

Обоснование нового алгоритма амбулаторной лекарственной терапии пациентов с COVID-19, основанного на принципе множественных воздействий

*К. А. ЗЫКОВ^{1,2}, Е. А. СЕНИЦЫН^{1,2}, А. В. РВАЧЕВА²,
А. О. БОГАТЫРЕВА², А. А. ЗЫКОВА^{2,3}, Т. В. ШАПОВАЛЕНКО³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

³ Клиническая больница №1 МедСи (АО «Группа компаний «МедСи»), Москва, Российская Федерация

Rationale for a New Outpatient Drug Therapy Algorithm in COVID-19 Patients Based on the Principle of «Multi-hit» Approach

*KIRILL A. ZYKOV^{1,2}, EVGENY A. SINITSYN^{1,2}, ANNA V. RVACHEVA²,
ANNA O. BOGATYREVA², ALEXANDRA A. ZYKOVA^{2,3}, TATYANA V. SHAPOVALENKO³

¹ Pulmonology Research Institute, Moscow, Russia

² A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ JSC Medsi Group, Moscow, Russia

Резюме

Цель работы — обосновать алгоритм амбулаторной лекарственной терапии пациентов с COVID-19, основанного на принципе множественных воздействий. Алгоритм составлен на основе опубликованных результатов клинических исследований и наблюдений, собственного практического опыта применения и ведения более чем 4 тыс. пациентов с диагнозом COVID-19 разной степени тяжести за период пандемии 2020 г. В работе дано обоснование комплексного алгоритма лечения амбулаторных пациентов с COVID-19, включающего в себя этиотропную, патогенетическую и симптоматическую составляющие терапии с различным механизмом воздействия. Описанный подход является 1-й ступенью (амбулаторной) комплексного алгоритма ведения пациентов с COVID-19. Он успешно внедрён в систему оказания медицинской помощи амбулаторным пациентам с новой коронавирусной инфекцией на базе нескольких ведущих медицинских учреждений России. Авторы полагают, что разработанный алгоритм оказания амбулаторной лекарственной терапии COVID-19, основанный на принципе множественных воздействий, может оказаться полезным в условиях реальной клинической практики ведения пациентов с коронавирусной инфекцией.

Ключевые слова: алгоритм; COVID-19; амбулаторная терапия

Для цитирования: Зыков К.А., Сеницын Е.А., Рвачева А.В., Богатырева А.О., Зыкова А.А., Шаповаленко Т.В. Обоснование нового алгоритма амбулаторной лекарственной терапии пациентов с COVID-19, основанного на принципе множественных воздействий. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 3–4: 49–61. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-3-4-49-61.

Abstract

The aim of the work was to justify the algorithm of outpatient drug therapy in patients with COVID-19, based on the principle of «Multi-hit» Approach. The algorithm is based on the published results of clinical studies and observations, authors' own practical experience in the use and management of more than 4 thousand patients diagnosed with COVID-19 of varying severity during the 2020 pandemic. The article substantiates a complex algorithm for the treatment of outpatients with COVID-19, which includes etiotropic, pathogenetic, and symptomatic components of therapy with different mechanisms of action. The described approach is the 1st stage (outpatient) of a complex algorithm for managing patients with COVID-19. It has been successfully implemented in the system of outpatient care for patients with novel coronavirus infections in several leading medical institutions in Russia. The authors believe that the developed algorithm for providing outpatient drug therapy for COVID-19, based on the principle of multiple exposure, may be useful in real clinical practice of managing patients with coronavirus infection.

Keywords: algorithm; COVID-19; ambulatory therapy

For citation: Zikov K.A., Sinitsyn E.A., Rvacheva A.V., Bogatyreva A.O., Zykova A.A., Shapovalenko T.V. Rationale for a new outpatient drug therapy algorithm in COVID-19 patients based on the principle of multiple exposure. *Antibiot i khimioter.* 2021; 66: 3–4: 49–61. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-3-4-49-61.

© Коллектив авторов, 2021

*Адрес для корреспонденции: 11-я Парковая улица, 32, НИИ пульмонологии, г. Москва, Российская Федерация, 105077. Email: kirillaz@inbox.ru

© Team of Authors, 2021

*Correspondence to: 32 11th Parkovaya Street, Pulmonology Research Institute, Moscow, 105077 Russia. Email: kirillaz@inbox.ru

Введение

Актуальность проблемы COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019) в настоящее время не подлежит сомнению. Только в России это заболевание перенесли более 4,5 млн человек, из которых более 100 000 человек погибло непосредственно от коронавирусной инфекции. В целом же в мире COVID-19 переболело почти 145 млн человек и погибло более 3 млн пациентов [1]. При этом стоит отметить, что эти печальные цифры неуклонно увеличиваются день ото дня. Выраженность экономических потерь, учитывая меры карантинного характера, приведшие к коллапсу многих отраслей во многих странах сложно переоценить.

Несомненно, в плане профилактики распространения новой коронавирусной инфекции ведущая роль отводится вакцинации и мерам социального дистанцирования, и в оценке важности этих мер мнения большинства ведущих специалистов разных стран едины. Что же касается фармакологической терапии COVID-19, то в данном направлении взгляды далеки от единства. Дело в том, что в последнее десятилетие подходы к лечению различных патологий формировались на принципах доказательной медицины, анализа фактов, полученных в ходе хорошо организованных рандомизированных, плацебо-контролируемых, проспективных исследований. На этой основе многие лечебные подходы были скорректированы или созданы заново. Что касается ситуации с COVID-19, то здесь сложилась иная ситуация: доминирование не «медицины доказательств», а «медицины отдельных мнений», зачастую не подкреплённых данными исследований или основанных на результатах плохо организованных работ с выраженными ограничениями, накладываемыми недостаточной статистической мощностью протоколов. Во время первой волны COVID-19 весной 2020 г. большинство работ, предлагающих тот или иной вариант лекарственной терапии, основывались на результатах ретроспективных работ с небольшим числом пациентов, а зачастую и на анализе серий клинических случаев.

На борьбу с COVID-19 в амбулаторные и госпитальные подразделения вышли не только пульмонологи, инфекционисты и терапевты, но и врачи всех специальностей, причём не только терапевтического профиля. В «красных зонах» по всей стране можно встретить хирургов, гинекологов, стоматологов, отоларингологов, дерматологов и других специалистов, для которых ведение пациентов с преимущественным поражением респираторной системы не является патологией, с которой они часто сталкивались на своих рабочих местах. В этой связи остро необходима разработка рекомендаций по лечению пациентов с коронавирусной инфекцией, изложенной в простой

пошаговой алгоритмической форме, применимой в условиях реальной клинической практики врачами всех специальностей.

В рамках данной статьи нами представлена амбулаторная часть разработанного ступенчатого алгоритма лекарственной терапии COVID-19, учитывая, что большинство пациентов с этим заболеванием проходят лечение именно в домашних условиях. На второй и третьей ступенях алгоритма предусмотрено лечение госпитализированных пациентов со средне-тяжёлым и тяжёлым течением заболевания. Классификация по степени тяжести, используемая в статье, соответствует критериям, изложенным в 10 версии Временных методических рекомендаций Минздрава по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 [2].

Разработка любого клинического алгоритма невозможна без понимания патогенетических механизмов развития заболевания. Наши представления о патогенезе COVID-19 постоянно эволюционируют, учитывая значительный объём поступающей информации. На рис. 1 схематично представлен иммунный ответ организма при заражении SARS-CoV-2 в зависимости от стадии течения заболевания. После инкубационного периода попавший в организм вирус SARS-CoV-2 вызывает нетяжёлые симптомы и стандартные защитные иммунные реакции. Успешная элиминация инфекции зависит от исходного состояния здоровья и объёма вирусной нагрузки. Некоторые авторы отмечают, что в этот период могут быть применены стратегии усиления иммунного ответа [3]. Если во время ранней стадии защитные механизмы не устраняют вирус, то пациент переходит в тяжёлую (позднюю) стадию, когда развивается чрезмерная повреждающая воспалительная реакция, особенно в лёгких. Часто это характеризуют как «цитокиновый шторм». На этой стадии основное повреждающее действие развивается не непосредственно коронавирусом, а за счёт гипериммунного, нефизиологического ответа организма. Учитывая выраженное нарушение баланса про- и противовоспалительных факторов, ведущей тактикой ведения таких пациентов является применение препаратов, подавляющих иммунный ответ, таких как системные глюкокортикостероиды (СГКС), блокаторы рецептора к интерлейкину-6 (IL-6), блокаторы самого IL-6, IL-1 β , IL-17, ингибиторы JAK-киназы и другие препараты.

