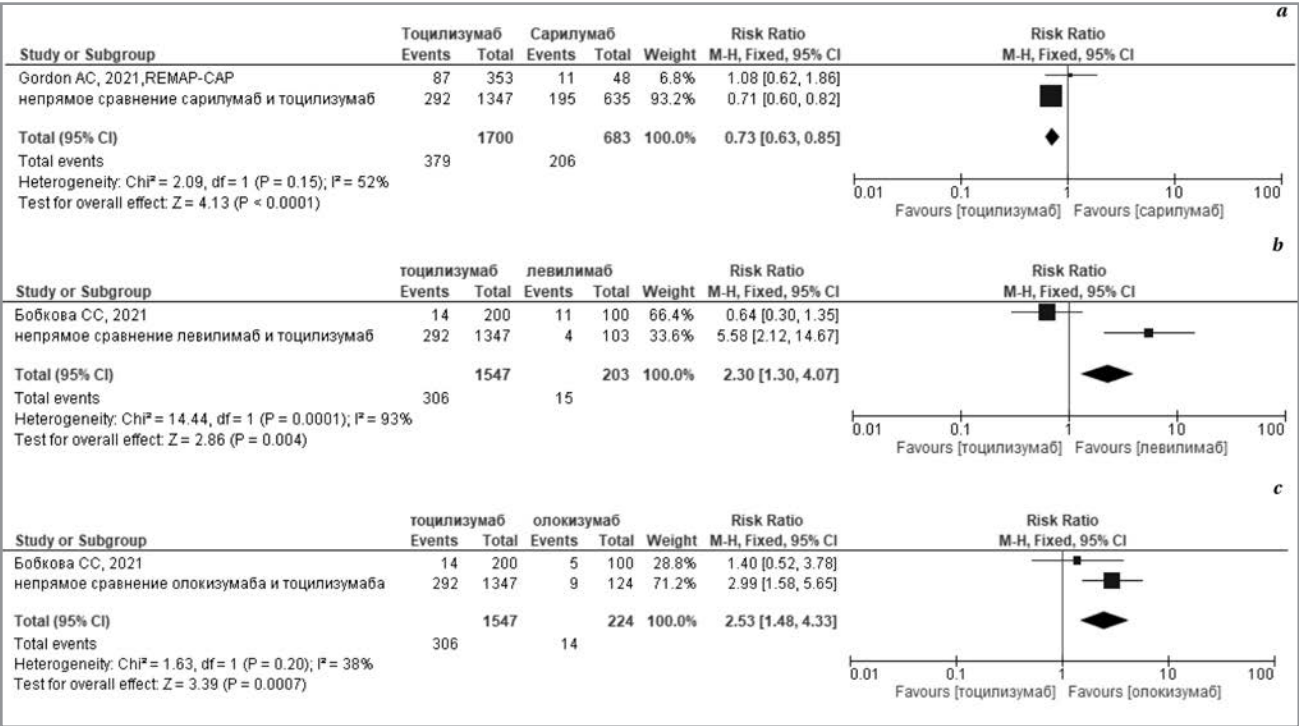


Рис. 6. Результаты смешанного сравнения (a) тоцилизумаба и сарилумаба; (b) тоцилизумаба и левелимаба; (c) тоцилизумаба и олокизумаба.

Fig. 6. Results of a mixed comparison (a) of tocilizumab and sarilumab; (b) tocilizumab and levilimab; (c) tocilizumab and olokizumab

0,85 [95% ДИ 0,74; 0,97] и 0,5 [95% ДИ 0,32; 0,80], соответственно). Для левилимаба в сравнении со стандартной терапией продемонстрирована большая эффективность в отношении показателя «ОШ улучшения к 14-му дню заболевания», которое составило 2,29 [1,31; 4,01].

При непрямом сравнении тоцилизумаба и анакинры в отношении снижения ОР 28-дневной летальности последний показал большую эффективность: ОР составил 1,2 [95% ДИ 1,16; 1,25].

Крайне важно подчеркнуть высокие риски публикационного смещения: преимущественного опубликования положительных результатов исследований (т. е. соответствующих цели авторов) и не опубликование отрицательных и неопределённых результатов, что может не позволить достоверно оценить эффекты и безопасность изучаемого вмешательства [45]. Для сарилумаба и анакинры такие риски крайне велики. Более того, необходимо отметить, что исследования, в которых оценивали эффективность левилимаба и олокизумаба в сравнении с контролем, также как и исследование прямого сравнения олокизумаба, тоцилизумаба и левилимаба, обладали несравнимо меньшей мощностью в сравнении с исследованиями тоцилизумаба: суммарно левилимаб в рамках исследований получили 203 пациента, олокизумаб — 224 пациента, в то время как эффективность тоцилизумаба оценена суммарно у 1700 пациентов [22, 23, 44].

