DOI: 10.37489/0235-2990-2021-66-1-2-47-56

Оригинальная статья/Original Article

Барицитиниб в лечении пациентов с COVID-19: обзор международных данных и анализ результатов опыта клинического применения в российской популяции

*А. И. ЗАГРЕБНЕВА[1,2], Е.А. БАРЯХ[1], Е. И. ЖЕЛНОВА[1], Н.Г. ПОТЕШКИНА[1,2], И. П. БЕЛОГЛАЗОВА[1], З. Ю. МУТОВИНА[1,3], И. В. САМСОНОВА[1], Е. А. КОВАЛЕВСКАЯ[1], В. В. ПАРШИН[1], В. В. ПШЕНИЧНИКОВА[1], Д. С. ФОМИНА[1,2], Т. С. КРУГЛОВА[1], М. А. ЛЫСЕНКО[1,2], М. А. ДРАНИЦЫНА[4]

[1] ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» ДЗМ, М*осква, Россия*
[2] ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, *Москва, Россия*
[3] ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, *Москва, Россия*
[4] ООО «Центр научного консультирования», *Москва, Россия*

Baricitinib in the Treatment of Patients with COVID-19: A Review of International Data and Analysis of Clinical Results in the Russian Population

*ALENA I. ZAGREBNEVA[1,2], ELENA A. BARYAKH[1], EVGENIA I. ZHELNOVA[1], NATALIA G. POTESHKINA[1,2], IRINA P. BELOGLAZOVA[1], ZINAIDA YU. MUTOVINA[1,3], INNA V. SAMSONOVA[1], ELENA A. KOVALEVSKAYA[1], VASILY V. PARSHIN[1], VERA V. PSHENICHNIKOVA[1], DARIA S. FOMINA[1,2], TATYANA S. KRUGLOVA[1], MARYANA A. LYSENKO[1,2], MARGARITA A. DRANITSYNA[4]

[1] City Clinical Hospital No. 52, *Moscow, Russia*
[2] Pirogov Russian National Research Medical University, *Moscow, Russia*
[3] Central State Medical Academy, *Moscow, Russia*
[4] Center of Scientific Advice LLC, Moscow, Russia

Резюме

Эффекты барицитиниба, селективного обратимого ингибитора Янус-киназы 1 и 2, в лечении COVID-19 связаны с разными аспектами патогенеза — препятствование вирусному эндоцитозу, снижение чрезмерного воспалительного ответа и ограничение сосудистого и лёгочного повреждения, что является веским обоснованием использования барицитиниба для лечения пациентов с COVID-19. В период с апреля по май 2020 года в ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» был получен опыт клинического применения барицитиниба в терапии 113 пациентов с COVID-19: 58 (51%) женщин и 55 (49%) мужчин, средний возраст которых составлял 57±12,6 лет. Анализ результатов опыта применения барицитиниба показал, что терапия барицитинибом на фоне стандартной патогенетической терапии была признана эффективной у 95 (84%) субъектов и неэффективной — у 18 (16%). Были показаны значимые положительные изменения по сравнению с исходным уровнем следующих показателей: температура тела (с 37,2±0,8˚С до 36±0,68˚С, *p*=0,000), насыщение крови кислородом (с 95,5±3,0% до 96,5±2,2%, *p*=0,011), С-реактивный белок (с 46,1±48,0 мг/л до 33,5±43,7 мг/л, *p*=0,010), баллы по Национальной шкале раннего предупреждения (National Early Warning Score, NEWS) (с 1,7±1,3 до 1,1±1,2, *p*=0,001). С точки зрения безопасности у пациентов отмечалось небольшое снижение среднего значения числа нейтрофилов — с (3,1±1,4)×10⁹ до (3,0±2,0)×10⁹ и лимфоцитов — с (1,8±0,9)×10⁹ до (1,7±0,9)×10⁹, а также минимальные разнонаправленные изменения средних значений активности трансаминаз: аланинаминотрансфераза изменялась с 33,9±23,6 Ед/л до 34,9±47,5 Ед/л, аспартатаминотрансфераза) — с 40,6±49,0 Ед/л до 38,5±25,5 Ед/л. В целом результаты, полученные в рамках опыта клинического применения барицитиниба у 113 российских пациентов с COVID-19, согласуются с доступными данными зарубежных клинических исследований и подтверждают эффективность и безопасность барицитиниба.

Ключевые слова: COVID-19, пневмония, терапия, барицитиниб.

Для цитирования: *Загребнева А. И., Барях Е.А., Желнова Е. И., Потешкина Н.Г., Белоглазова И. П., Мутовина З. Ю., Самсонова И. В., Ковалевская Е. А., Паршин В. В., Пшеничникова В. В., Фомина Д. С., Круглова Т. С., Лысенко М. А., Драницына М. А.* Барицитиниб в лечении пациентов с COVID-19: обзор международных данных и анализ результатов

© Коллектив авторов, 2021
*Адрес для корреспонденции:
e-mail: alrheumo@mail.ru

© Team of Authors, 2021
*Correspondence to:
e-mail: alrheumo@mail.ru

опыта клинического применения в российской популяции. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 1–2: 47–56. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-1–2-47-56.

Abstract

The effects of baricitinib, a selective reversible inhibitor of Janus kinase 1 and 2, in the treatment of COVID-19 are associated with different aspects of pathogenesis — inhibition of viral endocytosis, reduction of excessive inflammatory response, and mitigation of vascular and pulmonary damage, which is a strong rationale for using baricitinib to treat patients with COVID-19. In the period from April to May 2020, City Clinical Hospital No. 52 obtained clinical experience of baricitinib clinical use in the therapy of 113 patients with COVID-19: 58 (51%) women and 55 (49%) men, whose average age was 57±12.6 years old. Analysis of the results of using baricitinib showed that therapy with baricitinib against the background of standard pathogenetic therapy was found to be effective in 95 (84%) patients and ineffective in 18 (16%). Significant positive changes were shown in comparison with the baseline level of the following indicators: body temperature (from 37.2±0.8°C to 36, ±0.68°C, *P*=0.000), blood oxygen saturation (from 95.5±3.0% to 96.5±2.2%, *P*=0.011), C-reactive protein (from 46.1±48.0 mg/L to 33.5±43.7 mg/L, *P*=0.010), National Early Warning Score (NEWS) (from 1.7±1.3 to 1.1±1.2, p=0.001). From the safety point of view, patients showed a slight decrease in the average value of the number of neutrophils — from (3.1±1.4)×10⁹ to (3.0±2.0)×10⁹ and lymphocytes — from (1.8±0,9)×10⁹ to (1.7±0.9)×10⁹, as well as minimal multidirectional changes in the mean values of transaminase activity — alanine aminotransferase changed from 33.9±23.6 U/L to 34.9±47.5 U/L, aspartate aminotransferase — from 40.6±49.0 U/L to 38.5±25.5 U/L. In general, the results obtained within the experience of the clinical use of baricitinib in 113 Russian patients with COVID-19 are consistent with the available data from foreign clinical studies and confirm the efficacy and safety of baricitinib.

