

Терапия COVID-19: место антиревматических препаратов

М. А. ЛИТВИНОВА, Н. В. МУРАВЬЕВА, *Б. С. БЕЛОВ

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой, Москва, Российская Федерация

COVID-19 Therapy: the Role of Antirheumatic Drugs

MARIA A. LITVINOVA, NATALIA V. MURAVYEVA, *BORIS S. BELOV

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

Резюме

В настоящее время пристальное внимание медицинского и мирового сообщества по-прежнему приковано к новой коронавирусной инфекции, которая стала причиной пандемии в 2020 г. Понимание глубинных механизмов коронавирусной болезни (Coronavirus disease-19 — COVID-19) дало возможность перейти от эмпирического подбора терапии, что наблюдалось в начале пандемии, к патогенетически обоснованному назначению препаратов, в том числе глюкокортикоидов, антикоагулянтов, некоторых противоревматических средств. Однако, несмотря на огромное количество накопленного за 1,5 года научного и клинического материала, интерес к указанной проблеме не ослабевает как из-за существования ряда нерешённых вопросов, так и вследствие постоянного появления новых (нередко, противоречивых) данных.

Ключевые слова: COVID-19; нестероидные противовоспалительные препараты; глюкокортикоиды; гидроксихлорохин; ингибиторы интерлейкина-6; ингибиторы янус-киназ, барицитиниб

Для цитирования: Литвинова М. А., Муравьева Н. В., Белов Б. С. Терапия COVID-19: место антиревматических препаратов. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 7–8: 83–89. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-83-89.

Abstract

Currently, the close attention of the medical and international community is still riveted on the novel coronavirus infection, which caused the pandemic in 2020. Understanding the underlying mechanisms of coronavirus disease-2019 (COVID-19) made it possible to move from the empirical selection of therapy, which was observed at the beginning of the pandemic, to the pathogenetically justified prescription of drugs, including glucocorticoids, anticoagulants, as well as some antirheumatic drugs. However, despite the huge amount of scientific and clinical material accumulated over 1.5 years, the interest in this problem does not wane both due to the existence of a number of unresolved issues, and due to the constant emergence of new (often contradictory) data.

Keywords: COVID-19; non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs); glucocorticoids; hydroxychloroquine; inhibitors of interleukin-6; Janus kinase inhibitors, baricitinib

For citation: Litvinova M. A., Muraveva N. V., Belov B. S. COVID-19 therapy: the role of antirheumatic drugs. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66: 7–8: 83–89. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-83-89.

Введение

На протяжении 2020–2021 гг. самой обсуждаемой темой медицинского и мирового сообщества является пандемия, вызванная инфекцией SARS-Cov-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2). В течение этого времени проводятся многочисленные исследования, касающиеся изучения патогенеза новой коронавирусной инфекции, механизмов иммунного ответа организма человека на SARS-Cov-2, а также возможностей применения различных групп препаратов для лечения коронавирусной болезни (Coronavirus disease-19 — COVID-19). В процессе накопления новых данных появились теоретические пред-

посылки для «репозиционирования» некоторых противоревматических препаратов с целью лечения этого заболевания и его осложнений («drug repurposing») [1]. Поскольку в основе различных причин летальности, включая поражение лёгких, при COVID-19 лежит именно «гипериммунный» ответ, а не только воздействие самого вируса, особое внимание было обращено на лекарственные средства, которые широко применяются в ревматологии и, вероятно, могли бы оказывать положительное влияние на течение коронавирусной инфекции. К ним относятся: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК), аминохинолиновые препараты (гидроксихлорохин-ГХ и хлорохин-ХЛ),

© Коллектив авторов, 2021

*Адрес для корреспонденции: Каширское шоссе, 34-А, ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой», г. Москва, 115522. E-mail: belovbor@yandex.ru

© Team of Authors, 2021

*Correspondence to: 34-A Kashirskoe highway, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, 115522 Russian Federation. E-mail: belovbor@yandex.ru

генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и «таргетные» базисные противовоспалительные препараты (тБПВП) [2].

В данной статье представлены современные данные о применении противоревматических препаратов в терапии COVID-19.

Нестероидные противовоспалительные препараты

Первой линией препаратов, которые рассматриваются в качестве терапии COVID-19, являются НПВП, обладающие жаропонижающими, обезболивающими и противовоспалительными эффектами.