Необходимо отметить, что в настоящее время нет чётких маркеров перехода процесса из ранней в тяжёлую, позднюю стадию. Попытка стимулировать иммунный ответ при развитии гипервоспалительного состояния чревата катастрофическими последствиями, а применение иммунодепрессивных препаратов в ранней стадии может приводить к снижению эффективности естественного иммун-

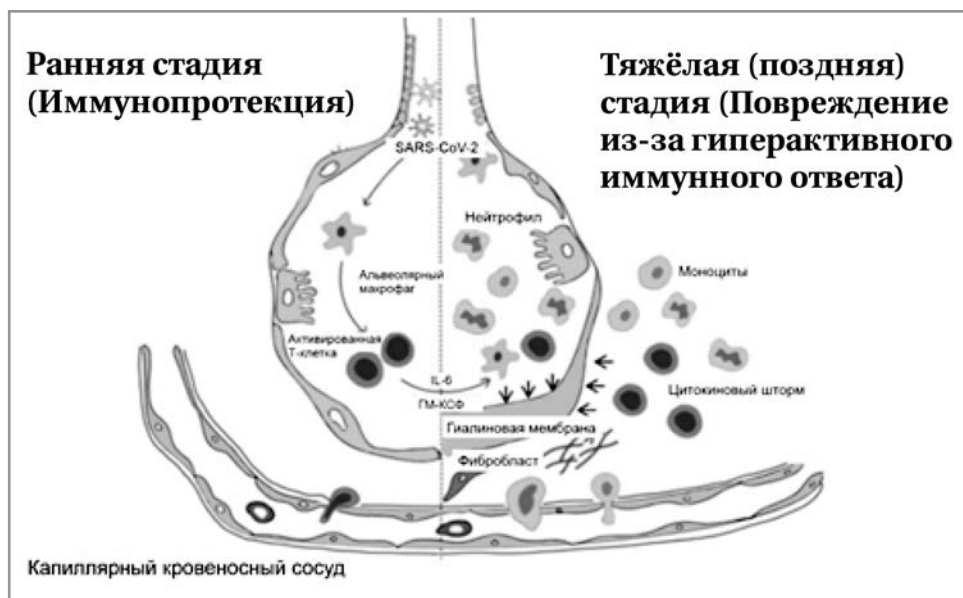


Рис. 1. Схематическое представление прогрессирования инфекции COVID-19 [3 с изм.].

Fig. 1. Schematic representation of the progression of COVID-19 infection [3, amended].

ного ответа, персистированию вирусной инфекции и дальнейшему развитию инфекционного процесса. Поэтому крайне важной представляется позиция, представленная в актуальной версии клинических рекомендаций Минздрава России по лечению COVID-19, что «Не рекомендуется использовать ГКС для лечения лёгкой и умеренной степени тяжести течения COVID-19, в том числе в амбулаторных условиях» [2]. Применение иммунодепрессивных средств при лечении COVID-19 должно быть взвешенным и использоваться строго в соответствии с имеющейся на настоящий момент доказательной базой. Также важную роль в развитии коронавирусной инфекции играет оксидативный стресс, что особенно важно для пациентов с тяжёлыми формами течения COVID-19, протекающими с резким повышением активности нейтрофилов. В этой связи многие авторы считают целесообразным в схемы лечения этой патологии включать антиоксидантные соединения [4–6].

Осторожность назначения препаратов для лечения COVID-19 необходимо проявлять ещё и в связи с тем, что ещё не созданы лекарственные средства, созданные специально для этиотропной терапии этого заболевания. Все препараты, которые применяются для воздействия на SARS-CoV-2 являются лекарственными средствами, разработанными для лечения других вирусных инфекций, но они не обладают достаточной доказательной базой по их эффективности и безопасности применения при COVID-19. Зачастую, препараты применяются в дозировках, превышающих рекомендуемые для терапии других инфекций. Следует подчеркнуть, что официально «Для некото-

рых препаратов имеющиеся на сегодня сведения о результатах терапии не позволяют сделать однозначный вывод об их эффективности или неэффективности, в связи с чем их применение допустимо по решению врачебной комиссии в установленном порядке, в случае если потенциальная польза для пациента превысит риск их применения» [2].

Учитывая сложившуюся ситуацию, при принятии решения врачом о назначении или не назначении того или иного препарата, в первую очередь клиницист должен руководство-

ваться принципом, сформулированным ещё Гиппократом «Primum non nocere» — «Прежде всего, не вредить». При недостаточной уверенности в высокой эффективности препаратов, выбор должен определяться безопасностью терапии.

Как и при лечении других инфекционных заболеваний, пациентам с COVID-19 должна быть назначена:

1. Этиотропная терапия.
2. Патогенетическая терапия.
3. Симптоматическая терапия.

Этиотропная терапия является одним из ключевых элементов комплексного лечения коронавирусной инфекции. Препараты, воздействующие на вирус SARS-CoV-2 необходимо назначать как можно раньше, в первые дни от начала заболевания, чтобы не допустить развития гиперэргического иммунного ответа. В рекомендациях Минздрава России приведены несколько препаратов, которые могут быть использованы при лечении COVID-19. К ним относятся препараты фавипиравир, ремдесивир, умифеновир, гидроксихлорохин, интерферон-альфа [2]. Анти-ВИЧ препараты (такие как лопинавир/ритонавир, даунавир) были исключены из федеральных и локальных клинических рекомендаций, учитывая их доказанную неэффективность в лечении коронавирусной инфекции. Не совсем понятно наличие в руководящих документах гидроксихлорохина, учитывая тот факт, что препарат не продемонстрировал клинической эффективности ни при лечении госпитализированных пациентов с COVID-19, ни при постэкспозиционной профилактике развития заболевания у контактных лиц [7, 8]. Пример

гидроксихлорохина и анти-ВИЧ препаратов иллюстрирует тот факт, что многие препараты, демонстрирующие активность против SARS-CoV-2 в условиях *in vitro*, оказывались неэффективными в клинических исследованиях. Данные по умифеновиру и интерферону-альфа достаточно ограничены, зачастую противоречивы и не позволяют сформулировать однозначные рекомендации по поводу их применения при COVID-19 [9–11] (рис. 2).

Наибольшую доказательную базу своего применения при COVID-19 имеют препараты, являющиеся ингибиторами полимеразного комплекса. Как только функциональные, неструктурные белки высвобождаются протеолитическим расщеплением полипротеинов, может образоваться комплекс репликазы-транскриптазы, который катализирует синтез вирусной РНК. Синтез инициируется связыванием RdRp на 3' — конце цепи РНК или вблизи него. Впоследствии комплементарная нить РНК генерируется в фазе удлинения повторяющимися реакциями переноса нуклеотидов. Несколько препаратов способны вмешиваться в механизм синтеза РНК. В основном нуклеозидные/нуклеотидные аналоги были перепрофилированы и протестированы против SARS-CoV-2. Эти препараты нарушают репликацию вируса, конкурируя с эндогенными нуклеозидами в фазе элонгации. После их введения нуклеозидные аналоги вызывают разрыв цепи с последующим прекращением синтеза РНК, что имеет решающее значение для получения новых вирусных частиц. К числу таких препаратов, имеющих на российском рынке, относят: фавипиравир, ремдесивир и риамиловир. Учитывая, что лечение противовирусными препаратами, как уже указывалось выше, должно начинаться как можно раньше от момента начала симптомов, то наличие только парентеральной формы ремдесивира ограничивает его использование на амбулаторном этапе. В этой связи для включения в алгоритм, предусматривающий и

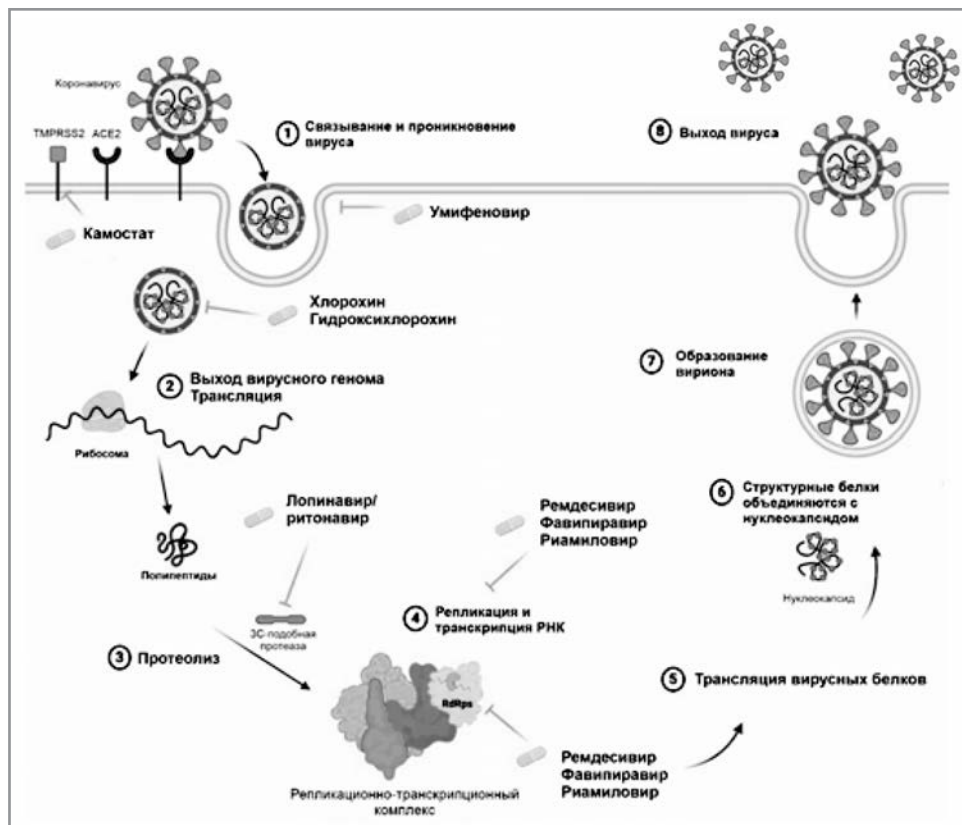


Рис. 2. Предполагаемый механизм действия препаратов этиотропной терапии COVID-19 [12 с изм.].