Keywords: COVID-19, pneumonia, therapy, baricitinib.

For citation: *Zagrebneva A. I., Baryakh E. A., Zhelnova E. I., Poteshkina N. G., Beloglazova I. P., Mutovina Z. Yu., Samsonova I. V., Kovalevskaya E. A., Parshin V. V., Pshenichnikova V. V., Fomina D. S., Kruglova T. S., Lysenko M. A., Dranitsyna M. A.* Baricitinib in the Treatment of Patients with COVID-19: A Review of International Data and Analysis of Clinical Results in the Russian Population. *Antibiotiki i khimiotherapy.* 2021; 66: 1–2: 47–56. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-1–2-47-56.

Введение

Первое сообщение о вирусном заболевании COVID-19 (от COronaVIrus Disease 19) поступило из китайского города Ухань в декабре 2019 г. Вирус SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) принадлежит семейству *Coronaviridae* и является оболочечным вирусом, генетический материал которого представлен цепью (+)РНК. Вирус SARS-CoV-2 быстро распространился по всему миру и в конце марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила пандемию COVID-19 [1].

Передача вируса от человека к человеку может происходить воздушно-капельным и, возможно, фекально-оральным путями [2–4]. Большинство людей, инфицированных SARS-CoV-2, переносят заболевание бессимптомно или в лёгкой форме [5], однако примерно у 20% пациентов заболевание характеризуется тяжёлым или крайне тяжёлым течением с нарушениями дыхания вплоть до развития дыхательной недостаточности, а также с гипоксией, поражением >50% лёгких в течение 24–48 ч, развитием полиорганной недостаточности или шока [6].

Заболевание, вызванное SARS-CoV-2, характеризуется очень сложным патогенезом. Мишенями вируса являются эпителиальные клетки респираторного тракта, воздействие на которые приводит к диффузному повреждению альвеол и тяжёлому поражению лёгких [7]. Проникновение в восприимчивые клетки посредством связывания с рецептором (ангиотензинпревращающий фермент 2 человека — АПФ2) является первым этапом патогенеза [8]. Второй этап патогенеза характеризуется поражением лёгких, сборкой новых вирусных частиц и локализованным воспалением в лёгких [9].Через 7–8 сут после возникновения симптомов у части пациентов может начаться цитокиновый шторм, характеризующийся выраженным и неконтролируемым высвобождением провоспалительных цитокинов, что может привести к развитию вирусного сепсиса и воспалительного повреждения лёгочной ткани и, как следствие, пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), дыхательной недостаточности, а также шока, полиорганной недостаточности и смерти. Синдром внелёгочного системного гипервоспаления, дыхательная недостаточность, шок, сердечно-лёгочная недостаточность определяют третью стадию патогенеза COVID-19 [5, 9].

Ключевую роль в реакции на инфекцию SARS-CoV-2 могут играть как врождённый, так и приобретённый иммунный ответ [9]. Активная репликация вируса способствует образованию интерферона I типа (ИФН) и привлечению нейтрофилов и макрофагов, являющихся основным источником провоспалительных цитокинов, а также к активации и дисрегуляции Т-клеток [10, 11]. У пациентов с тяжёлым течением более выражены: увеличение общего числа нейтрофилов, лимфопения, селективное снижение числа CD4+ Т-клеток, CD8+ Т-клеток и NK-клеток, чрезмерная активация Т-клеток (определяемая по CD38+ и HLA-DR+) и высокая экспрессия молекул, ингибирующих Т-клетки (например, PD-1). Повышаются уровни провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые могут приводит к активации Т-хелперов 1, при этом у таких пациентов наблюдается повышение противовоспалительных интерлейкинов — ИЛ-4 и ИЛ-10 [12]. Некоторые цитокины могут влиять на тяжесть течения COVID-19: у пациентов с ОРДС повышенный уро-

вень ИЛ-6, ИЛ-17 ассоциирован с высокой вирусной нагрузкой и тяжестью заболевания [13–15]. ИЛ-17 приводит к активации цитокиновых и хемокиновых каскадов — ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-21, фактор некроза опухоли-β и моноцитарный хемоатрактантный белок-1 (MCP-1) [9, 16].

Барицитиниб как терапевтическая опция

Механизм действия. Барицитиниб является селективным и обратимым ингибитором Янус-киназы 1 и 2 (JAK1 и JAK2). JAK представляют собой ферменты, которые трансдуцируют внутриклеточные сигналы от клеточных рецепторов ряда цитокинов и факторов роста, участвующих в процессах гемопоэза, воспаления и иммунного ответа. В рамках внутриклеточного сигнального пути Янус-киназы фосфорилируют и активируют STAT (signal transducers and activators of transcription — транспортёры сигнала и активаторы транскрипции), которые в свою очередь активируют экспрессию гена в клетке. Барицитиниб модулирует эти сигнальные каскады реакций, частично ингибируя ферментативную активность JAK1 и JAK2, тем самым уменьшая фосфорилирование и активацию STAT [17]. Согласно актуальной версии инструкции по медицинскому применению препарата Олумиант, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, (редакция от 24.11.2020), барицитиниб предназначен для лечения активного ревматоидного артрита умеренной или тяжёлой степени у взрослых пациентов с непереносимостью или отсутствием адекватного ответа на лечение одним или несколькими базисными противоревматическими препаратами в виде монотерапии или в комбинации с метотрексатом [17].

С использованием алгоритмов искусственного интеллекта была выдвинута гипотеза о пользе барицитиниба у пациентов с COVID-19. Предполагается, что механизм действия барицитиниба при COVID-19 связан с ингибированием двух представителей семейства киназ: AP2-ассоциированная протеинкиназа 1 (AAK1) и циклин G-ассоциированная киназа (GAK). Так, AAK1 является основным регулятором клатрин-опосредованного эндоцитоза, вовлечённого в процесс проникновении вируса в лёгкие, таким образом, барицитиниб может препятствовать вирусному эндоцитозу в клетки лёгких [18, 19]. Было показано, что барицитиниб ингибирует активированную ИЛ-6 выработку MCP-1 в мононуклеарах периферической крови [20].