Следует заметить, что вопрос о целесообразности применения этих препаратов первоначально вызывал значительные споры в медицинском сообществе. В частности, противники использования НПВП утверждали, что приём этих препаратов может быть ассоциирован с несвоевременной диагностикой COVID-19 из-за маскирования ряда симптомов инфекции (в частности, лихорадки) и поздним обращением за медицинской помощью. Также обсуждалась роль НПВП как препаратов, увеличивающих экспрессию ангиотензин-превращающего фермента-2 (АПФ-2) и таким образом облегчающих проникновение коронавируса в организм. Более того, было опубликовано несколько сообщений о «серьёзных побочных эффектах», вызванных приёмом НПВП при COVID-19. В частности, речь шла об ухудшении течения COVID-19 на фоне применения ибупрофена. В дальнейшем эти данные были признаны неправомерными в связи с отсутствием научных доказательств [3].

Согласно результатам популяционного когортного исследования, применение НПВП у лиц с положительным результатом теста на SARS-CoV-2 не было связано с 30-дневной смертностью, госпитализацией, поступлением в отделение интенсивной терапии, необходимостью искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) или гемодиализа [4]. Сходные данные представляет многоцентровое обсервационное проспективное исследование, показавшее, что применение НПВП не повышает риск тяжёлого течения и летальности и даже способствует небольшому повышению выживаемости больных [5].

Исследователями из Эдинбургского университета был опубликован обзор, посвящённый роли простагландинов в патогенезе инфекции, вызванной SARS-CoV-2, который акцентировал внимание на проблеме целесообразности и безопасности использования НПВП при COVID-19. Так, потенциально положительными эффектами НПВП признаны следующие факты: снижение

риска развития/повышения степени тяжести COVID-19, ускорение процесса выздоровления и предотвращение прогрессирования тяжёлого заболевания до критического уровня. В качестве потенциально отрицательных эффектов рассматривались неблагоприятное влияние на желудочно-кишечный тракт, почки и сердечно-сосудистую систему, обострение аллергии и бронхиальной астмы, повышение риска гиперкоагуляции, что требует тщательного мониторинга, особенно у лиц пожилого возраста с коморбидной патологией [6].

Глюкокортикоиды

Одной из первых групп препаратов, которые начали применять при COVID-19, стали ГК, обладающие широким спектром противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектов [7, 8]. Однако в обзоре N. Veronese и соавт. [9] были продемонстрированы противоречивые результаты применения этих препаратов у больных COVID-19. Полученные данные можно объяснить тем, что применение ГК при вирусных заболеваниях может привести не только к иммуносупрессии и повышению вирусной нагрузки, но и к нарастанию риска присоединения инфекций, развитию остеонекроза, метаболических нарушений, психических расстройств и увеличению летальности. В связи с этим применение ГК у пациентов с COVID-19 было одобрено ВОЗ с определённой задержкой во времени [10]. С другой стороны, появились исследования, свидетельствующие о позитивном эффекте применения ГК. Так, в ретроспективном когортном исследовании, проведённом в течение первых месяцев пандемии, было показано, что внутривенное применение метилпреднизолона в дозе 1–2 мг/кг/сут в течение 5–7 дней при развитии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) в рамках COVID-19 снижает не только частоту летальности, но и риск тромбозов [11]. В другой работе в результате применения ГК продемонстрировано достоверное снижение потребности в ИВЛ, длительности пребывания больных в стационаре и более быстрая нормализация концентрации маркеров воспаления [12]. При этом терапия метилпреднизолоном (2 мг/кг/сутки), по сравнению с дексаметазоном (6 мг/кг/сутки), по всей видимости, показывает лучшие результаты [13].

В ходе контролируемого открытого исследования RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 thERapy) сравнивали различные методы лечения больных COVID-19. Показано, что применение дексаметазона в дозировке 6 мг/сут вплоть до 10 дней позволяет снизить смертность на протяжении 28 дней среди пациентов с COVID-19, получавших респираторную поддержку [14]. Позднее был

опубликован метаанализ 7 рандомизированных клинических исследований (РКИ), выполненных в 12 странах с вовлечением 1700 больных COVID-19, находившихся в критическом состоянии. При сопоставлении с пациентами, получавшими стандартную терапию или плацебо, относительный риск (ОР) развития летального исхода составил для группы дексаметазона 0,64 (95% ДИ, 0,50–0,82; $p < 0,001$), гидрокортизона — 0,69 (95% ДИ, 0,43–1,12; $p = 0,13$) и метилпреднизолона — 0,91 (95% ДИ, 0,29–2,87; $p = 0,87$). Таким образом, применение ГК было связано с более низкой 28-дневной смертностью по сравнению с обычным лечением или плацебо [15].