Безусловно требуется дальнейшее изучение как эффективности, так и безопасности анти-ИЛ, в том числе в рамках исследований реальной клинической практики, которое позволит найти «золотую середину» между пользой и рисками их применения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

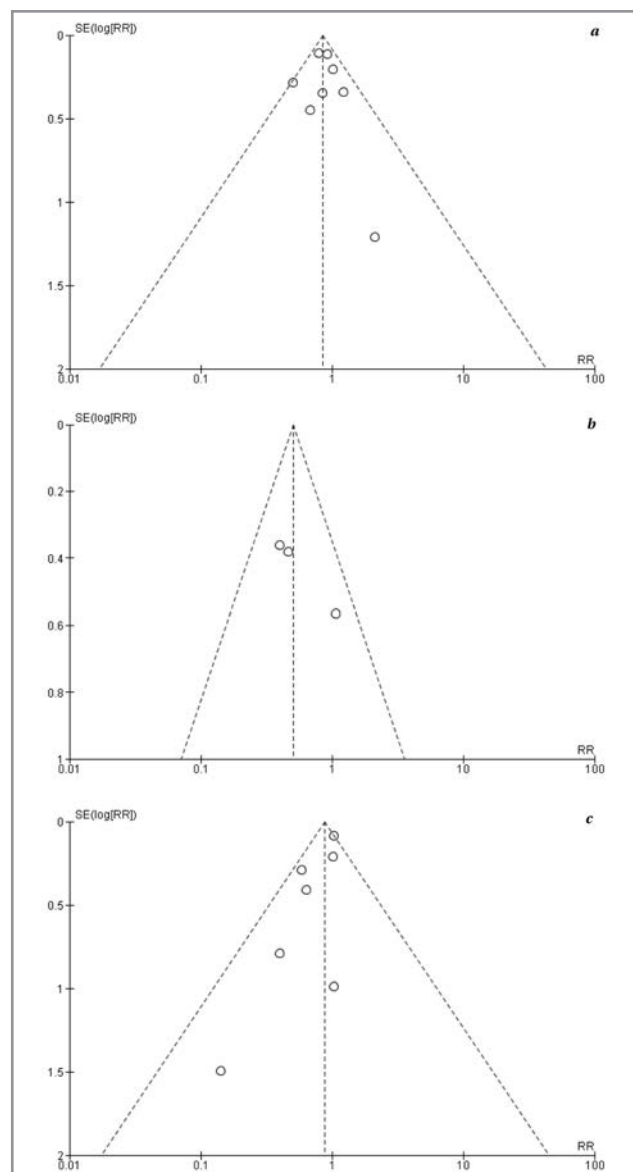


Рис. 7. Воронкообразные диаграмма рассеяния по исходу «ОР 28-дневной летальности».

a — тоцилизумаб; *b* — анакинра; *c* — сарилумаб.

Fig. 7. Funnel-shaped scattering diagrams of the outcome of the «OR 28-day mortality»: (*a*) tocilizumab; (*b*) anakinra; (*c*) sarilumab

Литература/References

1. (Временные методические рекомендации. Профилактика диагностики и лечение новой коронавирусной инфекции (версия 15.0 от 22.02.2022. Доступно по ссылке: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V16.pdf. [Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (version 16.0 of 18/08/2022). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V16.pdf. Accessed 01Sep2022. (in Russian)]
2. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395: 507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
3. Del Valle D.M., Kim-Schulze S., Huang H.H., Beckmann N.D., Nirenberg S., Wang B. et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med*. 2020; 26:1636–1643. doi: 10.1038/s41591-020-1051-9.
4. Dorward D.A., Russell C.D., Um I.H., Elshani M., Armstrong S.D., Penrice-Randal R. et al. Tissue-specific immunopathology in fatal COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021; 203: 192–201. doi: 10.1164/rccm.202008-3265OC.
5. RECOVERY Collaborative Group, Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L., Linsell L. et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021; 384: 693–704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
6. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne J.A.C., Murthy S., Diaz J.V., Slutsky A.S., Villar J., Angus D.C. et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2020; 324: 1330–1341. doi: 10.1001/jama.2020.17023.
7. World Health Organization. Therapeutics and COVID-19. Living guideline. Last updated 03 Mar 2022. Available at: <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3379>. Accessed 05Apr2022.

8. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed 05Jun2022.
9. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по ссылке: www.grls.roszdravnadzor.ru. Ссылка активна на 05 июня 2022 г. [State Register of Medicines. Available at: www.grls.roszdravnadzor.ru. Accessed 05Jun 2022. (in Russian)]
10. Реброва О.Ю., Федяева В.К., Хачатрян Г.Р. Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных контролируемых испытаниях. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2015; 1: 9–17. [Rebrova O.Yu., Fedyaeva V.K., Khachatryan G.R. Adaptation and validation of the questionnaire to assess the risk of systematic errors in randomized controlled trials. Medical technologies. Assessment and Choice. 2015; 1: 9–17. (in Russian)]
11. Реброва О.Ю., Федяева В.К. Вопросник для оценки риска систематических ошибок в нерандомизированных сравнительных исследованиях: русскоязычная версия шкалы Ньюкасл-Оттава. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2016; 3: 14–19. [Rebrova O.Yu., Fedyaeva V.K. Questionnaire for assessing the risk of systematic errors in non-randomized comparative studies: the Russian version of the Newcastle-Ottawa scale. Medical technologies. Assessment and Choice. 2016; 3: 14–19. (in Russian)]
12. Maslennikov R., Ivashkin V., Vasilieva E., Chipurik M., Semikova P., Semenets V. et al. Interleukin 17 antagonist netakimab is effective and safe in the new coronavirus infection (COVID-19). Eur Cytokine Netw. 2021; 32 (1): 8–14. doi: 10.1684/ecn.2021.0463.
13. Антонов В.Н., Игнатова Г.Л., Прибыткова О.В., Слепцова С.С., Стребова Е.А., Худякова Е.А. и др. Опыт применения олокизумаба у больных COVID-19. Терапевтический архив. 2020; 92 (12): 148–154. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200522>. [Antonov V.N., Ignatova G.L., Pribytkova O.V., Slepцова S.S., Strebkova E.A., Khudyakova E.A. et al. Experience of olokizumab use in COVID-19 patients. Ter Arkh. 2020; 92 (12): 148–154. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200522>. (in Russian)]
14. Tocilizumab for patients with cancer and COVID-19 disease. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04370834>. Accessed 05Jun2022
15. Kumar P.N., Hernández-Sánchez J., Nagel S., Feng Y., Cai F., Rabin J. et al. Safety and efficacy of Tocilizumab 4 or 8 mg/kg in hospitalized patients with moderate to severe coronavirus disease 2019 pneumonia: a randomized clinical trial. Open Forum Infect Dis. 2021; 9 (1): ofab608. doi: 10.1093/ofid/ofab608.
16. Zhao H., Zhu Q., Zhang C., Li J., Wei M., Qin Y. et al. Tocilizumab combined with favipiravir in the treatment of COVID-19: A multicenter trial in a small sample size. Biomed Pharmacother. 2021; 133: 110825. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110825.
17. Wang D., Fu B., Peng Z., Yang D., Han M., Li M. et al. Tocilizumab in patients with moderate or severe COVID-19: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial. Front Med. 2021; 15 (3): 486–494. doi: 10.1007/s11684-020-0824-3.
18. Rodríguez-Baño J., Pachón J., Carratalà J., Ryan P., Jarrín I., Yllescas M. et al. Treatment with favipiravir or corticosteroids for COVID-19 patients with hyperinflammatory state: a multicentre cohort study (SAM-COVID-19). Clin Microbiol Infect. 2021; 27 (2): 244–252. doi: 10.1016/j.cmi.2020.08.010.
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. Pontali E., Volpi S., Signori A., Antonucci G., Castellaneta M., Buzzi D. et al. Efficacy of early anti-inflammatory treatment with high doses of intravenous anakinra with or without glucocorticoids in patients with severe COVID-19 pneumonia. J Allergy Clin Immunol. 2021; 147 (4): 1217–1225. doi: 10.1016/j.jaci.2021.01.024.
21. Mehta M., Purpura L.J., McConville T.H., Neidell M.J., Anderson M.R., Bernstein E.J. et al. What about tocilizumab? A retrospective study from a NYC Hospital during the COVID-19 outbreak. PLoS One. 2021; 16 (4): e0249349. doi: 10.1371/journal.pone.0249349.
22. Lomakin N.V., Bakirov B.A., Protsenko D.N., Mazurov V.I., Musaev G.H., Moiseeva O.M. et al. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study. Inflamm Res. 2021; 70 (10–12): 1233–1246. doi: 10.1007/s00011-021-01507-5.
23. Study of the Efficacy and Safety of a Single Administration of Olokizumab and RPH-104 with standard therapy in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection (COVID-19). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04380519>. Accessed 05Jun2022.
24. Hermine O., Mariette X., Tharaux P.L., Resche-Rigon M., Porcher R., Ravaud P. et al. Effect of Tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and Moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2021; 181 (1): 32–40. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6820.
25. Salama C., Han J., Yau L., Reiss W.G., Kramer B., Neidhart J.D. et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. N Engl J Med. 2021; 384 (1): 20–30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340.
26. Rosas I.O., Bräu N., Waters M., Go R.C., Hunter B.D., Bhagani S. et al. Tocilizumab in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia. N Engl J Med. 2021; 384 (16): 1503–1516. doi: 10.1056/NEJMoa2028700.
27. Salvarani C., Dolci G., Massari M., Merlo D.F., Cavuto S., Savoldi L. et al. Effect of Tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2021; 181 (1): 24–31. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6615.
28. Somers E.C., Eschenauer G.A., Troost J.P., Golob J.L., Gandhi T.N., Wang L. et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. Clin Infect Dis. 2021; 73 (2): e445–e454. doi: 10.1093/cid/ciaa954.
29. Soin A.S., Kumar K., Choudhary N.S., Sharma P., Mehta Y., Kataria S. et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2021; 9 (5): 511–521. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00081-3.
30. Gordon A.C., Mouncey P.R., Al-Beidh F., Rowan K.M., Nichol A.D., Arabi Y.M. et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill Patients with COVID-19. N Engl J Med. 2021; 384 (16): 1491–1502. doi: 10.1056/NEJMoa2100433.
31. Моисеев С.В., Авдеев С.Н., Тао Е.А., Бровко М.Ю., Яворовский А.Г., Умбетова К.Т. и др. Эффективность тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ: ретроспективное когортное исследование. Клиническая фармакология и терапия. 2020; 29 (4): 17–25. doi: 10.32756/0869-5490-2020-4-17-25. [Moiseev S.V., Avdeev S.N., Tao E.A., Brovko M.Yu., Yavorovsky A.G., Umbetova K.T. et al. Efficacy of tocilizumab in patients with COVID-19 hospitalized in the ICU: a retrospective cohort study. Klin Pharmacol Ter. 2020; 29 (4): 17–25. DOI 10.32756/0869-5490-2020-4-17-25. (in Russian)]
32. Lescure E.X., Honda H., Fowler R.A., Lazar J.S., Shi G., Wung P. et al. 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.
33. Sivapalasingam S., Lederer D.J., Bhore R., Hajizadeh N., Criner G., Hosain R., Mahmood A., Giannelou A. et al. Sarilumab-COVID-19 Study Team. Efficacy and safety of Sarilumab in hospitalized patients with COVID-19: a randomized clinical trial. Clin Infect Dis. 2022 Feb 26: ciac153. doi: 10.1093/cid/ciac153.
34. CORIMUNO-19 Collaborative group. Sarilumab in adults hospitalised with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia (CORIMUNO-SARI-1): An open-label randomised controlled trial. Lancet Rheumatol. 2022; 4(1): e24–e32. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00315-5.
35. Merchante N., Cárcel S., Garrido-Gracia J.C., Trigo-Rodríguez M., Moreno M.Á.E., León-López R. et al. Early use of Sarilumab in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia and features of systemic inflammation: the SARICOR randomized clinical trial. Antimicrob Agents Chemother. 2022; 66 (2): e0210721. doi: 10.1128/AAC.02107-21.
36. Sancho-López A., Caballero-Bermejo A.F., Ruiz-Antorán B., Muñoz Rubio E., García Gasalla M., Buades J. et al. Efficacy and safety of Sarilumab in patients with COVID19 pneumonia: a randomized, phase III Clinical trial (SARTRE Study). Infect Dis Ther. 2021; 10 (4): 2735–2748. doi: 10.1007/s40121-021-00543-2.
37. Della-Torre E., Campochiaro C., Cavalli G., De Luca G., Napolitano A., La Marca S. et al. Interleukin-6 blockade with sarilumab in severe COVID-19 pneumonia with systemic hyperinflammation: an open-label cohort study. Ann Rheum Dis. 2020; 79 (10): 1277–1285. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218122.
38. CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2021; 9 (3): 295–304. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30556-7.
39. Kyriazopoulou E., Poulakou G., Milonidis H., Metallidis S., Adamis G., Tsiakos K. et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. Nat Med. 2021; 27 (10): 1752–1760. doi: 10.1038/s41591-021-01499-z.
40. Bozzi G., Mangioni D., Minoia F., Aliberti S., Grasselli G., Barbeta L. et al. Anakinra combined with methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia and hyperinflammation: An observational cohort