Имеются данные о том, что опосредованная ИФН активация пути JAK/STAT необходима для индукции многих ИФН-регулируемых генов, играющих ключевую роль во врождённом раннем иммунитете к вирусным инфекциям. Поэтому ингибирование сигналинга JAK/STAT потенциально может привести к нарушению ИФН звена противовирусного ответа и усилению тяжести течения инфекции SARS-CoV-2. Тем не менее, эффекты барицитиниба связаны с разными аспектами патогенеза COVID-19 — препятствование вирусному эндоцитозу, снижение чрезмерного воспалительного ответа и ограничение сосудистого и лёгочного повреждения, что является веским обоснованием использования барицитиниба для лечения пациентов с COVID-19, однако требуются дополнительные сведения для оценки соотношения положительных и отрицательных аспектов ингибирования сигналинга JAK/STAT (16).

Нежелательные явления и нежелательные реакции барицитиниба. В клинических исследованиях были выявлены следующие потенциальные нежелательные реакции: нейтропения и анемия (потенциально могут ухудшить исход в тяжёлых случаях COVID-19), повышение активности креатинкиназы (чаще у пациентов в отделении интенсивной терапии и у тяжелобольных). В некоторых исследованиях сообщается о повышении частоты инфекций дыхательных путей и других локализаций. Отмечается повышенный риск активации латентных инфекций, таких как туберкулёз, гепатит B, ветряная оспа, простой герпес и инфекционный мононуклеоз [17, 21, 22]. Также опасения в отношении применения барицитиниба у пациентов с COVID-19 связаны с повышением риска вторичных инфекций, ингибированием только отдельных звеньев патогенеза инфекции SARS-CoV-2, но не всего каскада воспалительных реакций [23].

Краткий обзор клинических исследований барицитиниба при COVID-19. К настоящему времени доступны результаты нескольких небольших исследований эффективности применения барицитиниба у пациентов с COVID-19. Далее кратко описаны результаты двух исследований добавления барицитиниба к стандартной на момент исследования схеме лечения пневмонии COVID-19 лёгкой и умеренной степени тяжести.

В пилотном открытом нерандомизированном исследовании, проведённом в Италии на 12 взрослых пациентах (2 (17%) женщины и 10 (83%) мужчин, медианный возраст составлял 63,5 (межквартильный размах (МКР) — 57,7–72,2)) с COVID-19 пневмонией лёгкой и умеренной степени тяжести, оценивали безопасность и клинические эффекты терапии барицитинибом в дополнение к лопинавиру и ритонавиру. Пациенты, последовательно госпитализированные в период 16–30 марта, в течение 2 нед. получали комбинацию барицитиниба, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, в дозе 4 мг/сут и ритонавир/лопинавир. Дополнительно, пациенты, последовательно госпитализированные до даты первого введения барицитиниба и получавшие стандартную терапию (лопинавир/ритонавир, таблетки, в дозе 250 мг 2 раза в сутки и гидроксихлорохин в дозе 400 мг/сут

в течение 2 нед.), образовали контрольную группу. В этом исследовании барицитиниб хорошо переносился, серьёзных нежелательных явлений (НЯ) не наблюдалось. У 1 пациента через 10 сут лечения терапия была прекращена по причине повышения активности трансаминаз (АСТ — 267 Ед/л; АЛТ — 298 Ед/л), что вероятно было связано с противовирусной терапией. В целом в группе введения барицитиниба наблюдалось значимое улучшение клинических характеристик и показателей дыхательной функции по сравнению с исходным уровнем. Наблюдалось значимое снижение С-реактивного белка (СРБ). В контрольной группе на 2-й неделе не было зарегистрировано значимых изменений по сравнению с исходным уровнем. Значимые улучшения по сравнению с контрольной группой наблюдались в отношении следующих показателей: лихорадка (p=0,000), насыщение крови кислородом SpO_2 (p=0,000), индекс оксигенации PaO_2/FiO_2 (p=0,017), СРБ (p=0,023) и баллы по Национальной шкале раннего предупреждения (National Early Warning Score, NEWS) (p=0,016). Перевод в отделение интенсивной терапии потребовался 33% (4/12) пациентам контрольной группы и не потребовался пациентам из группы барицитиниба (p=0,093). На 2-й неделе были выписаны 58% (7/12) пациентов из группы барицитиниба, и 8% (1/12) из контрольной группы (p=0,027). В момент выписки у 57% (4/7) пациентов, которым вводили барицитиниб, мазки из носовой и ротовой полостей были отрицательными [24].