Весьма интересны результаты наблюдательного исследования (1806 больных), цель которого заключалась в том, чтобы установить, связано ли раннее, т. е. в течение 48 ч от момента постановки диагноза, назначение ГК со снижением смертности или с потребностью в респираторной поддержке. В целом раннее применение ГК не ассоциировалось с уменьшением летальности или необходимостью назначения оксигенотерапии. Однако было показано, что назначение ГК больным с исходным содержанием С-реактивного белка (СРБ) ≥ 20 мг/дл приводит к значительному снижению смертности и потребности в ИВЛ (ОР 0,23; 95% ДИ 0,08–0,70). В то же время у пациентов с исходной концентрацией СРБ < 10 мг/дл лечение ГК было связано со значимо повышенным риском смертности или использования ИВЛ (ОР 2,64; 95% ДИ 1,39–5,03). У больных с исходными уровнями СРБ 10–20 мг/дл раннее назначение ГК существенно не влияло на риски неблагоприятного течения заболевания [16]. В недавно опубликованном метаанализе (73 исследования, 21 350 пациентов) показано, что применение ГК снижает смертность у тяжёлых больных COVID-19 (ОР 0,65; 95% ДИ 0,51–0,83; $p = 0,0006$) [17].

В целом, высокая эффективность ГК, а также их низкая стоимость отличают эти препараты в качестве наиболее выгодных и перспективных при ведении больных с тяжёлым и среднетяжёлым течением COVID-19 [18]. Следует подчеркнуть, что назначение ГК даже при тяжёлых формах COVID-19 не должно быть рутинным. Вопрос о времени назначения и оптимальных дозах ГК остаётся открытым и требует дальнейшего изучения.

Генно-инженерные биологические препараты

Поскольку наиболее тяжёлые и критические проявления COVID-19 связаны с так называемым «цитокиновым штормом», подбор терапии основывается на точечном воздействии на звенья цепи активации данного процесса.

Особое внимание в данном контексте было уделено интерлейкину (ИЛ)-6, при ингибировании которого существенно улучшается прогноз у пациентов с коронавирусной инфекцией [19]. Кроме противовоспалительного эффекта ингибиторов ИЛ-6 (тоцилизумаб-ТЦЗ, сарилумаб, олоклизумаб), данная группа препаратов также может реализовывать и подавление гиперкоагуляции [20], что является довольно весомым аргументом в пользу их применения при COVID-19.

В ходе международного РКИ EMPACTA (Evaluating Minority Patients with Actemra) была изучена эффективность и безопасность ТЦЗ у 389 госпитализированных пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией, которым исходно не проводили ИВЛ. В группе ТЦЗ наблюдалось значимое снижение риска перевода пациентов на ИВЛ или летального исхода по сравнению с группой плацебо. Однако показатели летальности между группами через 28 дней существенно не отличались. Таким образом, это исследование показало, что ТЦЗ снижает вероятность перевода на ИВЛ у определённой части больных с пневмонией, ассоциированной с COVID-19, но при этом не уменьшает летальность [21]. В ретроспективном когортном исследовании у пациентов с тяжёлой COVID-19-пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), отечественные авторы не выявили снижения летальности как при более раннем (до интубации), так и позднем (после начала ИВЛ) введении ТЦЗ в дозе 400 мг по сравнению с контрольными группами больных, получавшими только стандартную терапию [22].

Напротив, S. Gupta и соавт. [23] на большой когорте больных ($n = 4485$) показали, что раннее назначение ТЦЗ снижает 30-дневную смертность. Сходные результаты получены в другом исследовании, включавшем 5776 больных с COVID-19-пневмонией, где продемонстрирована более низкая смертность среди пациентов, получавших комбинацию ГК+ТЦЗ, по сравнению с терапией по стандарту [24].

Согласно двум недавно опубликованным метаанализам, каждый из которых включал более 13000 больных COVID-19, лечение ТЦЗ ассоциируется со снижением смертности и потребности в ИВЛ и не характеризуется нарастанием нежелательных реакций [25, 26]. Однако для повышения статистической мощности метаанализов по-прежнему требуются крупномасштабные РКИ.

Многообещающее направление фармакотерапии новой коронавирусной инфекции связано с ингибированием ИЛ-1, который опосредованно потенцирует гиперпродукцию широкого спектра цитокинов, в том числе ИЛ-6 [27]. Данный факт делает весьма перспективным применение препаратов анакина (рекомбинантный антагонист

рецептора ИЛ-1) и канакинумаб (моноклональное антитело к ИЛ-1-β). Подтверждением этому являются данные нескольких исследований, свидетельствующие об успешном применении анакинры у пациентов с тяжёлым поражением лёгких при COVID-19 [28–31].

Большой интерес представляет исследование CANTOS (Canakinumab ANti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study), которое показало, что лечение канакинумабом приводит к достоверному снижению риска атеротромботических сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца. Учитывая развивающуюся при COVID-19 гиперкоагуляцию, канакинумаб может найти свое место в терапии этого заболевания [32].