Fig. 2. Assumed mechanism of drug action in COVID-19 etiotropic therapy [12, amended].

амбулаторный этап лечения и преимущество терапии, нами осуществлялся выбор между фавипиравиром и риамиловиром.

В рамках российского открытого рандомизированного многоцентрового клинического исследования с активным контролем у амбулаторных и госпитализированных пациентов с COVID-19 лёгкого и среднетяжёлого течения с участием 168 пациентов проводилось сравнение терапии фавипиравиром (по 1800 мг 2 раза в 1-й день, по 800 мг 2 раза в день — со 2-го по 10-й дни) либо стандартной терапии (умифеновир + интраназальный интерферон альфа-2b или гидроксихлорохин). В группе фавипиравира клиническое улучшение наступало на 4 дня быстрее, чем в группе стандартной терапии (6,0 и 10,0 дней, соответственно). Частота клинического улучшения на 7-й день в группе фавипиравира была в 1,5 раза выше по сравнению с группой стандартной терапии. При этом достоверной разницы времени до элиминации вируса не наблюдалось. Авторы сделали вывод о преимуществе фавипиравира по сравнению со стандартной этиотропной терапией при применении у пациентов с COVID-19 лёгкого и среднетяжёлого течения. Среди наиболее частых нежелательных явлений отмечали бессимптомную

гиперурикемию, транзиторное повышение уровня аланин- и аспартат-аминотрансферазы и желудочно-кишечные нарушения (диарея, тошнота, боль в животе) [13].

В ретроспективном исследовании сравнительной эффективности фавипиравира и лопинавира/ритонавира, в которое было включено 204 госпитализированных пациента, было показано преимущество фавипиравира по влиянию на летальность [14]. Необходимо отметить, что исследование носило ретроспективный характер, что накладывает выраженные ограничения. При этом в одном из последних рандомизированных, сравнительных, проспективных исследований, в которое были включены 380 пациентов с COVID-ассоциированной пневмонией среднетяжёлого и тяжёлого течения, в 13 центрах также проводилось сравнение эффективности назначения фавипиравира и лопинавира/ритонавира у госпитализированных пациентов. Частота интубаций и время до клинического выздоровления между группами существенно не различались. В результате исследования авторы сделали вывод, что добавление фавипиравира в протокол лечения не уменьшало количество госпитализаций в ОРИТ, интубаций или госпитальной смертности по сравнению с режимом лопинавира/ритонавира. Это также не сократило время до клинического выздоровления и продолжительность пребывания в больнице [15]. Таким образом, требуются дополнительные исследования эффективности фавипиравира для формирования окончательных выводов. Необходимо учитывать, что дозировки фавипиравира, которые назначаются при COVID-19, в значительной степени зависят от массы пациента.

Активное вещество российского препарата риамиловира («Триазавирин®») — синтетический аналог оснований пуриновых нуклеозидов (гуанина) с выраженным противовирусным действием. Риамилловир обладает широким спектром противовирусной активности в отношении РНК-содержащих вирусов за счёт ингибирования синтеза вирусных РНК. На момент начала пандемии COVID-19 в России риамилловир был представлен в течение 6 лет (с 2014 года) и применялся при лечении гриппа и ОРВИ. Противовирусный спектр активности риамиловира достаточно широк: вирусы гриппа H3N2, H5N1, H1N1, H5N2, H9N2, парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, вирус кори, лихорадки Денге, вирус клещевого энцефалита, лихорадки Западного Нила и др. [16, 17]. В рамках изучения специфичной токсичности препарат не оказывал аллергизирующего и иммунотоксического действия, не было отмечено негативного воздействия на репродуктивную функцию, зафиксирована безопасность по показателям мутагенности и риску кан-

церогенеза [16, 18]. Учитывая, что и фавипиравир, и риамилловир изначально использовались как препараты против вирусов гриппа, то представляются важными результаты сравнительного исследования риамиловира и осельтамивира у 127 пациентом с гриппом, в ходе которого было установлено, что эффективность риамиловира по ряду показателей превосходила эффективность осельтамивира (время до выздоровления и до исчезновения лихорадки, головной боли и миалгии, частота повторного выявления РНК вирусов гриппа на 5-й день лечения) [19].

В исследовании эффективности и безопасности применения Риамиловира в лечении 120 пациентов с лёгким течением COVID-19 было показано, что число пациентов с положительной клинической динамикой COVID-19 на 3-й день наблюдения составило 21 (17,50%) человек, а на 10-й день наблюдения — 117 (97,50%) человек. Важно отметить, что у 97,50% пациентов переносимость препарата отмечена как хорошая, а наличие сопутствующих заболеваний у пациентов не влияло на переносимость препарата риамилловир при лечении новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [20].

В Китае было организовано рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование с участием госпитализированных пациентов с COVID-19. Пациенты получали риамилловир 250 мг три или четыре раза в день в течение 7 дней по сравнению с плацебо. К сожалению, в исследовании, в которое планировалось включить 240 пациентов, участвовали лишь 52 человека, так как новых больных с COVID-19 в 10 центрах проведения исследования не поступало вследствие резкого снижения числа инфицированных SARS-CoV-2 в Китае. Из-за этого тенденция к снижению времени до клинического улучшения при приёме риамиловира (7 дней против 12 дней в группе плацебо) не достигла статистической разницы. Пациенты в группе риамиловира менее часто использовали сопутствующую терапию для респираторной, сердечной, почечной, печёночной или коагуляционной поддержки. Авторы сделали вывод, что риамилловир продемонстрировал возможную пользу при лечении COVID-19 из-за его противовирусных эффектов [21].

На настоящий момент отсутствуют сравнительные исследования фавипиравира и риамиловира, поэтому представляет интерес открытое сравнительное ретроспективное исследование клинической эффективности и безопасности применения риамиловира при лечении пациентов с COVID-19 средней степени тяжести. В исследовании с участием 69 пациентов с подтверждённой COVID-19-инфекцией средней степени тяжести 34 пациента получали 1250 мг/сут риамиловира в течение 5 дней (250 мг 5 раз в день), а

35 пациентов — комбинацию рибавирина и умифеновира в режиме 800 мг/сут для каждого препарата на протяжении 5 дней. Противовирусная терапия назначалась в первые 72 ч от момента появления клинических симптомов заболевания. Назначение риамиловира по сравнению с комбинацией умифеновира и рибавирина для лечения среднетяжёлых пациентов с COVID-19, статистически значимо повышало вероятность клинического улучшения к 14-му дню госпитализации наряду с увеличением вероятности получения первого отрицательного результата ПЦР на РНК SARS-CoV-2 к 7-м суткам пребывания в стационаре. Длительность лихорадки, кашля и аносмии были достоверно меньше при приёме риамиловира. И очень важным представляется тот факт, что побочных реакций при приёме высокой дозы риамиловира (1250 мг/сут) отмечено не было [22]. Несомненно, требуются дополнительные проспективные сравнительные исследования эффективности риамиловира при COVID-19.

На наш выбор препарата также повлиял тот факт, что риамилловир во всех проведённых исследованиях демонстрировал хороший профиль безопасности с отсутствием побочных эффектов, что представляется очень важным в условиях полипрагмазии при лечении COVID-19. Учитывая изложенную информацию, риамилловир рассматривается в качестве перспективного препарата для лечения COVID-19 [23]. В качестве этиотропной терапии в предлагаемый алгоритм лекарственной терапии нами предложен **риамилловир** 250 мг 3 раза в день 10–14 дней. При среднетяжёлом течении доза может быть увеличена до 250 мг 4 раза в сутки, а при тяжёлом — до 5 раз в сутки (рис. 3).