В другом наблюдательном ретроспективном многоцентровом исследовании, проведённом в Италии на 113 взрослых пациентах (40 (35,4%) женщин и 73 (64,6%) мужчин, медианный возраст составлял 68 (межквартильный размах (МКР) — 57–76)) с COVID-19-пневмонией умеренной степени тяжести, оценивали безопасность и эффективность барицитиниба в дополнение к лопинавиру и ритонавиру. В группу введения барицитиниба в дозе 4 мг/сут и ритонавира/лопинавира в дозе 250 мг 2 раза в сутки в течение 2 нед. включали пациентов, последовательно госпитализированных в период 15 марта — 5 мая. Дополнительно в контрольную группу включили 78 пациентов, последовательно госпитализированных в период 20 февраля — 15 марта и получавших лопинавир/ритонавир и гидроксихлорохин. В группе введения барицитиниба было зарегистрировано 7 НЯ, не потребовавших прекращения терапии, включая повышение активности трансаминаз у 4 (3,5%) пациентов, носовое кровотечение вследствие передозировки гепарина у 1 пациента, инфекцию мочевыводящих путей у 1 пациента, кандидоз полости рта у 1 пациента. В группе введения барицитиниба наблюдалось значимое улучшение, по сравнению с исходным уровнем, всех клинических, лабораторных параметров и показателей дыхательной функции, за исключением агевзии/аносмии. Так, в течение терапии отмечались значимые изменения по сравнению с исходным уровнем в отношении насыщения крови кислородом SpO_2 (p=0,0018 на 2-й неделе), индекса оксигенации PaO_2/FiO_2 (p=–0,0016 и p<0,0001 на 1-й и 2-й неделе, соответственно), СРБ (p=–0,003 и p<0,0001 на 1-й и 2-й неделе, соответственно) и ИЛ-6 (p=–0,001 и p<0,0001 на 1-й и 2-й неделе, соответственно). Значимые улучшения по сравнению с контрольной группой наблюдались в отношении следующих показателей: насыщение крови кислородом SpO_2 (p=–0,0001 и p<0,0001 на 1-й и 2-й неделе, соответственно), индекс оксигенации PaO_2/FiO_2 (p=–0,001 и p<0,0001 на 1-й и 2-й неделе, соответственно), СРБ (p=0,023) и ИЛ-6 (p=0,016). 2-недельная летальность была значимо ниже в группе введения барицитиниба по сравнению с контрольной группой: 0% (0/113) против 6,4% (5/78) (p=0,010; 95% ДИ 0,0000–0,4569)]. Перевод в отделение интенсивной терапии потребовался 17,9% (14/78) пациентам контрольной группы и 0,88% (1/113) пациентам из группы барицитиниба (p<0,0001; 95% ДИ 0,0038–0,2624). Пациентов из группы введения барицитиниба чаще выписывали: 77,8% (88/113) пациентов в группе барицитиниба и 12,8% (10/78) в контрольной группе (p<0,0001; 95% ДИ 10,79–51,74) на 2-й неделе. В момент выписки доли пациентов с положительными мазками составляли 12,5% (11/88) в группе введения барицитиниба и 40% (4/10) в контрольной группе (p=0,043; 95% ДИ 0,06044–0,7737) [25].

Таким образом, в этих двух исследованиях барицитиниб проявлял эффективность и безопасность при применении у пациентов с COVID-19-пневмонией лёгкой и умеренной степени тяжести, однако эти данные могут расцениваться как поисковые, а не опорные, что связано с ограничениями этих исследований. Ограничения, в частности, обусловлены открытым нерандомизированным дизайном, выбранным контролем и в целом малым масштабом этих исследований.

С учётом предварительных клинических результатов, предполагающих положительное влияние барицитиниба на течение пневмонии COVID-19, в настоящее время проводятся масштабные клинические исследования, по результатам которых, как ожидается, можно будет сделать обоснованные выводы о пользе и рисках применения барицитиниба в составе комплексной терапии пациентов с COVID-19 различной степени тяжести.

Согласно сведениям реестра клинических исследований Национальных институтов здоровья США https://clinicaltrials.gov/ в настоящее время (доступ 19.12.2020) проводится несколько масштабных исследований применения барицитиниба у пациентов с COVID-19. Основные характеристики этих исследований резюмированы в табл. 1.

Таблица 1. **Характеристики исследований по применению барицитиниба у пациентов с COVID-19**
Table 1. **Characteristics of studies on baricitinib use in patients with COVID-19**

Номер по порядку	Номер NCT	Название	Заболевание	Вмешательство	Фаза	Масштаб	Дизайн исследования
1	NCT04340232	Безопасность и эффективность Барицитиниба при COVID-19	COVID-19	Барицитиниб	Фаза 2|3	80	Открытое исследование в одной группе
2	NCT04421027[1]	Исследование Барицитиниба (LY3009104) у субъектов с COVID-19	COVID-19	Барицитиниб Плацебо	Фаза 3	1400	Рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах
3	NCT04373044	Барицитиниб, плацебо и противовирусная терапия для лечения пациентов с умеренным и тяжёлым течением COVID-19	COVID-19 с симптомами и лабораторным подтверждением	Барицитиниб Гидроксихлорохин Плацебо	Фаза 2	144	Рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах
4	NCT04362943	Клинико-эпидемиологическая характеристика COVID-19 среди госпитализированных взрослых пациентов	COVID-19	Барицитиниб Анакинра		576	Ретроспективное исследование
5	NCT04358614	Лечение COVID-19 барицитинибом	COVID Пневмония	Барицитиниб	Фаза 2|3	12	Нерандомизированное перекрестное открытое исследование
6	NCT04346147	Клиническое исследование эффективности 3 типов лечения пациентов с пневмонией COVID-19	Пневмония COVID-19	Иматинмиб Барицитиниб Поддерживающая терапия	Фаза 2	165	Рандомизированное открытое исследование в параллельных группах
7	NCT04393051	Барицитиниб в сравнении со стандартной терапией у пациентов с COVID-19	COVID-19 SARS-CoV 2 SARS-пневмония	Барицитиниб	Фаза 2	126	Рандомизированное открытое исследование в параллельных группах
8	NCT04401579	Адаптивное исследование терапии COVID-19 2 (ACTT-2)	COVID-19	Плацебо Ремдесивир Барицитиниб	Фаза 3	1034	Рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах
9	NCT04640168	Адаптивное исследование терапии COVID-19 4 (ACTT-4)	COVID-19	Барицитиниб Дексаметазон Плацебо Ремдесивир	Фаза 3	1500	Рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах
10	NCT04321993	Лечение госпитализированных пациентов с умеренным и тяжёлым течением коронавирусной инфекции (COVID-19)	COVID-19	Барицитиниб	Фаза 2	800	Рандомизированное открытое исследование в параллельных группах
11	NCT04390464	Многогрупповое терапевтическое исследование у пациентов с COVID-19 в условиях до поступления в отделения интенсивной терапии — перенацеленные лекарства (TACTIC-R)	COVID19	Равулизумаб Барицитиниб Стандартное лечение	Фаза 4	1167	Рандомизированное открытое исследование в параллельных группах
12	NCT04320277	Барицитиниб у симптоматических пациентов с COVID-19: открытое пилотное исследование	COVID-19	Барицитиниб	Фаза 2|3	200	Нерандомизированное перекрестное открытое исследование

[1] Исследование предполагает включение когорты российских пациентов с COVID-19 из нескольких клинических центров.