Ещё одна возможная точка приложения терапии «цитокинового шторма» при COVID-19 — система комплемента. Недавно внедрённый в клиническую практику препарат экулизумаб подавляет терминальную активность комплемента человека, обладая высокой аффинностью к его C5-компоненту. Как следствие, полностью блокируется расщепление компонента C5 на C5a и C5b и образование терминального комплекса комплемента C5b-9. Таким образом, экулизумаб восстанавливает регуляцию активности комплемента в крови и предотвращает внутрисосудистый гемолиз у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией. Предварительные результаты применения экулизумаба у 4 больных с тяжёлой пневмонией или ОРДС в рамках COVID-19 показали его эффективность и снижение маркеров воспаления. Так, на фоне терапии данным препаратом СРБ в среднем уменьшился с 14,6 мг/дл до 3,5 мг/дл, а средняя продолжительность заболевания составила 12,8 дней [33].

Таргетные базисные противовоспалительные препараты

На сегодняшний день к этой группе относятся препараты, обладающие способностью ингибировать внутриклеточные сигнальные молекулы Янускиназы. Применение указанных лекарственных средств представляется одним из перспективных направлений терапии COVID-19. Первые сообщения о возможном позитивном опыте применения представителя этой группы барицитиниба (БАРИ) при COVID-19 появились ещё в феврале 2020 г. [34]. Предполагаемый механизм действия данного препарата при вирусном заболевании заключается в разрушении AP2-ассоциированной протеинкиназы 1 типа, в результате чего нарушается проникновение вируса в клетки организма, а также дальнейшая внутриклеточная сборка вирусных частиц. Двухнедельное пилотное исследование БАРИ в дозе 4 мг в сутки в сочетании с комбинацией про-

тивовирусных препаратов (лопинавир/ритонавир) у 12 пациентов с подтверждённой коронавирусной болезнью средней степени тяжести показало существенное улучшение клинических симптомов и параметров дыхательной функции по сравнению с исходным уровнем, а также значимое снижение уровней СРБ ($p < 0,003$). Терапия была отменена у 1 пациента через 10 дней лечения из-за стойкого повышения уровня трансаминаз, вероятно, обусловленного противовирусными препаратами [35].

В декабре 2020 г. были опубликованы результаты двойного слепого РКИ-АСТТ-2, проведённого Национальным институтом аллергии и инфекционных заболеваний (США), в которое были включены 1033 пациента с умеренным или тяжёлым COVID-19. Больные были разделены на две группы: первая группа получала БАРИ 4 мг в сутки в сочетании с ремдесивиром, вторая группа — ремдесивир в сочетании с плацебо. В группе БАРИ + ремдесивир отмечалось более быстрое клиническое улучшение и восстановление после COVID-19, особенно среди пациентов, получавших кислород или находившихся на ИВЛ [36]. Основываясь на результатах данного исследования, FDA выдало разрешение на экстренное применение БАРИ в сочетании с ремдесивиром для лечения предполагаемого или лабораторно подтверждённого COVID-19 у госпитализированных взрослых и детей в возрасте двух лет и старше, требующих дополнительной оксигенации, ИВЛ или экстракорпоральной мембранной оксигенации. В то же время, как подчёркивает FDA, вышеуказанный регуляторный вердикт вынесен в рамках процедуры экстренного разрешения (Emergency Use Authorization — EUA), поэтому БАРИ не разрешён к применению в качестве самостоятельного средства для лечения COVID-19 [37].

В наблюдательном исследовании, в которое были включены больные умеренным и тяжёлым COVID-19, получавшие лопинавир/ритонавир и ГК в сочетании с ГК ($n=50$) или БАРИ в сочетании с ГК ($n=62$), продемонстрировано преимущество терапии БАРИ. Так, применение схемы БАРИ + ГК привело к более выраженному улучшению лёгочной функции (нарастание индекса оксигенации, снижение потребности в дополнительной кислородотерапии) [38].

В недавно опубликованном метаанализе (6 когортных и 5 клинических исследований, 2367 больных) показано, что применение ингибиторов янускиназы — руксолитиниба и БАРИ снижает необходимость в ИВЛ и увеличивает выживаемость больных COVID-19 [39].

Колхицин

В настоящее время существует несколько исследований, посвящённых эффективности колхицина при COVID-19. Так, результаты рандоми-

зированной клинического исследования, проведённого в Греции, свидетельствуют об улучшении клинических исходов и достоверном снижении СРБ у пациентов с COVID-19 на фоне приёма колхицина [40]. В другом исследовании у больных COVID-19, получавших терапию колхицином, по сравнению с контролем, продемонстрировано снижение доли пациентов, получавших дополнительную кислородотерапию на 7-й день лечения (67 и 86%, соответственно, $p=0,001$), а также уменьшение продолжительности госпитализации (7,0 и 9,0 дней, соответственно, $p=0,003$) [41].