Применение макролидного соединения азитромицина в комбинации с гидроксихлорохином было включено в несколько версий временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 Минздрава России для среднетяжёлых и тяжёлых форм течения заболевания [24]. Позднее было показано, что эта комбинация не улучшает клинический статус пациентов на 15-й день по сравнению со стандартной терапией [25], поэтому в актуальной на сегодняшний день 10-й версии рекомендаций эта комбинация в качестве этиотропной терапии SARS-CoV-2 не фигурирует, а азитромицин предлагается использовать только в качестве антибактериального препарата [2]. При этом много работ имеется относительно применения 14- и 15-членных макролидных препаратов в качестве противовоспалительных и иммуномодулирующих соединений. Что касается азитромицина, то он обладает активностью *in vitro* против SARS-CoV-2 и может действовать в различных точках вирусного цикла. Его иммуномодулирующие свойства включают способность снижать выработку цито-

кинов, поддерживать целостность эпителиальных клеток или предотвращать фиброз лёгких. Также применение азитромицина было связано со снижением летальности и длительности ИВЛ при других вирусных инфекциях. Однако его клиническая эффективность при COVID-19 остаётся неясной, и окончательный вердикт о возможности применения этого препарата как патогенетического компонента лечения коронавирусной инфекции можно будет вынести после окончания клинических исследований, ведущихся в настоящее время [26]. Следует отметить, что в исследовании RECOVERY не было получено данных, свидетельствующих о клинической эффективности азитромицина как иммуномодулирующего препарата при COVID-19 [27]. При этом необходимо учитывать, что 14-членные макролиды (кларитромицин) и 15-членные соединения (азитромицин) имеют различный спектр противовоспалительной активности и могут по-разному влиять на иммунологические механизмы, участвующие в патогенезе COVID-19 [28].

Представляется важным, что кларитромицин снижает количество Th17-клеток, а также уровень IL-17, что было продемонстрировано у пациентов с бронхоэктазами [29]. Данный факт обращает на себя внимание, т. к. при COVID-19 было показано, что IL-17 и другие цитокины, ассоциированные с Th17, коррелируют с тяжестью течения заболевания и связаны с активностью нейтрофильного воспаления. Этим обусловлено предложение ряда авторов использовать нейтрофилы и Th17 как мишени для таргетной терапии COVID-19 [30]. Примечательно, что противовоспалительные свойства кларитромицина оказались сравнимы по спектру и выраженности противовоспалительного действия с дексаметазоном *ex vivo* на слизистую оболочку при различных фенотипах хронического риносинусита, в том числе отмечено снижение продукции факторов, стимулирующих нейтрофильный ответ [31].

Положительные противовоспалительные эффекты кларитромицина были описаны как при хронических воспалительных заболеваниях респираторного тракта [32], так и при сепсисе и вентилятор-ассоциированной пневмонии, при которой 90-дневная летальность в группе контроля составила 60%, а добавление в схему лечения к стандартной терапии кларитромицина в дозе 1000 мг внутривенно в течение 3 дней приводило к достоверному снижению летальности до 43%. Следует отметить, что при вентилятор-ассоциированной пневмонии 28-дневная летальность в группах достоверно не отличалась, а её значимое снижение было отмечено с 28-го по 90-й день наблюдения [33], что необходимо учитывать при планировании потенциальных клинических исследований применения кларитромицина при COVID-19. Также было продемон-

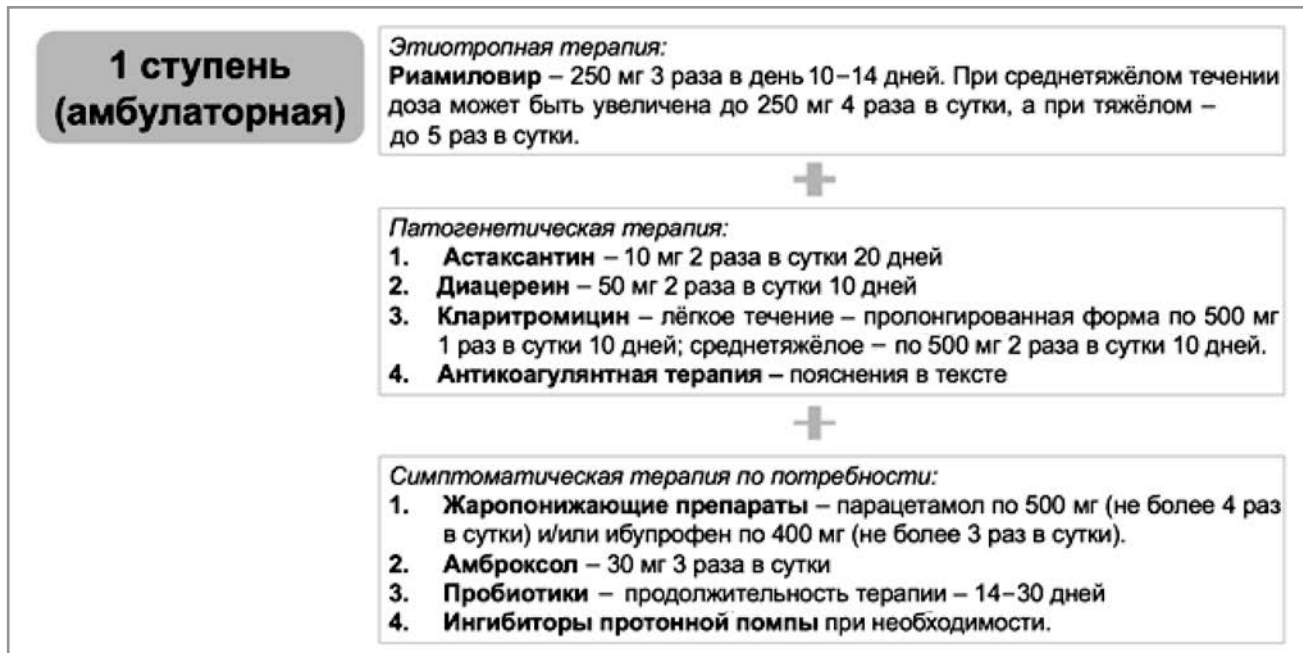


Рис. 3. Амбулаторная ступень алгоритма лекарственной терапии COVID-19.

Fig. 3. Outpatient stage of the COVID-19 drug therapy algorithm.

стрировано возможное прямое действия кларитромицина (в отличие от азитромицина) на вирус гриппа и респираторно-синцитиальный вирус в исследованиях *in vitro* [34, 35].

Также в проспективном слепом сравнительном исследовании была показана более чем двукратная скорость снижения титров вируса гриппа и более быстрое прекращение лихорадки у детей, госпитализированных с гриппом и получающих лечение осельтамивиром, при добавлении к терапии кларитромицина [36]. В этой связи нами было принято решение о включении **кларитромицина** в предлагаемый алгоритм лечения COVID-19 в качестве патогенетического и потенциально этиотропного средства: для лёгких форм — пролонгированная форма по 500 мг 1 раз в сутки 10 дней, для среднетяжёлых и тяжёлых форм по 500 мг 2 раза в сутки 10 дней (рис. 3).

Препарат астаксантин — оксикаротиноид являющийся мощным антиоксидантом с иммуномодулирующими, противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами. Было показано, что астаксантин является эффективным ингибитором окислительного повреждения [37]. Его антиоксидантная активность в 10 раз выше, чем лютеина, кантаксантина и бета-каротина, и в 100 раз — альфа-токоферола. Увеличивает устойчивость клеточных мембран, обеспечивает дополнительную защиту от повреждений, вызываемых свободными радикалами [38]. Было продемонстрировано его иммуномодулирующее и противовоспалительное действие [39–41]. Важно отметить, что предыдущие исследования показали

положительные эффекты астаксантина на животной модели острого повреждения лёгких / острого респираторного дистресс-синдрома, индуцированного липополисахаридом [42, 43]. Отмечено ингибирующее действие астаксантина на активацию макрофагов, каскада NF-κB, JAK/STAT, СРБ, IL-6, IL-1β, циклооксигеназу (COX)-2 и TNF-α которое хорошо документировано в различных исследованиях [44]. Астаксантин хорошо известен спортсменам, а высокий профиль безопасности препарата позволил разрешить его применение Всемирным антидопинговым агентством. На рис. 4 суммированы свойства астаксантина применительно к COVID-19. Влияние на окислительный и протеазный стресс, воспалительные факторы может лежать в основе клинической эффективности применения препарата при COVID-19 как лёгких и среднетяжёлых, так и тяжёлых форм. Несомненно, требуются клинические исследования, которые могут доказать эффективность применения **астаксантина** по 10 мг 2 раза в сутки в течение 20 дней при COVID-19, но высокая безопасность препарата, а также доказанное действие на важные патогенетические звенья заболевания дали возможность включить его в алгоритм лекарственной терапии в качестве патогенетического компонента (рис. 3).