Продолжение таблицы 1. Характеристики исследований по применению барицитиниба у пациентов с COVID-19
Table 1. Characteristics of studies on baricitinib use in patients with COVID-19

Номер по порядку	Номер NCT	Название	Заболевание	Вмешательство	Фаза	Масштаб	Дизайн исследования
13	NCT04399798	Барицитиниб для коронавирусной пневмонии (COVID-19): терапевтическое исследование	Коронавирусная инфекция	Барицитиниб	Фаза 2	13	Открытое исследование в одной группе
14	NCT04366206	Факторы, ассоциированные с клиническими исходами у пациентов, госпитализированных с COVID-19 в Groupements hospitaliers de territoires-93 Est	COVID SARS-CoV 2	Гидроксихлорохин, азитромицин, лопинавир/ритонавир, тоцилизумаб, барицитиниб, сарилумаб, кортикостероиды и системные антибиотики (список открытый)		143	Наблюдательное когортное исследование
15	NCT04365764	Эффекты вмешательств у пациентов, госпитализированных с тяжёлой пневмонией COVID-19: многоцентровое когортное исследование	COVID-19 ОРДС Пневмония	Гидроксихлорохин, азитромицин, ремдесивир, барицитиниб, тоцилизумаб, сарилумаб, лопинавир/ритонавир и осельтамивир (список открытый)		400	Наблюдательное исследование случай–контроль

Материал и методы

Описание результатов применения барицитиниба в российской популяции. В период с апреля по май 2020 г. в ГКБ №52 был получен был получен опыт клинического применения барицитиниба в терапии у 113 пациентов COVID-19.

Барицитиниб использовали в лечении пациентов, у которых по результатам компьютерной томографии органов грудной клетки диагностировали поражение лёгочной ткани, соответствующее КТ 1, 2, 3 (согласно федеральным рекомендациям) и обнаружены любые два признака из нижеперечисленных (критерии включения):

— лихорадка >38 °C в течение 5 дней;
— число лейкоцитов <4,0×10^9/л;
— число лимфоцитов <1,2×10^9/л;
— концентрация СРБ более 18 мг/л;
— снижение SpO_2<97;
— число тромбоцитов <150×10^9/л.

К критериям исключения из терапии барицитинибом относили:

— гиперчувствительность к препарату:
— скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин;
— печёночная недостаточность тяжёлой стадии;
— возраст пациента >75 лет;
— активные хронические инфекции, включая вирусные гепатиты;
— онкологические заболевания, в том числе онкогематологические;
— дегенеративные заболевания нервной системы;
— снижение нейтрофилов <1×10^9/л;
— снижение лимфоцитов <0,7×10^9/л;
— снижение гемоглобина <8 г/дл;
— тромбоцитопения <50×10^9/л;
— факторы риска тромбоэмболии лёгочной артерии и тромбоза глубоких вен;
— опоясывающий лишай;
— сопутствующее лечение иммунодепрессантами (азатиоприн, такролимус, циклоспорин, циклофосфамид, микофенолата мофетил);
— беременность, лактация.

Пациентам, соответствующим этим критериям включения при отсутствии критериев исключения, назначали барицитиниб в дозе 4 мг 1–2 раза в сутки в течение 5 дней с продлением курса терапии до 7–10 дней при необходимости. В день первого введения барицитиниба выполнялись следующие процедуры: заполнение симптоматического опросника пациента, протокол оценки тяжести состояния по шкале NEWS, компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, лабораторный контроль. Пациентам также проводили стандартное патогенетическое лечение, включая низкомолекулярные гепарины и по показаниям антибактериальные препараты. В качестве вариантов этиотропной терапии назначали гидроксихлорохин 400 мг 2 раза/сут в течение двух дней, а далее по 200 мг 2 раза/сут части пациентов — лопинавир+ритоновир в дозе 400 + 100 мг 2 раза/сут (терапия назначалась согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России в редакции, действующей в период лечения (версии 4–7)). Далее в 1-й, 2-й и 3-й дни терапии барицитинибом выполнялась оценка тяжести состояния по шкале NEWS и проводился ЭКГ-контроль, проводилась сопутствующая терапия. На 4-й и 5-й дни терапии барицитинибом в дополнение к процедурам предыдущих трёх дней (за исключением ЭКГ) заполняли симптоматический опросник пациента, проводили оценку тяжести состояния по шкале NEWS, контрольную КТ органов грудной клетки, лабораторный контроль, а также продолжали сопутствующую терапию в соответствующем объёме.

В результате за период с апреля по май 2020 г. были получены клинические данные от 113 пациентов, среди них 58 женщин (51%) и 55 мужчин (49%), средний возраст пациен-

***Таблица 2.* Исходные данные пациентов российской популяции.** Дополнительно представлены данные из исследования в итальянской популяции

***Table 2.* Initial data on patients in the Russian population.** Additional data from a study in the Italian population

Показатель	Российская популяция				Итальянская популяция исследования [25], субъекты из группы введения барицитиниба	
Число пациентов	113				113	
Число пациентов мужского/женского пола (%)	55/58 (49/51)				73/40 (64.6/35.4)	
	среднее	**СО**	**медиана**	**МКР**	**медиана**	**МКР**
Возраст, лет	57	12,6	56	48,50–63,00	68	57–76
День заболевания	7,54	3,3	7,00	5–9	7	5–10
Температура тела, °С	37,2	0,8	36,8	36,6–37,8	37,9	36,7–38,3
Насыщение крови кислородом, %	95,5	3,0	96,0	95,0–98,0	95	92–98
Лейкоциты, $\times10^9$/л	5,2	1,7	5,1	4,0–6,3	6,5	4,9–8,3
Нейтрофилы, $\times10^9$/л	3,1	1,4	2,8	2,1–4,2	4.7	3,5–6,5
Лимфоциты, $\times10^9$/л	1,8	0,9	1,6	1,1–2,2	0,93	0,7–1,2
Тромбоциты, $\times10^9$/л	176,0	57,5	167,0	138,0–204,0	213	167–308
АЛТ, Ед/л	33,9	23,6	27,1	19,6–39,4	29	19–49
АСТ, Ед/л	40,6	49,0	31,1	25,3–40,9	34	25–51
Креатинин, мкмоль/л	91,8	24,4	89,3	77,0–99,9	80	62–89
СРБ, мг/л	46,1	48,0	24,3	13,2–62,7	82	41–145
Фибриноген, г/л	6,1	1,4	6,1	5,0–7,2	—	—
NEWS, балл	1,7	1,3	2	1–3	—	—
КТ ОГК	2,13	0,390	2	2–2	—	—

Примечание. СО — стандартное отклонение; МКР — межквартильный размах; ОГК — органы грудной клетки.
Note. СО — standard deviation; МКР — interquartile range; ОГК — thoracic organs.