Таким образом, колхицин может занять свою нишу в терапии COVID-19, однако для этого требуются масштабные клинические исследования.

Аминохинолиновые препараты — гидроксихлорохин (ГХ) и хлорохин (ХЛ)

Одним из препаратов, который первоначально массово внедрялся в лечебные схемы коронавирусной инфекции, стал ГХ. Предполагалось, что за счёт подавления активности toll-подобных рецепторов и ограничения гликозилирования клеточного рецептора АПФ-2 ГХ будет эффективным средством как для лечения, так и для профилактики COVID-19.

В марте 2020 г. китайскими авторами были опубликованы первые результаты клинических исследований ГХ и ХЛ у больных COVID-19, которые показали, что применение этих препаратов сокращает длительность заболевания, эффективно помогает при кашле, лихорадке, а также положительно влияет на рентгенологическую динамику изменений в лёгких по сравнению с контрольной группой [42, 43]. Вместе с тем, были отмечены недостаточные доказательства эффективности ХЛ и ГХ *in vivo* против SARS-CoV-2, поскольку данные, полученные эмпирически, были противоречивыми, а в имеющихся исследованиях фигурировало слишком малое число пациентов и отсутствовали сведения о долгосрочных эффектах [44]. Более того, британские авторы указали, что в случае необоснованного применения ГХ возможны такие осложнения, как серьёзные кожные побочные реакции, фульминантная печёночная недостаточность и желудочковые аритмии (особенно при назначении с азитромицином), передозировка же данным препаратом опасна и трудно поддаётся лечению [45].

Следует отметить, что предметом активного обсуждения была не только терапевтическая, но и профилактическая роль ГХ при COVID-19. В мае 2020 г. индийские исследователи опубликовали систематический обзор, включавший 45 статей и

5 исследований (в том числе 3 доклинических *in vitro* и 2 клинических). Доклинические исследования показали профилактические эффекты ХЛ и ГХ против вируса SARS-CoV-2, что было подтверждено клинической практикой. Однако авторы справедливо подчеркивали, что оригинальные клинические исследования, касающиеся профилактической роли данных препаратов в отношении COVID-19, на тот период не проводились, поэтому широкое внедрение профилактического приёма ХЛ и ГХ было преждевременным [46]. Более того, по данным А. Mathian и соавт. [47], которые наблюдали 17 больных системной красной волчанкой (СКВ), длительно получавших ГХ и заболевших COVID-19, длительный приём препарата не оказывал профилактического эффекта. Этот факт был подтверждён другими авторами, которые показали, что большинство (64%) из 80 больных СКВ, заболевших COVID-19, исходно длительно принимали ХЛ или ГХ. При этом в зависимости от приёма ХЛ/ГХ частота госпитализаций в связи с COVID-19 не различалась [48].

Профилактический приём ГХ не предотвращал развития коронавирусной инфекции после контакта с COVID-19. Об этом свидетельствуют данные масштабного РКИ, в которое были включены лица без симптомов COVID-19 ($n=821$), 87,6% из них сообщили о верифицированном контакте с COVID-19 с высоким риском заражения (находились на расстоянии менее 1,83 м более 10 мин без маски и очков). Участники исследования были разделены на две группы: первая группа получала ГХ (800 мг однократно, затем 600 мг через 6–8 ч и далее по 600 мг ежедневно в течение 4 дней), вторая группа получала плацебо. Частота испытуемых, заболевших COVID-19, существенно не различалась между участниками, получавшими и не получавшими ГХ (11,8 и 14,3%, соответственно) [49].

В июне 2020 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration — FDA) отозвало разрешение на экстренное использование ГХ и ХЛ для лечения COVID-19. Это решение было обусловлено результатами большого РКИ, которое показало, что ГХ и ХЛ не оказывают никакого влияния на снижение вероятности летального исхода или ускорение выздоровления у госпитализированных больных COVID-19 [50]. В Российской Федерации ГХ также был изъят из списка препаратов, рекомендуемых при COVID-19 [51].