Противовоспалительная терапия является важной составной частью лечения COVID-19. В настоящее время большое внимание уделяется диацереину в качестве нестероидного противовоспалительного соединения. Посредством активного метаболита — реина (диацереин яв-

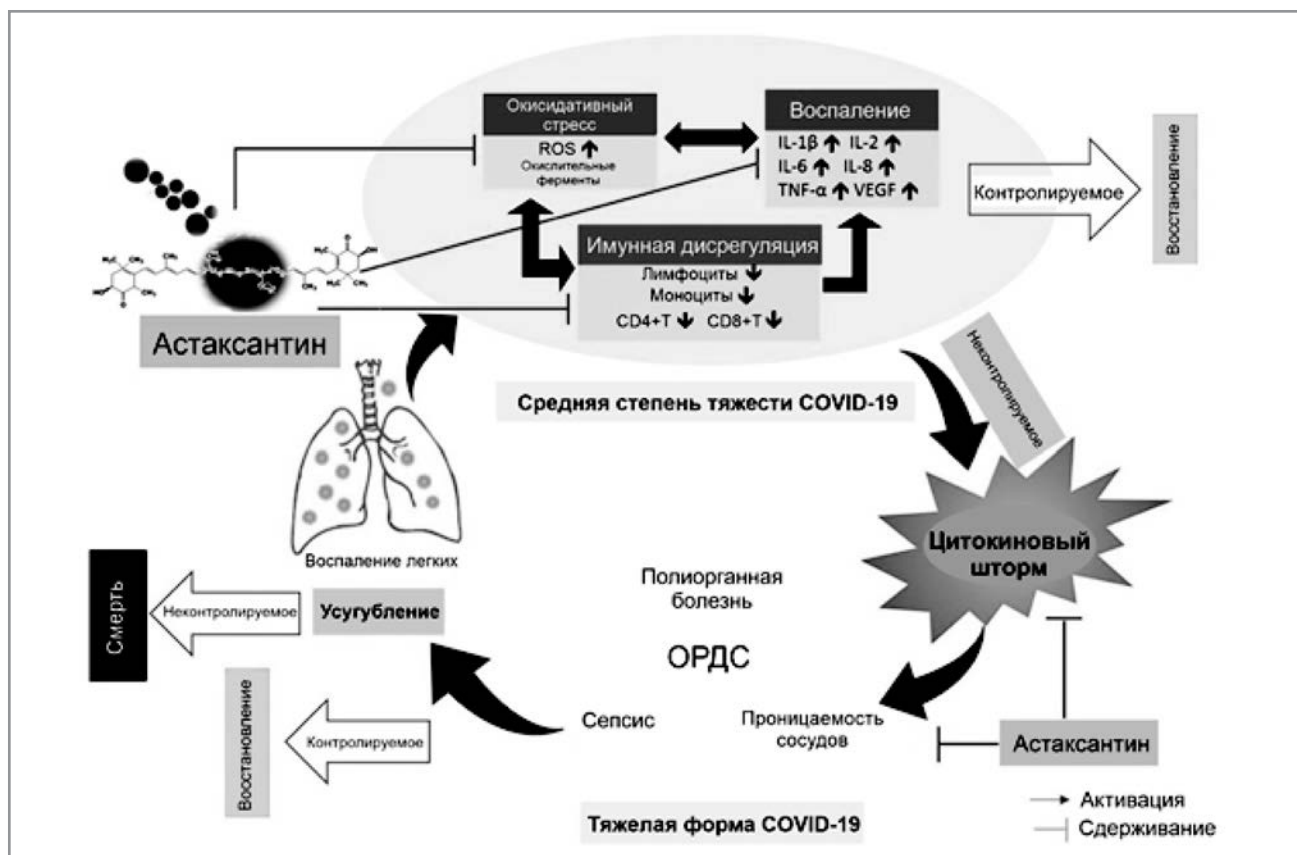


Рис. 4. Схематическое представление предполагаемого патогенеза COVID-19 и гипотетического действия природного астаксантина [44].

Fig. 4. Schematic representation of the putative pathogenesis of COVID-19 and the hypothetical action of natural astaxanthin [44].

ляется диацетилованным производным реина) ингибирует активность интерлейкина-1. Диацереин обладает анальгезирующей и противовоспалительной активностью при пероральном приеме. Было показано, что диацереин обладает протективным эффектом и уменьшает нефротоксичность у животных при назначении доксорубина [45], ингибирует проатерогенное и провоспалительное действие IL-1 на кератиноциты и эндотелиальные клетки человека [46]. Различные исследования показали, что это соединение ингибирует пути воспаления, опосредованные IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, TNF-α, NF-κB и NALP3. Противовирусная активность реина также была хорошо изучена, этот метаболит предотвращает репликацию вируса гепатита В (HBV), адсорбцию и репликацию вируса гриппа А через механизмы, включающие регуляцию окислительного стресса и изменения сигнальных путей TLR4, Akt, MAPK и NF-κB. Важно отметить, что реин ингибирует взаимодействие между S-белком SARS-CoV и ACE2 дозозависимым образом, что позволяет предположить, что реин может являться потенциальным терапевтическим агентом для лечения COVID-19 [47]. Недавно было показано, что диацереин играет положи-

тельную роль, проявляя противовоспалительное, а также антиоксидантное и антиапоптозное действие при повреждении почек, сахарном диабете и благотворно влияет на облегчение боли [48].

Учитывая вышеописанные свойства диацереина и его благоприятный профиль безопасности, в качестве средства патогенетической терапии с целью достижения противовоспалительного эффекта в алгоритм лекарственной терапии COVID-19 был включен препарат **диацереин** по 50 мг 2 раза в сутки 10 дней (см. рис. 3).

Учитывая важность нарушений свёртывающей системы крови как компонента патогенеза COVID-19 предлагаемым алгоритмом предусмотрен приём **антикоагулянтных препаратов** (см. рис. 3). Пациентам с лёгким течением заболевания и не имеющим факторов риска развития тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА), антитромботическая терапия не требуется. При среднетяжёлом течении заболевания с наличием факторов риска ТГВ или ТЭЛА показан приём профилактических доз низкомолекулярного гепарина или пероральных антикоагулянтов в профилактических дозах. При этом необходимо осознавать, что качественных данных об эффективности и безопасности при-

менении прямых пероральных антикоагулянтов при COVID-19 недостаточно. Пациенты, имеющие показания к приёму оральных антикоагулянтов (фибрилляция предсердий, протезированные клапаны сердца и др.) должны продолжать приём назначенных препаратов в рекомендованных дозах. Необходимо учитывать при этом риск лекарственных взаимодействий и при необходимости переводить пациентов на приём низкомолекулярных гепаринов. Эти позиции в алгоритме не имеют отличий от рекомендаций по антикоагулянтной терапии, изложенных в 10-й версии клинических рекомендаций Минздрава России [2].

Относительно применения системных глюкокортикостероидов (СГКС) в лечении COVID-19 опубликовано большое количество статей, некоторые из них не продемонстрировали положительного влияния СГКС, но большинство подтвердило выводы, полученные в результате хорошо спланированного исследования по применению дексаметазона у 2104 госпитализированных пациентов с COVID-19. Было установлено, что низкие дозы дексаметазона (6 мг однократно в сутки в течение 10 дней) у пациентов, госпитализированных с COVID-19, приводили к снижению 28-дневной смертности среди тех, кто получал либо искусственную вентиляцию лёгких (на 36%), либо только кислород (на 18%) при рандомизации [49]. Следует отметить, что при назначении СГКС пациентам, поступившим без дыхательной недостаточности, напротив, отмечена тенденция к увеличению летальности на 19%. В этой связи важно подчеркнуть, что применение СГКС амбулаторным пациентам с нетяжёлым течением заболевания не рекомендовано, что часто происходит на практике. Основными побочными эффектами являются: гипергликемия, артериальная гипертензия, эрозивно-язвенное поражение верхних отделов ЖКТ и повышенный риск инфекций (включая бактериальные, грибковые) [2]. Важно отметить, что назначение СГКС в раннюю вирусную фазу COVID-19 может приводить к снижению эффективности элиминации SARS-CoV-2.

Применение блокаторов рецепторов к IL-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, левалимаб), ингибиторов IL-6 (олокизумаб), ингибиторов JAK-киназы (руксолитиниб, барицитиниб и тофацитиниб) и других препаратов с иммунодепрессивным действием в амбулаторной практике не предусмотрено вследствие недостаточности доказательной базы эффективности их применения и риска развития побочных эффектов, связанных с подавлением механизмов иммунной защиты.

Важным вопросом является назначение антибактериальной терапии. Необоснованное их назначение сопровождается риском развития побоч-

ных эффектов (особенно, в условиях полипрагматии при лечении COVID-19), а также значительным повышением антибиотикорезистентности. В этой связи антибактериальная терапия назначается только при наличии признаков присоединения бактериальной инфекции: повышении уровня прокальцитонина более 0,5 нг/мл, наличии лейкоцитоза $> 10 \times 10^9$ /л, наличии гнойной мокроты. Выбор антибиотиков и способ их введения осуществляется на основании тяжести состояния пациента, анализе факторов риска наличия резистентных микроорганизмов (возраст старше 65 лет, наличие сопутствующих заболеваний, предшествующий приём антибиотиков и др.), результатов микробиологической диагностики.

Симптоматическая терапия также является неотъемлемой частью лечебного алгоритма (см. рис. 3). Приём жаропонижающих препаратов показан при температуре выше 38,0–38,5°C. При плохой переносимости лихорадки жаропонижающие препараты могут быть назначены при более низких цифрах температуры тела. Препаратами выбора являются парацетамол по 500 мг (не более 4 раз в сутки) и/или ибупрофен по 400 мг (не более 3 раз в сутки).