тов составлял 57±12,6 лет. По отношению к началу терапии барицитинибом пациенты были госпитализированы за 0 дней — 21 пациент (18,6%), 1 день — 58 (51,3%), 2 дня — 21 (18,6%), 3 и более дней — 13 (11,5%). По дню болезни на момент начала терапии барицитинибом включённые пациенты распределялись следующим образом: до 5 дней включительно 34 (30%) пациента, на 6–7 день — 29 (26%), на 8–9 день — 25 (22%), на ⩾10-й день болезни — 25 (22%).

Терапия признавалась эффективной по совокупности изменений клинических, лабораторных признаков и результатов КТ. Клиническое улучшение предполагало снижение счёта по шкале NEWS на 2–3 день терапии, нормализацию температуры тела на 3–5 сут, восстановление SpO_2 на 2–3 день для пациентов с поражением до 50% лёгочной ткани и на 7–10 день с поражением 50–75% лёгочной ткани. Улучшение лабораторных признаков предполагало увеличение числа лейкоцитов, лимфоцитов и тромбоцитов до нормальных значений на 3–5 сут терапии, а также нормализацию содержания СРБ и фибриногена на 4–7 сут терапии. По результатам КТ предполагалось, что на 5–7 сут происходило закономерное течение процесса без появления новых очагов и увеличения площади поражения.

По результатам лечения 113 пациентов по совокупности клинических и лабораторных признаков и результатов КТ органов грудной клетки терапия барицитинибом на фоне стандартной патогенетической терапии была признана эффективной у 95 (84%) субъектов и неэффективной — у 18 (16%).

В рамках клинического применения барицитиниба в популяции российских пациентов были показаны значимые положительные изменения по сравнению с исходным уровнем следующих показателей: температура тела (с 37,2±0,8°С до 36,8±0,6°С, p=0,000), насыщение крови кислородом (с 95,5±3,0% до 96,5±2,2%, p=0,011), СРБ (с 46,1±48,0 мг/л до 33,5±43,7 мг/л, p=0,010), тромбоциты (с 176,0±57,5 до 250,6±86,5; p=0,000), балл по шкале NEWS (с 1,7±1,3 до 1,1±1,2, p=0,001). Обнаруженные изменения свидетельствуют о снижении выраженности системного воспаления и улучшении состояния пациентов.

Принимая во внимание ретроспективные сведения о безопасности применения барицитиниба и нежелательных реакциях, следует отметить, что в ходе лечения барицитинибом наблюдалось небольшое снижение среднего значения числа нейтрофилов — с $(3,1\pm1,4)\times10^9$ до $(3,0\pm2,0)\times10^9$) и лимфоцитов — с $(1,8\pm0,9)\times10^9$ до $(1,7\pm0,9)\times10^9$, а также минимальные разнонаправленные изменения средних значений активности трансаминаз — АЛТ изменялась с 33,9±23,6 Ед/л до 34,9±47,5 Ед/л, АСТ изменялась с 40,6±49,0 Ед/л до 38,5±25,5 Ед/л.

В рамках рассматриваемого опыта применения барицитиниба было зарегистрировано 2 случая присоединения бактериальной инфекции, что согласуется с доступными сведениями о безопасности [17].

Обсуждение и заключение

При сопоставлении результатов анализа опыта применения барицитиниба в российской популяции пациентов с COVID-19 с данным проведённого ранее наблюдательного ретроспективного исследования в итальянской популяции [25] можно утверждать, что для лечения барицитинибом включались субъекты, состояние которых было менее тяжёлым по сравнению с популяцией итальянского исследования (табл. 2). Ожидаемо, что в этих условиях эффект вмешательства будет менее выраженным, поскольку существует меньше возможности для улучшения значений изменённых показателей, что обусловлено механизмом действия препаратов. Динамика изменений показателей эффективности в российской популяции согласуется с опубликованными данными наблюдательного ретроспективного многоцентрового клинического исследования в итальянской популяции, в котором также удалось достичь ста-

Таблица 3. **Результаты анализа опыта клинического применения.** Дополнительно представлены данные из исследования в итальянской популяции.
Table 3. **Analysis results of the clinical use.** Additional data from a study in the Italian population

Показатель	Российская популяция					Итальянская популяция исследования [25], субъекты из группы введения барицитиниба		
	исходный уровень среднее (СО)	финальная оценка среднее (СО)	исходный уровень медиана (МКР)	финальная оценка медиана (МКР)	*p*	исходный уровень медиана (МКР)	финальная оценка медиана (МКР)	*p*
Температура тела, °С	37,2 (0,8)	36,8 (0,6)	36,8 36,6–37,8	36,6 36,6–36,7	0,000*** 0,008**	37,9 36,7–38,3	36 36–36.1	0,001**
Насыщение крови кислородом, %	95,5 (3,0)	96,5 (2,2)	96,0 95,0–98,0	97,0 95,0–98,0	0,011*** 0,008**	95 92–98	97 96–98	0,0018**
Лейкоциты, $\times10^9$/л	5,2 (1,7)	5,1 (2,0)	5,1 4,0–6,3	4,8 3,8–6,2	0,476*** 0,486**	6.5 4,9–8,3	7.0 5,8–8,6	0,225**
Нейтрофилы, $\times10^9$/л	3,1 (1,4)	3,0 (2,0)	2,8 2,1–4,2	2,5 1,5–4,2	0,836*** 0,601**	4,7 3,5–6,5	4,4 3,2–6,9	0,876**
Лимфоциты, $\times10^9$/л	1,8 (0,9)	1,7 (0,9)	1,6 1,1–2,2	1,6 1,1–2,2	0,215*** 0,303**	0,93 0,7–1,2	1.3 1–2,1	0,0017**
Тромбоциты, $\times10^9$/л	176,0 (57,5)	250,6 (86,5)	167,0 138,0–204,0	239,0 194,0–300,0	0,000*** 0,000**	213 167–308	284 205–419	0,189**
АЛТ, Ед/л	33,9 (23,6)	34,9 (47,5)	27,1 19,6–39,4	23,5 16,5–41,9	0,626*** 0,175**	29 19–49	45 26,7–71	0,076**
АСТ, Ед/л	40,6 (49,0)	38,5 (25,5)	31,1 25,3–40,9	30,4 22,5–45,3	0,441*** 0,850**	34 25–51	30 23–43.5	0,764**
Креатинин, мкмоль/л	91,8 (24,4)	91,1 (34,6)	89,3 77,0–99,9	84,7 71,8–98,8	0,582*** 0,798**	80 62–89	78 62–88.5	0,934**
СРБ, мг/л	46,1 (48,0)	33,5 (43,7)	24,3 13,2–62,7	18,7 7,9–36,0	0,010*** 0,005**	82 41–145	3 (1,3–8,8)	0,000**
NEWS, балл	1,7 (1,3)	1,1 (1,2)	2 1–3	1 0–1	0,001**	—	—	
КТ ОГК	2,14 (0,390)	2,00 (0,703)	2 2–2	2 2–2	0,078*** 0,086**	—	—	

Примечание. СО — стандартное отклонение; МКР — межквартильный размах; СРБ — С-реактивный белок, ОГК — органы грудной клетки. ** — критерий Уилкоксона; *** — *t*-критерий Стьюдента
Note. СО — standard deviation; МКР – interquartile range; СРБ — C-reactive protein; ОГК — thoracic organs. ** — Wilcoxon's test; *** — Student's t-test.