Заключение

В настоящее время весь мир охвачен пандемией, и даже по самым оптимистичным прогнозам человечеству в ближайшие несколько лет придётся постоянно помнить о риске инфицирования COVID-19 и профилактических мерах. Тем не ме-

нее, за прошедшие 1,5 года была проведена колоссальная работа как практического, так и научного характера, в результате чего мировое сообщество добилось значительных результатов в понимании патогенеза коронавирусной инфекции, и, следовательно, подходов к её терапии. Однако по-прежнему необходимы крупномасштабные исследования

эффективности и безопасности подходов к терапии COVID-19 (включая различные антиревматические препараты), в том числе — с оценкой отдалённых результатов. Это позволит повысить качество оказываемой медицинской помощи, следствием чего станут спасённые жизни и сохранение здоровья пациентов.

Литература/References

1. *Kingsmore K.M., Grammer A.C., Lipsky P.E.* Drug repurposing to improve treatment of rheumatic autoimmune inflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2020; 16 (1): 32–52. doi: 10.1038/s41584-019-0337-0.
2. *Насонов Е.Л.* Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2020; 58 (2): 123–132. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132. [*Nasonov E.L.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a rheumatologist's thoughts. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2020; 58 (2): 123–132. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132. (in Russian)]
3. Based on currently available information, WHO does not recommend against the use of ivabuprofen. Available at: <https://twitter.com/WHO/status/1240409217997189128>.
4. *Lund L.C., Kristensen K.B., Reilev M., Christensen S., Thomsen R.W., Christiansen C.F et al.* Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs who tested positive for SARS-CoV-2: A Danish nationwide cohort study. *PLoS Med.* 2020; 17 (9): e1003308. doi: 10.1371/journal.pmed.1003308.
5. *Bruce E., Barlow-Pay E., Short R., Vilches-Moraga A., Price A., McGovern A. et al.* Prior Routine Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Important Outcomes in Hospitalised Patients with COVID-19. *J Clin Med.* 2020; 9; 2586. doi: 10.3390/jcm9082586.
6. *Robb C.T., Goepf M., Rossi A.G., Yao C.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs, prostaglandins, and COVID-19. *Br J Pharmacol.* 2020; 177 (21): 4899–4920. doi: 10.1111/bph.15206.
7. *Strehl C., Ehlers L., Gaber T., Buttgerit F.* Glucocorticoids-all-rounders tackling the versatile players of the immune system. *Front Immunol.* 2019; 10: 1744. doi: 10.3389/fimmu.2019.01744.
8. *Hardy R.S., Raza K., Cooper M.S.* Therapeutic glucocorticoids: mechanisms of actions in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2020; 16 (3): 133–144. doi: 10.1038/s41584-020-0371-y.
9. *Veronese N., Demurtas J., Yang L., Tonelli R., Barbagallo M., Lopalco P et al.* Use of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Pneumonia: A Systematic Review of the Literature. *Front Med (Lausanne).* 2020; 7: 170. doi: 10.3389/fmed.2020.00170.
10. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus [nCoV] infection is suspected. Available at: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novelcoronavirus-\[ncov\]-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novelcoronavirus-[ncov]-infection-is-suspected) (accessed 09.02.2020).
11. *Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. et al.* Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020; 180 (7): 934–943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
12. *Wang Y., Jiang W., He Q., Wang C., Wang B., Zhou P. et al.* A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia. *Signal Transduct Target Ther.* 2020; 5 (1): 57. doi: 10.1038/s41392-020-0158-2.
13. *Ranjbar K., Moghadami M., Mirahmadizadeh A., Fallahi M.J., Khaloo V., Shahriarirad R. et al.* Methylprednisolone or dexamethasone, with one is superior corticosteroid in the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a triple-blinded randomized controlled trial. *BMC Infect Dis.* 2021; 21 (1): 436. doi: 10.1186/s12879-021-06130-7.
14. *Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L., Linsell L. et al.* Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 — preliminary report. *N Engl J Med.* 2020; NEJMoa2021436. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
15. *Sterne J.A.C., Murthy S., Diaz J.V., Slutsky A.S., Villar J., Angus D.C. et al.* Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 2020; 324 (13): 1330–1341. doi: 10.1001/jama.2020.17023.
16. *Keller M.J., Kitis E.A., Arora S., Chen J.-T., Agarwal S., Ross M.J. et al.* Effect of systemic glucocorticoids on mortality or mechanical ventilation in patients with COVID-19. *J Hosp Med.* 2020; 8; 489–493. doi: 10.12788/jhm.3497.
17. *Cano E.J., Fonseca Fuentes X., Corsini Campioli C., O'Horo J.C., Abu Saleh O., Odeyemi Y. et al.* Impact of corticosteroids in coronavirus disease 2019 outcomes: systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2021 Mar; 159 (3): 1019–1040. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.054.