При наличии кашля с трудноотделяемой мокротой показано назначение отхаркивающих препаратов. Препаратом выбора является амброксол 30 мг по 1 таб. 3 раза в сутки. Этот выбор обусловлен тем, что амброксол обладает противовоспалительной, окислительной, опосредованной вирусной и бактериальной активностью и оказывает прямое влияние на выработку и секрецию сурфактанта из альвеолоцитов 2 типа [50]. Следует также добавить, что в одном из недавних исследований показано, что амброксол гидрохлорид является эффективным модулятором ключевого взаимодействия между рецепторсвязывающим доменом спайкового белка SARS-CoV-2 и человеческим ACE2. Амброксол также ингибирует индуцированный инфекцией SARS-CoV-2 цитопатический эффект в микромолярных концентрациях, т. е. может быть компонентом и патогенетической терапии. Несомненно, потенциальная эффективность амброксола при COVID-19 требует проверки в условиях клинического исследования, но хорошо доказанная безопасность и эффективность при других вирусных инфекциях позволяет включить этот препарат в предлагаемый алгоритм [51].

Для поддержания и восстановления баланса кишечной флоры могут быть назначены комплексные препараты пробиотиков на 14–30 дней. Симптоматические проявления со стороны ЖКТ при COVID-19 (главным образом, диарея) коррелировали со снижением разнообразия кишечной микробиоты, иммунной дисрегуляцией и задержкой клиренса SARS-CoV-2. Дисбиоз кишечника

связан с повышенной смертностью при других респираторных инфекциях, обусловленной обострением воспаления и снижением регуляторных или противовоспалительных механизмов в лёгких и в кишечнике, что указывает на эту важную взаимосвязь между обоими отделами слизистой оболочки. Поэтому можно предположить, что дополнительная терапия, основанная на модуляции кишечной микробиоты и восстановлении условий эубиоза, может быть важным терапевтическим подходом для уменьшения последствий COVID-19 [52]. В этой связи предположение ряда авторов, что назначение пробиотиков может оказывать положительное действие на течение COVID-19 [53] не лишены смысла, тем более что безопасность назначения этой группы препаратов не вызывает сомнения.

При бронхообструктивном синдроме у ряда пациентов показано назначение бронхолитиков по потребности. Препаратами выбора являются салбутамол 100 мкг/доза или ипратропия бромид + фенотерол 20/50 мкг по 1–2 ингаляционные дозы 3–4 раза в сутки с использованием спейсера. Важно отметить, что пациенты с хроническими обструктивными заболеваниями лёгких (ХОБЛ, бронхиальная астма) должны продолжать приём препаратов базисной терапии в полном объёме.

Местная терапия ринита, фарингита показана при заложенности и/или наличии выделений из носа. Для облегчения симптомов местно могут использоваться изотонические и гипертонические солевые растворы на основе морской воды для местного применения, растворы с антисептическим действием, назальные деконгестанты.

Для профилактики осложнений со стороны ЖКТ могут использоваться ингибиторы протонной помпы. Предпочтение целесообразно отдавать

препаратам с наименьшим риском лекарственных взаимодействий, в частности, пантопрозолу.

В заключение можно отметить, что основным принципом предлагаемого алгоритма, является безопасность его применения в сочетании с воздействием на различные патогенетические механизмы COVID-19. Именно такой подход лёг в основу создания методических рекомендаций «Тактика ведения взрослых пациентов с ОРВИ/внебольничной пневмонией в условиях пандемии COVID-19 на амбулаторном этапе (организационные и клинические аспекты)», введенных с мая 2020 года в работу амбулаторных подразделений МЕДСИ. По сути, изложенный подход является лишь первой ступенью ведения пациентов с COVID-19, вторая и третья ступени предусмотрены для госпитализированных пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением заболевания и включают в себя ингаляционное применение противовоспалительных препаратов, а также по показаниям – СГКС, блокаторов рецепторов к IL-6, ингибиторов IL-6, ингибиторов JAK-киназ и других препаратов с иммунодепрессивным действием. Не все включенные в алгоритм на основе своего механизма действия препараты имеют убедительные доказательства клинической эффективности в ходе клинических исследований, поэтому организация таких работ очень важна для коррекции лечебных подходов. Авторы статьи выражают надежду, что приведённый алгоритм может оказаться полезным в условиях реальной клинической практики ведения пациентов с коронавирусной инфекцией. Несомненно, по мере поступления новой информации разработанный алгоритм будет совершенствоваться для повышения эффективности лечения пациентов с COVID-19.

Литература/References

1. Отчет о текущей ситуации по борьбе с коронавирусом. Коммуникационный центр Правительства Российской Федерации. 21.04.2021. <https://стопкоронавирус.рф> [Otchet o tekushei situacii po bor'be s koronavirusom. Kommunikacionnii centr Pravitel'stva Rossijskoi Federacii. 21.04.2021 <https://стопкоронавирус.рф> (in Russian)]
2. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021) https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/054/662/original/Временные_MP_COVID-19_%28v.10%29.pdf [Temporary guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) of the Ministry of Health of the Russian Federation, version 10 (08.02.2021). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/054/662/original/Временные_MP_COVID-19_%28v.10%29.pdf (in Russian)]
3. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, Bucci E, Piacentini M, Ippolito G, Melino G. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ*. 2020 May; 27 (5): 1451–1454. doi: 10.1038/s41418-020-0530-3. Epub 2020 Mar 23. PMID: 32205856; PMCID: PMC7091918.
4. Suhail S, Zajac J, Fossum C, Lowater H, McCracken C, Severson N, Laatsch B, Narkiewicz-Jodko A, Johnson B, Liebau J, Bhattacharya S, Hati S. Role of oxidative stress on SARS-CoV (SARS) and SARS-CoV-2 (COVID-19) infection: a review. *Protein J*. 2020 Dec; 39 (6): 644–656. doi: 10.1007/s10930-020-09935-8. Epub 2020 Oct 26. PMID: 33106987; PMCID: PMC7587547.
5. Laforge M, Elbim C, Frère C, Hémadi M, Massaad C, Nuss P, Benoliel J.J., Becker C. Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020 Sep; 20 (9): 515–516. doi: 10.1038/s41577-020-0407-1. Erratum in: *Nat Rev Immunol*. 2020 Aug 10; PMID: 32728221; PMCID: PMC7388427.
6. Wang M, Wu T, Zuo Z, You Y, Yang X, Pan L, Hu Y, Luo X, Jiang L, Xia Z, Deng M. Evaluation of current medical approaches for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care*. 2021 Mar; 11 (1): 45–52. doi: 10.1136/bmjspcare-2020-002554. Epub 2020 Sep 21. PMID: 32958501.
7. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripsak G, Labella A, Manson D.K., Kubin C, Barr R.G., Sobieszczyk M.E., Schluger N.W. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jun 18; 382 (25): 2411–2418. doi: 10.1056/NEJMoa2012410. Epub 2020 May 7. PMID: 32379955; PMCID: PMC7224609.
8. Bouware D.R., Pullen M.F., Bangdiwala A.S., Pastick K.A., Lofgren S.M., Okafor E.C., Skipper C.P., Nascene A.A., Nicol M.R., Abassi M., Engen N.W., Cheng M.P., LaBar D., Lother S.A., MacKenzie L.J., Drobot G., Marten N., Zarychanski R., Kelly L.E., Schwartz I.S., McDonald E.G., Rajasingham R., Lee T.C., Hullsiek K.H. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Aug 6; 383 (6): 517–525. doi: 10.1056/NEJMoa2016638. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32492293; PMCID: PMC7289276.