тистической значимости различий по отношению к исходному уровню для показателей температуры тела, насыщения крови кислородом, СРБ; переменная NEWS не оценивалась (табл. 3).

Кратковременность курса применения барицитиниба у пациентов с COVID-19 — 5 дней с продлением до 7–10 дней – может способствовать большей безопасности его применения по сравнению с длительным лечением при ревматоидном артрите.

Барицитиниб включён во Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России, версия 9 (26.10.2020). На основании анализа результатов Адаптивного исследования терапии COVID-19 2 (ACTT-2) и опыта применения у целевых групп пациентов с ревматоидным артритом с сопутствующей инфекций COVID-19 Администрацией по продуктам питания и лекарствам США (U.S. Food and Drug Administration) были сделаны предварительные выводы о благоприятном влиянии применения барицитиниба на течение COVID-19. Такие предварительные выводы стали основанием для выдачи 19 ноября 2020 г. экстренного разрешения на применение (Emergency Use Authorization) в США барицитиниба в комбинации с ремдесивиром для лечения подозреваемой или лабораторно подтверждённой инфекции COVID-19 у госпитализированных взрослых пациентов и детей старше 2 лет, которым дополнительно требуется подача кислорода, искусственная вентиляция лёгких или экстракорпоральная мембранная оксигенация [26, 27].

В целом результаты, полученные в рамках опыта клинического применения барицитиниба у 113 российских пациентов с COVID-19, согласуются с доступными данными зарубежных клинических исследований и поддерживают эффективность и безопасность барицитиниба при лечении инфекции COVID-19.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. WHO. Coronavirus 2019. https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020 Доступ 18.11.2020.
2. *van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H., Holbrook M.G., Gamble A., Williamson B.N., Tamin A., Harcourt J.L., Thornburg N.J., Gerber S.I., Lloyd-Smith J.O., de Wir E., Munster V.J.* Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med. 2020; 382 (16): 1564–1567. doi: 10.1056/nejmc2004973
3. *Zhang R., Li Y., Zhang A.L., Wang Y., Molina M.J.* Identifying airborne transmission as the dominant route for the spread of COVID-19. Proc Natl Acad Sci USA. 2020; 117 (26): 14857–14863. doi: 10.1073/pnas.2009637117.
4. *Xu Y., Li X., Zhu B., Liang H., Fang C., Gong Y., Guo Q., Sun X., Zhao D., Shen J., Zhang H., Liu H., Xia H., Tang J., Zhang K., Gong S.* Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. Nat Med. 2020; 26 (4): 502–505. doi: 10.1038/s41591-020-0817-4
5. *Siddiqi H.K., Mehra M.R.* COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. J Heart Lung Transplant. 2020; 39 (5): 405–407. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012
6. *Wu Z., McGoogan J.M.* Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020 Apr 7; 323 (13): 1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648
7. *Kumar P., Sah A.K., Tripathi G., Kashyap A., Tripathi A., Rao R., Mishra P.C., Mallick K., Husain A., Kashyap M.K.* Role of ACE2 receptor and the landscape of treatment options from convalescent plasma therapy to the drug repurposing in COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Oct 7]. Mol Cell Biochem. 2020; 1-22. doi: 10.1007/s11010-020-03924-2
8. *Ziegler C.G.K., Allon S.J., Nyquist S.K., Mbano I.M., Miao V.N., Tzouanas C.N. et al.* SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. Cell. 2020; 181 (5): 1016–1035. e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.035
9. *Cantini F., Goletti D., Petrone L., Najafi Fard S., Niccoli L., Foti R.* Immune Therapy, or Antiviral Therapy, or Both for COVID-19: A Systematic Review [published online ahead of print, 2020 Oct 17]. Drugs. 2020; 1–18. doi:10.1007/s40265-020-01421-w
10. *Prompetchara F., Ketloy C., Tanapat Palaga T.* Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: lessons learned from SARS and MERS epidemic. Asian Pac J Allergy Immunol. 2020; 38 (1): 1–9. doi: 10.12932/ap-200220-0772
11. *Cossarizza A., De Biasi S., Guaraldi G., Girardis M., Mussini C.* Modena Covid-19 Working Group SARS-CoV-2, the virus that causes COVID-19: cytometry and the new challenge for global health. Cytometry A. 2020; 97 (4): 340–343. doi: 10.1002/cyto.a.24002
12. *Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al.* Clinical characteristics of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020; 395: 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
13. *Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y., Xie C., Ma K., Shang K., Wang W., Tian D-S.* Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020 Jul 28; 71 (15): 762–768. doi: 10.1093/cid/ciaa248
14. *Quartuccio L., Sonaglia A., Pecori D., Peghin M., Fabris M., Tascini C., De Vita S.* Higher levels of IL-6 early after tocilizumab distinguish survivors from nonsurvivors in COVID-19 pneumonia: a possible indication for deeper targeting of IL-6. J Med Virol. 2020 Nov., 92 (11): 2852–2856. doi: 10.1002/jmv.26149
15. *Pacha O., Sallman M.A., Evans S.E.* COVID-19: a case for inhibiting IL-17? Nat Rev Immunol. 2020; 20 (6): 345–346. doi: 10.1038/s41577-020-0328-z
16. *Catanzaro M., Fagiani F, Racchi M., Corsini E., Govoni S., Lanni C.* Immune response in COVID-19: addressing a pharmacological challenge by targeting pathways triggered by SARS-CoV-2. Signal Transduct Target Ther. 2020; 5 (1): 84. Published 2020 May 29. doi: 10.1038/s41392-020-0191-1
17. Государственный реестр лекарственных средств, инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Олумиант: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=326e58c6-63c8-43ca-bc82-66ea578c9aed&t= Доступ 18.11.2020. [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennykh sredstv, instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Olumiant: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=326e58c6-63c8-43ca-bc82-66ea578c9aed&t= Dostup 18.11.2020. (in Russian)]
18. *Low Z.Y., Farouk I.A., Lal S.K.* Drug repositioning: new approaches and future prospects for life-debilitating diseases and the COVID-19 Pandemic Outbreak. Viruses. 2020; 12 (9): 1058. Published 2020 Sep 22. doi:10.3390/v12091058
19. *Sorrell F.J., Szklarz M., Abdul Azeez K.R., Elkins J.M., Knapp S.* Family-wide structural analysis of human numb-associated protein kinases. Struct Lond Engl. 2016; 24: 401–411. doi: 10.1016/j.str.2015.12.015
20. *Stebbing J., Krishnan V., de Bono S., Ottaviani S., Casalini G., Richardson P.J., Monteil V., Lauschke V.M., Mirazimi A., Youhanna S., Tan Y-J., Baldanti F., Sarasini A., Terres J.A.R., Nickoloff B.J., Higgs R.E., Rocha G., Byers N.L., Schlichting D.E., Nirula A., Cardoso A., Corbellino M., Sacco Baricitinib Study Group.* Mechanism of baricitinib supports artificial intelligence-predicted testing in COVID-19 patients. EMBO Mol Med. 2020; 12 (8): e12697. doi: 10.15252/emmm.202012697
21. *Pujari R., Thommana M.V., Ruiz Mercedes B., Serwat A.* Therapeutic Options for COVID-19: A Review. Cureus. 2020; 12 (9): e10480. Published 2020 Sep 16. doi: 10.7759/cureus.10480
22. *Praveen D., Puvvada R.C., M V.A.* Janus kinase inhibitor baricitinib is not an ideal option for management of COVID-19. Int J Antimicrob Agents. 2020; 55: 105967. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105967
23. *Zhang W., Zhao Y., Zhang F., Wang O., Li T., Liu Z., Wang J., Qin Y. Zhang X., Yan X., Zeng X., Zhang S.* The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the perspectives of clinical immunologists from China. Clin Immunol. 2020; 214: 108393. doi: 10.1016/j.clim.2020.108393
24. *Cantini F., Niccoli L., Matarrese D., Nicastri E., Stobbione P., Goletti D.* Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. J Infect. 2020; 81(2): 318–356. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.017
25. *Cantini F., Niccoli L., Nannini C., Matarrese D., Di Natale M.E., Lotti P., Aquilini D., Landini G., Cimolato B., Di Pietro M.A., Trezzi M., Stobbione P., Frausini G., Navarra A., Nicastri E., Sotgiu G., Goletti D.* Beneficial impact of Baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia; multicentre study. J Infect. 2020; 81 (4): 647–679. doi:10.1016/j.jinf.2020.06.052
26. U.S. Food & Drug Administration. Letter on the Emergency Use Authorization in the US. Official web site of the U.S. Food & Drug Administration. 19 November 2020 г. https://www.fda.gov/media/143822/download Доступ 30.11.2020.
27. U.S. Food & Drug Administration. Letter on the Emergency Use Authorization in the US. Official web site of the U.S. Food & Drug Administration. 19 November 2020 г. https://www.fda.gov/media/143822/download Доступ 30.11.2020.