18. *Raju R., V.P., Biatris P.S., Chander S.J.U.* Therapeutic role of corticosteroids in COVID-19: a systematic review of registered clinical trials. *Futur J Pharm Sci.* 2021; 7 (1): 67. doi: 10.1186/s43094-021-00217-3.
19. *Насонов Е.Л.* Иммунофармакология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6. Научно-практическая ревматология. 2020; 58 (3): 245–261. doi: 10.14412/1995-4484-2020-245-261. [*Nasonov E.L.* Immunopathology and immunopharmacotherapy of coronavirus disease (COVID-19): focus on interleukin 6. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2020; 58(3): 245–261. doi: 10.14412/1995-4484-2020-245-261. (in Russian)]
20. *Levi M.* Tocilizumab for severe COVID-19: A promising intervention affecting inflammation and coagulation. *Eur J Intern Med.* 2020; 76: 21–22. doi: 10.1016/j.ejim.2020.05.018.
21. *Salama C., Han J., Yau L., Reiss W.G., Kramer B., Neidhart J.D. et al.* Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med.* 2021; 384 (1): 20–30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340.
22. *Мусеев С.В., Авдеев С.Н., Тао Е.А., Бровка М.Ю., Яворовский А.Г., Умбетова К.Т. и др.* Эффективность тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ: ретроспективное когортное исследование. Клиническая фармакология и терапия. 2020; 29 (4): 17–25. [*Moiseev S., Avdeev S., Tao E., Brovko M., Yavorovskiy A.G., Umbetova K.T. et al.* Efficacy of tocilizumab in the intensive care unit patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya = Clin Pharmacol Ther.* 2020; 29 (4): 17–25. (in Russian)].
23. *Gupta S., Wang W., Hayek S.S., Chan L., Mathews K.S., Melamed M.L. et al.* Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2021; 181 (1): 41–51. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6252.
24. *Narain S., Stefanov D.G., Chau A.S., Weber A.G., Marder G., Kaplan B. et al.* Northwell COVID-19 research consortium. Comparative survival analysis of immunomodulatory therapy for coronavirus disease 2019 cytokine storm. *Chest.* 2021 Mar; 159 (3): 933–948. doi: 10.1016/j.chest.2020.09.275.
25. *Rezaei S., Fatemi B., Karimi Majd Z., Minaei H., Peikanpour M., Anjidani N. et al.* Efficacy and safety of Tocilizumab in severe and critical COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021 May; 17 (5): 499–511. doi: 10.1080/1744666X.2021.1908128.
26. *Hariyanto T.I., Hardyson W., Kurniawan A.* efficacy and safety of tocilizumab for coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Drug Res (Stuttg).* 2021 May; 71 (5): 265–274. doi: 10.1055/a-1336-2371.
27. *Mantovani A., Dinarello C.A., Molgora M., Garlanda C.* Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity. *Immununity.* 2019; 50 (4): 778–795. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.012.
28. *Aouba A., Baldolli A., Geffray L., Verdon R., Bergot E., Martin-Silva N. et al.* Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79 (10): 1381–1382. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217706.
29. *Kyriazopoulou E., Panagopoulos P., Metallidis S., Dalekos G.N., Poulakou G., Gatselis N. et al.* An open label trial of anakinra to prevent respiratory failure in COVID-19. *Elife.* 2021; 10: e66125. doi: 10.7554/eLife.66125.
30. *Bozzi G., Mangioni D., Minoia E., Aliberti S., Grasselli G., Barbeta L. et al.* Anakinra combined with methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia and hyperinflammation: an observational cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 147 (2): 561–566. doi: 10.1016/j.jaci.2020.11.006.
31. *Pontali E., Volpi S., Signori A., Antonucci G., Castellaneta M., Buzzi D. et al.* Efficacy of early anti-inflammatory treatment with high doses of intravenous anakinra with or without glucocorticoids in patients with severe COVID-19 pneumonia. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 147 (4): 1217–1225. doi: 10.1016/j.jaci.2021.01.024.
32. *Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., MacFadyen J.G., Chang W.H., Balantyne C. et al.* Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017; 377 (12): 1119–1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914.
33. *Diurno F., Numis F.G., Porta G., Cirillo F., Maddaluno S., Ragozzino A. et al.* Eculizumab treatment in patients with COVID-19: preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020; 24 (7): 4040–4047. doi: 10.26355/eurrev_202004_20875.
34. *Richardson P., Griffin I., Tucker C., Smith D., Oechsle O., Phelan A. et al.* Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet.* 2020; 395 (10223): e30–e31. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4.
35. *Cantini F., Niccoli L., Matarrese D., Nicastrì E., Stobbione P., Goletti D.* Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect.* 2020; 81 (2): 318–356. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.017.