9. Ленева И.А., Пшеничная Н.Ю., Булгакова В.А. Умифеновир и коронавирусы: обзор результатов исследований и опыта применения в клинической практике. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (11): 5–11. doi: 10.26442/00403660.2020.11.000713. [Leneva I.A., Pshenichnaya N.Y., Bulgakova V.A. Umifenovir and coronavirus infections: a review of research results and clinical practice. *Ter Arkh*. 2020 Dec 26; 92 (11): 91–97. Russian. doi: 10.26442/00403660.2020.11.000713. PMID: 33720612. (in Russian)]
10. Pandit A., Bhalani N., Bhushan B.L.S., Koradia P., Gargiya S., Bhomia V., Kansagra K. Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2b in moderate COVID-19: A phase II, randomized, controlled, open-label study. *Int J Infect Dis*. 2021 Mar 10; 105: 516–521. doi: 10.1016/j.ijid.2021.03.015. Epub ahead of print. PMID: 33713817; PMCID: PMC7944859.
11. Li H., Xiong N., Li C., Gong Y., Liu L., Yang H., Tan X., Jiang N., Zong Q., Wang J., Lu Z., Yin X. Efficacy of ribavirin and interferon- α therapy for hospitalized patients with COVID-19: A multicenter, retrospective cohort study. *Int J Infect Dis*. 2021 Mar; 104: 641–648. doi: 10.1016/j.ijid.2021.01.055. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33515771; PMCID: PMC7840408.
12. Min Ong C.W., Migliori G.B., Raviglione M., MacGregor-Skinner G., et al. Epidemic and pandemic viral infections: impact on tuberculosis and the lung. A consensus by the World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (Waidid), Global Tuberculosis Network (GTN) and members of ESCMID Study Group for Mycobacterial Infections (ESGMYC). *Eur Respir J*. 2020; 56 (4): 2001727. doi.org/10.1183/13993003.01727-2020.
13. Руженцова Т.А., Чухляев П.В., Хавкина Д.А. и др. Эффективность и безопасность применения фавипиравира в комплексной терапии COVID-19 лёгкого и среднетяжёлого течения. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2020; 9 (4): 26–38. doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-4-26-38. [Ruzhentsova T.A., Chukhlyayev P.V., Khavkina D.A. et al. Efficacy and safety of favipiravir in a complex therapy of mild to moderate COVID-19. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2020; 9 (4): 26–38. doi: https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-26-38 (in Russian)]
14. Çınarık H., Günlüoğlu G., Çörtük M., Yurt S., Kiyik M., Koşar A.F., Tanrıverdi E., Arslan M.A., Baydıl K.N., Koç A.S., Altın S., Çetinkaya E. The comparison of Lopinavir/Ritonavir combination and Favipiravir in COVID-19 treatment. *Turk J Med Sci*. 2021 Mar 17. doi: 10.3906/sag-2012-189. Epub ahead of print. PMID: 33726482.
15. Solaymani-Dodaran M., Ghanei M., Bagheri M., Qazvini A., Vahedi E., Hassan Saadat S., Amin Setarehdan S., Ansarifard A., Biganeh H., Mohazzab A., Khalili D., Hosein Ghazale A., Reza Heidari M., Taheri A., Khoramdad M., Mahdi Asadi M., Nazemeh M., Varshochi M., Abbasian S., Bakhtiari A., Mosaed R., Hosseini-Shokouh S.J., Shahrokhi M., Yassin Z., Ali Zohal M., Qaraati M., Rastgoo N., Sami R., Javad Eslami M., Asghari A., Namazi M., Ziaie S., Jafari-Moghaddam R., Kalantari S., Memarian M., Khodadadi J., Hossein Afshari M., Momen-Heravi M., Behzadseresht N., Reza Mobayen A., Mozafari A., Movasaghi F., Haddadzadeh Shoushtari M., Moazen J. Safety and efficacy of Favipiravir in moderate to severe SARS-CoV-2 pneumonia. *Int Immunopharmacol*. 2021 Mar 11; 95: 107522. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107522. Epub ahead of print. PMID: 33735712; PMCID: PMC7951885.
16. Деева Э.Г., Рузинов В.Л., Чарушин В.Н. и др. Противовирусный препарат Триазавирин®: от скрининга до клинической апробации. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2014; 2: 144–151 [Deeva E.G., Rusinov V.L., Charushin V.N. New antiviral drug Triazavirin®: from screening to clinical trials. *Development and Registration of Drugs*. 2014; 2: 144–151. (in Russian)]
17. Артемьев Г.А., Бондарев В.П., Борисевич С.В. и др. Триазавирин — противовирусный препарат нового поколения. Монография. 2016. Екатеринбург: Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН [Artemiev G.A., Bondarev V.P., Borisevich S.V. etc. Triazavirin is a new generation antiviral drug: monograph. 2016. Yekaterinburg: Institute of Organic Synthesis. AND I. Postovsky Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. (in Russian)]
18. Karpenko I., Deev S., Kiselev O. et al. Antiviral properties, metabolism, and pharmacokinetics of a novel Azolo 1,2,4-Triazine derived inhibitor of influenza A and B virus replication. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54 (5): 2017–2022.
19. Сологуб Т.В., Токин И.И., Мидикари А.С., Цветков В.В. Сравнительная эффективность и безопасность применения противовирусных препаратов в терапии больных гриппом. *Инфекционные болезни*. 2017; 15 (3): 40–47. doi: 10.20953/1729-9225-2017-3-40-47. [Sologub T.V., Tokin I.I., Midikari A.S., Tsvetkov V.V. A comparative efficacy and safety of using antiviral drugs in therapy of patients with influenza. *Infectious Diseases*. 2017; 15 (3): 40–47. doi: 10.20953/1729-9225-2017-3-40-47. (in Russian)]
20. Сабитов А.У., Сорокин П.В., Дашутина С.Ю. Эффективность и безопасность применения препарата Риамиловир в лечении пациентов с COVID-19. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66 (1–2): 33–37. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-1-2-33-37. [Sabitov A.U., Sorokin P.V., Dashutina S.Y. The Efficacy and Safety of Riamilovir in the Treatment of Patients with COVID-19. *Antibiotiki i Khimioter*. 2021; 66 (1–2): 33–37. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-1-2-33-37. (in Russian)]
21. Wu X., Yu K., Wang Y., Xu W., Ma H., Hou Y., Li Y., Cai B., Zhu L., Zhang M., Hu X., Gao J., Wang Y., Qin H., Wang W., Zhao M., Wu X., Zhang Y., Li L., Li K., Du Z., Mol B.W.J., Yang B. Efficacy and safety of triazavirin therapy for coronavirus disease 2019: A pilot randomized controlled trial. *engineering (Beijing)*. 2020 Oct; 6 (10): 1185–1191. doi: 10.1016/j.eng.2020.08.011. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32923016; PMCID: PMC7476906.
22. Касьяненко К.В., Козлов К.В., Мальцев О.В., Лапиков И.И., Гордиенко В.В., Шарабханов В.В., Сорокин П.В., Жданов К.В. Оценка эффективности Риамиловира в комплексной терапии больных COVID-19. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (3): 291–295. doi: 10.26442/00403660.2021.03.200719. [Kasyanenko K.V., Kozlov K.V., Maltsev O.V. et al. Evaluation of the effectiveness of Riamilovir in the complex therapy of patients with COVID-19. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2021; 93 (3): 290–294. doi: 10.26442/00403660.2021.03.200719. (in Russian)]
23. Chan S.W. Current and Future Direct-Acting Antivirals Against COVID-19. *Front Microbiol*. 2020 Nov 12; 11: 587944. doi: 10.3389/fmicb.2020.587944. PMID: 33262747; PMCID: PMC7688518.
24. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 4 (27.03.2020) https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/000/049/877/original/COVID19_recomend_v4.pdf [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) V. 4 (27.03.2020) https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/000/049/877/original/COVID19_recomend_v4.pdf (in Russian)]
25. Cavalcanti A.B., Zampieri F.G., Rosa R.G. et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Nov 19; 383 (21): 2041–2052. doi: 10.1056/NEJMoa2019014. Epub 2020 Jul 23. Erratum in: *N Engl J Med*. 2020 Nov 19; 383(21):e119. PMID: 32706953; PMCID: PMC7397242.
26. Echeverría-Esnal D., Martín-Ontiyuelo C., Navarrete-Rouco M.E., De-Antonio Cuscó M., Ferrández O., Horcajada J.P., Grau S. Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021 Feb; 19 (2): 147–163. doi: 10.1080/14787210.2020.1813024. Epub 2020 Oct 6. PMID: 32853038.
27. RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021 Feb 13; 397 (10274): 605–612. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00149-5. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33545096; PMCID: PMC7884931.
28. Zimmermann P., Ziesenitz V.C., Curtis N., Ritz N. The Immunomodulatory Effects of Macrolides-A Systematic Review of the Underlying Mechanisms. *Front Immunol*. 2018 Mar 13; 9: 302. doi: 10.3389/fimmu.2018.00302. PMID: 29593707; PMCID: PMC5859047.
29. Fouka E., Lamprianidou E., Arvanitidis K., Filidou E., Kolios G., Miltiades P. et al. Low-dose clarithromycin therapy modulates Th17 response in non-cystic fibrosis bronchiectasis patients. *Lung*. 2014; 192 (6): 849–855. doi: 10.1007/s00408-014-9619-0.
30. Parackova Z., Bloomfield M., Klocperk A., Sediva A. Neutrophils mediate Th17 promotion in COVID-19 patients. *J Leukoc Biol*. 2021 Jan; 109 (1): 73–76. doi: 10.1002/JLB.4COVCRA0820-481RRR. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33289169; PMCID: PMC7753339.
31. Zeng M., Li Z.Y., Ma J., Cao P.P., Wang H., Cui Y.H., Liu Z. Clarithromycin and dexamethasone show similar anti-inflammatory effects on distinct phenotypic chronic rhinosinusitis: an explant model study. *BMC Immunol*. 2015 Jun 6; 16: 37. doi: 10.1186/s12865-015-0096-x. PMID: 26047816; PMCID: PMC4456709.
32. Зыков К.А. Новые практические перспективы применения макролидных антибиотиков при хронических воспалительных заболеваниях респираторного тракта. *Практическая пульмонология*. 2015; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-prakticheskie-perspektivy-primeneniya-makrolidnyh-antibiotikov-pri-hronicheskikh-vospalitelnyh-zabolevaniyah-respiratornogo> (дата обращения: 22.04.2021). [Zykov K.A. Novye prakticheskie perspektivy primeneniya makrolidnykh antibiotikov pri khronicheskikh vospalitel'nykh zabolevaniyakh respiratornogo trakta. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2015; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-prakticheskie-perspektivy-primeneniya-makrolidnyh-antibiotikov-pri-hronicheskikh-vospalitelnyh-zabolevaniyah-respiratornogo> (data obrashcheniya: 22.04.2021). (in Russian)]