Информация об авторах

Загребнева Алена Игоревна — к. м. н., заведующая консультативно-диагностическим отделением № 2 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы; доцент кафедры общей терапии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

About the authors

Alena I. Zagrebneva — Ph.D. in medicine, City Clinical Hospital No. 52, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Elena A. Baryakh — D.Sc. in medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russia

Evgenia I. Zhelnova — Ph.D. in medicine, City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russia

Барях Елена Александровна — д. м. н., профессор кафедры гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; врач-гематолог, заведующая отделением гематологии и химиотерапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Желнова Евгения Ивановна — к. м. н., врач-гематолог, заведующая отделением высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Потешкина Наталия Георгиевна — д. м. н., профессор, руководитель университетской клиники Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы; заведующая кафедрой общей терапии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Белоглазова Ирина Павловна — к. м. н., врач-терапевт-пульмонолог, заведующая 4-м терапевтическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Мутовина Зинаида Юрьевна — к. м. н., доцент кафедры общей терапии, кардиологии и функциональной диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; врач-ревматолог, заведующая ревматологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Самсонова Инна Владимировна — к. м. н., заместитель главного врача по медицинской части Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Ковалевская Елена Анатольевна — к. м. н., врач-кардиолог, заведующая кардиологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Паршин Василий Владимирович — врач-рентгенолог, заведующий рентгеновским отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-3783-3412

Пшеничникова Вера Вячеславовна — к. м. н. врач-невролог, заведующая отделением для больных ОНМК Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Фомина Дарья Сергеевна — к. м. н., врач аллерголог-иммунолог, руководитель центра аллергологии и иммунологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы; доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Круглова Татьяна Сергеевна — врач-аллерголог-иммунолог, заведующая отделением аллергологии и иммунологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Лысенко Марьяна Анатольевна — д. м. н., главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы; профессор кафедры общей терапии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Драницына Маргарита Александровна — биостатистик, ООО «Центр научного консультирования», Москва, Россия

Natalia G. Poteshkina — D.Sc. in medicine, Professor, City Clinical Hospital No. 52 Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Irina P. Beloglazova — Ph.D. in medicine, City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russia

Zinaida Yu. Mutovina — Ph.D. in medicine, Central State Medical Academy of the Directorate of the President of the Russian Federation, City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russia

Inna V. Samsonova — Ph.D. in medicine, City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russia

Elena A. Kovalevskaya — Ph.D. in medicine, City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russia

Vasily V. Parshin — radiologist, City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-3783-3412

Vera V. Pshenichnikova — Ph.D. in medicine, City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russia

Daria S. Fomina — Ph.D. in medicine, City Clinical Hospital No. 52, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Tatyana S. Kruglova — Allergologist, Immunologist, City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russia

Maryana A. Lysenko — D.Sc. in medicine, City Clinical Hospital No. 52, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Margarita A. Dranitsyna — biostatistician, Center of Scientific Advice LLC, Moscow, Russia