- study. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Feb; 147 (2): 561–566.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.11.006.
41. Kooistra E.J., Waalders N.J.B., Grondman I., Janssen N.A.F., de Nooijer A.H., Netea M.G. et al. Anakinra treatment in critically ill COVID-19 patients: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2020; 24 (1): 688. doi: 10.1186/s13054-020-03364-w.
 42. Caricchio R., Abbate A., Gordeev I., Meng J., Hsue PY, Neogi T. et al; CAN-COVID Investigators. Effect of Canakinumab vs Placebo on survival without invasive mechanical ventilation in patients hospitalized with severe COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021; 326 (3): 230–239. doi: 10.1001/jama.2021.9508.
 43. Avdeev S.N., Trushenko N.V., Tsareva N.A., Yaroshetskiy A.I., Merzhoeva Z.M., Nuralieva G.S. et al. Anti-IL-17 monoclonal antibodies in hospitalized patients with severe COVID-19: A pilot study. *Cytokine*. 2021 Oct; 146: 155627. doi: 10.1016/j.cyt.2021.155627.
 44. Бобкова С.С., Жуков А.А., Проценко Д.Н., Самойленко В.В., Тюрин И.Н. Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов моноклональных антител к ИЛ-6 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 тяжелого течения. Ретроспективное когортное исследование. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2021; 1: 69–76. doi: 10.21320/1818-474X-2021-1-69-76. [Bobkova S.S., Zhukov A.A., Protsenko D.N., Samoylenko V., Tyurin I.N. Comparative efficacy and safety of the use of IL-6 monoclonal antibodies in patients with severe new COVID-19 coronavirus infection. A retrospective cohort study. *Bulletin of Intensive Care* named after A.I. Saltanov. 2021; 1: 69–76. doi: 10.21320/18-474 X-2021-1-69-76. (in Russian)]
 45. Реброва О.Ю., Домбровский В.С. К вопросу о регистрации и опубликовании результатов клинических испытаний, проводимых в Российской Федерации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2014; 2 (16): 8–10. [Rebrova O.Y., Dombrovsky V.C. On the issue of registration and publication of the results of clinical trials conducted in the Russian Federation. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2014; 2 (16): 8–10. (in Russian)]