36. Kalil A.C., Patterson T.F., Mehta A.K., Tomashek K.M., Wolfe C.R., Ghazaryan V. et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 384 (9): 795–807. doi: 10.1056/NEJMoa2031994.
37. Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes drug combination for treatment of COVID-19. Доступно по ссылке: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-drug-combination-treatment-covid-19?utm_medium=email&utm_source=govdelivery
38. Rodriguez-Garcia J.L., Sanchez-Nieves G., Arevalo-Serrano J., Garcia-Gomez C., Jimenez-Vizuete J.M., Martinez-Alfaro E. Baricitinib improves respiratory function in patients treated with corticosteroids for SARS-CoV-2 pneumonia: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2021; 60 (1): 399–407. doi: 10.1093/rheumatology/keaa587.
39. Chen C.-X., Wang J.-J., Li H., Yuan L.-T., Gale R.P., Liang Y. et al. JAK-inhibitors for coronavirus disease-2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Leukemia.* 2021; 35 (9): 2616–2620. doi: 10.1038/s41375-021-01266-6.
40. Deftereos S.G., Giannopoulos G., Vrachatis D.A., Siasos G.D., Giotaki S.G., Gargalianos P. et al. Effect of colchicine vs standard care on cardiac and inflammatory biomarkers and clinical outcomes in patients hospitalized with coronavirus disease 2019: The GRECCO-19 randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2020; 3 (6): e2013136. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.13136.
41. Lopes M.I., Bonjorno L.P., Giannini M.C., Amaral N.B., Menezes P.I., Dib S.M. et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: a randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *RMD Open.* 2021 Feb; 7 (1): e001455. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001455.
42. Chen Z., Hu J., Zhang Z., Jiang S., Han S., Yan D. et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. doi: 10.1101/2020.03.22.20040758.
43. Gao J., Tian Z., Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020; 14 (1): 72–73. doi: 10.5582/bst.2020.01047.
44. Gbinigie K., Frie K. Should chloroquine and hydroxychloroquine be used to treat COVID-19? A rapid review. *BJGP Open.* 2020; 4 (2): bjgpopen20X101069. doi: 10.3399/bjgpopen20X101069.
45. Ferner R.E., Aronson J.K. Chloroquine and hydroxychloroquine in COVID-19. *BMJ.* 2020; 369: m1432. doi: 10.1136/bmj.m1432.
46. Shah S., Das S., Jain A., Misra D.P., Negi V.S. A systematic review of the prophylactic role of chloroquine and hydroxychloroquine in coronavirus disease-19 (COVID-19). *Int J Rheum Dis.* 2020; 23 (5): 613–619. DOI: 10.1111/1756-185X.13842.
47. Mathian A., Mahevas M., Rohmer J., Roumier M., Cohen-Aubart E., Amador-Borrero B. et al. Clinical course of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a series of 17 patients with systemic lupus erythematosus under long-term treatment with hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79: 837–839. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217566.
48. Konig M.F., Kim A.H., Scheetz M.H., Graef E.R., Liew J.W., Simard J. et al. Baseline use of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus does not preclude SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79 (10): 1386–1388. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217690.
49. Bouliware D.R., Pullen M.F., Bangdiwala A.S., Pastick K.A., Lofgren S.M., Okafor E.C. et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 383 (6): 517–525. doi: 10.1056/NEJMoa2016638.
50. Letter revoking EUA for chloroquine phosphate and hydroxychloroquine sulfate, 6/15/2020. Available at: <https://www.fda.gov/media/138945/download>
51. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 11 (07.05.2021). Доступно на сайте: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/B%D0%9C%D0%A0_COVID-19.pdf. [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Version 11 (07.05.2021). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/B%D0%9C%D0%A0_COVID-19.pdf. (In Russian)].

Информация об авторах

Литвинова Мария Александровна — ординатор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-3136-2755

Муравьева Наталья Валерьевна — к. м. н., научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-4327-6720. ResearcherID: AAF-4853-2021. eLIBRARY SPIN-код: 8418-4469. Scopus Author ID: 57210263706

Белов Борис Сергеевич — д. м. н., заведующий лабораторией изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-7091-2054. ResearcherID: ABD-2219-2020. eLIBRARY SPIN-код: 3298-4315. Scopus Author ID: 7004592537

About the authors

Maria A. Litvinova — resident physician, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-3136-2755

Natalia V. Muravyeva — Ph. D. in medicine, V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-4327-6720. ResearcherID: AAF-4853-2021. eLIBRARY SPIN: 8418-4469. Scopus Author ID: 57210263706

Boris S. Belov — D. Sc. in medicine, V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-7091-2054. ResearcherID: ABD-2219-2020. eLIBRARY SPIN code: 3298-4315. Scopus Author ID: 7004592537