33. Tsaganos T., Raftogiannis M., Pratikaki M., Christodoulou S., Kotanidou A., Papadomichelakis E., Armaganidis A., Routsis C., Giamarellos-Bourboulis E.J. Clarithromycin Leads to Long-Term Survival and Cost Benefit in Ventilator-Associated Pneumonia and Sepsis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 May 23; 60 (6): 3640–3646. doi: 10.1128/AAC.02974-15. PMID: 27044546; PMCID: PMC4879428.
34. Poddighe D., Aljofan M. Clinical evidences on the antiviral properties of macrolide antibiotics in the COVID-19 era and beyond. *Antivir Chem Chemother.* 2020 Jan-Dec; 28: 2040206620961712. doi: 10.1177/2040206620961712. PMID: 32972196; PMCID: PMC7522830.
35. Yamaya M., Shinya K., Hatachi Y., Kubo H., Asada M., Yasuda H., Nishimura H., Nagatomi R. Clarithromycin inhibits type a seasonal influenza virus infection in human airway epithelial cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010 Apr; 333 (1): 81–90. doi: 10.1124/jpet.109.162149. Epub 2009 Dec 29. PMID: 20040578.
36. Lee C.W., Tai Y.L., Huang L.M., Chi H., Huang F.Y., Chiu N.C., Huang C.Y., Tu Y.H., Wang J.Y., Huang D.T. Efficacy of clarithromycin-naproxen-oseltamivir combination therapy versus oseltamivir alone in hospitalized pediatric influenza patients. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020 Sep 12: S1684-1182 (20) 30215-2. doi: 10.1016/j.jmii.2020.08.017. Epub ahead of print. PMID: 32978076.
37. Park J.S., Chyun J.H., Kim Y.K., Line L.L., Chew B.P. Astaxanthin decreased oxidative stress and inflammation and enhanced immune response in humans. *Nutr Metab (Lond).* 2010; 7: 18. doi: 10.1186/1743-7075-7-18.
38. Wisniewska A., Subczynski W.K. Effects of polar carotenoids on the shape of the hydrophobic barrier of phospholipid bilayers. *Biochim Biophys Acta.* 1998; 1368 (2): 235–246. ISSN 0005-2736. doi:10.1016/s0005-2736(97)00182-x.
39. Miyachi M., Matsuno T., Asano K., Mataga I. Anti-inflammatory effects of astaxanthin in the human gingival keratinocyte line NDUSD1. *J Clin Biochem Nutr.* 2015; 56 (3): 171–178. doi: 10.3164/jcbn.14-109.
40. Dhinaut J., Balourdet A., Teixeira M., Chagne M., Moret Y. A dietary carotenoid reduces immunopathology and enhances longevity through an immune depressive effect in an insect model. *Sci Rep.* 2017; 7: 12429. doi: 10.1038/s41598-017-12769-7.
41. Kishimoto Y., Tani M., Kondo H.U., Iizuka M. et al. Astaxanthin suppresses scavenger receptor expression and matrix metalloproteinase activity in macrophages. *Eur J Nutr.* 2020; 49 (2): 119–126. doi: 10.1007/s00394-009-0056-4.
42. Cai X., Chen Y., Xiaona X., Yao D. et al. Astaxanthin prevents against lipopolysaccharide-induced acute lung injury and sepsis via inhibiting activation of MAPK/NF- κ B. *Am J Transl Res.* 2019; 11: 1884–1894. PMID: 30972212.
43. Zhang Z.X., Xu X.C., Liu T., Yuan S. Mitochondrion-permeable antioxidants to treat ROS-burst-mediated acute diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2016; 6859523. doi: 10.1155/2016/6859523.
44. Talukdar J., Bhadra B., Dattaroy T., Nagle V., Dasgupta S. Potential of natural astaxanthin in alleviating the risk of cytokine storm in COVID-19. *Biomed Pharmacother.* 2020 Dec; 132: 110886. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110886. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33113418; PMCID: PMC7566765.
45. Refaie M.M., Amin E.F., El-Tahawy N.F., Abdelrahman A.M. Possible protective effect of diacerein on doxorubicin-induced nephrotoxicity in rats. *J Toxicol.* 2016; 2016: 9507563. doi: 10.1155/2016/9507563. Epub 2016 Jan 20. PMID: 26904117; PMCID: PMC4745331.
46. Mohan G.C., Zhang H., Bao L., Many B., Chan L.S. Diacerein inhibits the pro-atherogenic & pro-inflammatory effects of IL-1 on human keratinocytes & endothelial cells. *PLoS One.* 2017 Mar 21; 12 (3): e0173981. doi: 10.1371/journal.pone.0173981. PMID: 28323859; PMCID: PMC5360272.
47. de Oliveira P.G., Termini L., Durigon E.L., Lepique A.P., Sposito A.C., Boccardo E. Diacerein: A potential multi-target therapeutic drug for COVID-19. *Med Hypotheses.* 2020 Nov; 144: 109920. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109920. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32534337; PMCID: PMC7263256.
48. Almezgagi M., Zhang Y., Hezam K., Shamsan E., Gamah M., Al-Shaebi F., Abbas A.B., Shoaib M., Saif B., Han Y., Jia R., Zhang W. Diacerein: Recent insight into pharmacological activities and molecular pathways. *Biomed Pharmacother.* 2020 Nov; 131: 110594. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110594. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32858499.
49. RECOVERY Collaborative Group, Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L., Linsell L., Staplin N., Brightling C., Ustianowski A., Elmahi E., Prudon B., Green C., Felton T., Chadwick D., Rege K., Fegan C., Chappell L.C., Faust S.N., Jaki T., Jeffery K., Montgomery A., Rowan K., Juszczak E., Baillie J.K., Haynes R., Landray M.J. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Feb 25; 384 (8): 693–704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32678530; PMCID: PMC7383595.
50. Kumar P. Co-aerosolized Pulmonary Surfactant and Ambroxol for COVID-19 ARDS Intervention: What Are We Waiting for? *Front Bioeng Biotechnol.* 2020 Sep 25; 8: 577172. doi: 10.3389/fbioe.2020.577172. PMID: 33102461; PMCID: PMC7546362.
51. Olaleye O.A., Kaur M., Onyenaka C.C. Ambroxol Hydrochloride Inhibits the Interaction between Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Spike Protein's Receptor Binding Domain and Recombinant Human ACE2. *bioRxiv [Preprint].* 2020 Sep 14: 2020.09.13. 295691. doi: 10.1101/2020.09.13.295691. PMID: 32995775; PMCID: PMC7523101.
52. de Oliveira G.L.V., Oliveira C.N.S., Pinzan C.F., de Salis L.V.V., Cardoso C.R.B. Microbiota Modulation of the Gut-Lung Axis in COVID-19. *Front Immunol.* 2021 Feb 24; 12: 635471. doi: 10.3389/fimmu.2021.635471. PMID: 33717181; PMCID: PMC7945592.
53. Akour A. Probiotics and COVID-19: is there any link? *Lett Appl Microbiol.* 2020 Sep; 71 (3): 229–234. doi: 10.1111/lam.13334. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32495940; PMCID: PMC7300613.

Информация об авторах

Зыков Кирилл Алексеевич — д. м. н., профессор РАН, заместитель директора по научной и инновационной работе ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; заведующий кафедрой факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-3385-2632

Синицын Евгений Александрович — главный врач медицинского центра ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, ассистент кафедры факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-8813-5932

Рвачева Анна Валерьевна — к. м. н., заведующий лабораторией пульмонологии Научно-исследовательского медико-стоматологического института ФГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-9277-2291

Богатырева Анна Олеговна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории пульмонологии Научно-исследовательского медико-стоматологического института

About the authors

Kirill A. Zykov — D. Sc. in medicine, Professor of the Russian Academy of Sciences, Pulmonology Research Institute, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-3385-2632

Evgeny A. Sinitsyn — Chief Physician at the Pulmonology Research Institute, Assistant of the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases at the A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-8813-5932

Anna V. Rvacheva — Ph. D. in medicine, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-9277-2291

Anna O. Bogatyreva — Ph.D. in medicine, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

ФГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Зыкова Александра Алексеевна — заведующий Центром коррекции коморбидных состояний Клинической больницы № 1 МедСи; доцент кафедры факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Шаповаленко Татьяна Владимировна — д. м. н., профессор, медицинский директор группы компаний МедСи, главный врач Клинической больницы № 1 МедСи, Москва, Российская Федерация

Alexandra A. Zyкова — Head of the Center for Correction of Comorbid Conditions at Clinical Hospital No. 1 of JSC Medsi Group; Associate Professor at the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases at the A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Tatyana V. Shapovalenko — D. Sc. in medicine, Professor, JSC Medsi Group, Moscow, Russia