Информация об авторах

Гомон Юлия Михайловна — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России; врач-клинический фармаколог, СПб ГБУЗ «Больница Святого Великомученика Георгия», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0001-7704-9900

Колбин Алексей Сергеевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России; профессор кафедры фармакологии, медицинский факультет, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-1919-2909

Фахрутдинова Айгуль Минсалиховна — врач-терапевт, пульмонолог, отделение терапии, СПб ГБУЗ «Больница Святого Великомученика Георгия», Санкт-Петербург, Россия

Усманова Татьяна Андреевна — научный сотрудник, кафедра клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Султанова Флора Миргалимовна — координатор учебного центра РОЭХ, СПб ГБУЗ Больница Св. Георгия (Санкт-Петербург, Россия), Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0003-1626-6025

Балыкина Юлия Ефимовна — к. ф.-м. н., кафедра процессов управления, факультет прикладной математики, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0003-2143-0440

About the authors

Yuliya M. Gomon — D. Sc. in Medicine, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-based Medicine, First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlova Ministry of Health of Russia; doctor-clinical pharmacologist, Hospital of St. George the Great Martyr, St. Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0001-7704-9900

Alexey A. Kolbin — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, ФГБОУ First St. Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlova Ministry of Health of Russia; Professor of the Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-1919-2909

Aigul M. Fahrutdinova — General practitioner, pulmonologist, Department of therapy, Department of Pharmacology, Hospital of St. George the Great Martyr, St. Petersburg, Russia

Tatiana A. Usmanova — Researcher, Department of Clinical Pharmacology and Evidence-based Medicine, First St. Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlova Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia

Flora M. Sultanova — Coordinator of the training center of the Russian Society of Endoscopic Surgeons, Hospital of St. George the Great Martyr, St. Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0003-1626-6025

Yulia E. Balykina — PhD. Physical and mathematics sciences, Department of Management Processes, Faculty of Applied Mathematics, Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0003-2143-0440