

COVID-19 и сердечно-сосудистая система. Часть III. Подходы к лечению COVID-19: обзор современной доказательной базы

М.К. Васильченко, А.А. Иванников, А.Н. Эсауленко, Х.Г. Алиджанова✉, С.С. Петриков

Учебный центр

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Российская Федерация, 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

✉ Контактная информация: Алиджанова Хафиза Гафуровна, доктор медицинских наук, старший преподаватель учебного центра ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Email: doctorhafiza@mail.ru

ЦЕЛЬ	Единая тактика ведения и лечения пациентов с COVID-19 до сих пор отсутствует. На данный момент зарегистрировано большое количество исследований по изучению медикаментозной и немедикаментозной терапии COVID-19. В статье представлен обзор результатов крупных клинических исследований в области лечения COVID-19, рассмотрены потенциальные механизмы действия некоторых препаратов, описаны особенности основных подходов к терапии новой коронавирусной инфекции, а также методы немедикаментозной терапии.
Ключевые слова:	лечение COVID-19, клинические исследования, подходы к терапии COVID-19, терапия на основе антител, противовирусная терапия, иммуномодулирующая терапия, антитромботическая терапия, немедикаментозное лечение COVID-19
Для цитирования	Васильченко М.К., Иванников А.А., Эсауленко А.Н., Алиджанова Х.Г., Петриков С.С. COVID-19 и сердечно-сосудистая система. Часть III. Подходы к лечению COVID-19: обзор современной доказательной базы. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2021;10(3):438–451. https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-3-438-451
Конфликт интересов	Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
Благодарность, финансирование	Исследование не имеет спонсорской поддержки

АГ — артериальная гипертония	СД — сахарный диабет
ГКС — глюкокортикостероиды	Сп-б — спайковый белок
ИВЛ — искусственная вентиляция легких	ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ИМТ — индекс массы тела	ФР — фактор риска
ИЯК — ингибиторы янус-киназы	ХБП — хроническая болезнь почек
МА — моноклональные антитела	ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь почек
НА — нейтрализующие антитела	ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация
ПК — плазматические клетки	СРБ — С-реактивный белок
ПР — плазма реконвалесцентов	IL — интерлейкин
ПЦР — полимеразная цепная реакция	t-He/O ₂ — гелий-кислородная смесь
РККИ — рандомизированное контролируемое клиническое исследование	

ВВЕДЕНИЕ

Разработка эффективных и безопасных методов лечения и профилактики COVID-19 — актуальная задача для медицинского сообщества в настоящее время. Ведение пациентов с коронавирусной инфекцией — сложный и непредсказуемый процесс, который должен учитывать как текущее состояние пациента, так и его сопутствующие заболевания и основываться на тщательно проработанных рекомендациях с высокой степенью достоверности. Стремительное развитие доказательной базы требует достоверной интерпретации и систематизации данных для включения в клиническую практику в виде руководств для скорейшего информирования клиницистов и специалистов в области здравоохранения.

Медицинские работники, пациенты и лица, принимающие решения в области здравоохранения, а

также государственные учреждения столкнулись с проблемами интерпретации результатов клинических испытаний, которые публикуются с такой скоростью, с которой ранее не встречались. Создается проблема отличия достоверных доказательств от недостоверных, следствием которой является выбор тактики лечения с низким уровнем доказательности.

Для разработки максимально эффективных доказанных схем лечения требуется своевременное систематическое обобщение публикуемых данных. Необходимо внедрение в клиническую практику новейших решений в области лекарственной терапии, если они обладают достаточной степенью доказательности. На данный момент единая тактика ведения и лечения пациентов с COVID-19 отсутствует, но с течением времени и по ходу завершения клинических

исследований пополняется информационная база, что дает возможность внедрять в клиническую практику более эффективные методы лечения.

I. ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТЕРАПИИ COVID-19

На данный момент по всему миру зарегистрировано более 2800 исследований по изучению медикаментозной и немедикаментозной терапии COVID-19 [1]. Это исследования национального и международного уровней с прагматичным и адаптивным дизайном, в которых задействовано большое количество пациентов. В данных исследованиях оценивается эффективность множества подходов к терапии COVID-19 и ассоциированных состояний, как с точки зрения отдельных препаратов, так и в комбинации. Наиболее крупными из всех текущих клинических исследований являются *RECOVERY* (англ. *Randomised Evaluation of Covid-19 Therapy*) и *SOLIDARITY*.

ИССЛЕДОВАНИЕ RECOVERY

Исследование *RECOVERY* — крупнейшее открытое многоцентровое рандомизированное контролируемое клиническое исследование (РККИ), проводимое в 176 государственных больницах Великобритании, которое начато в марте 2020 года группой ученых из Оксфордского университета. Целью исследования является оценка эффективности и безопасности нескольких лекарственных средств с отмеченной потенциальной эффективностью в лечении госпитализированных пациентов с COVID-19: азитромицин, колхицин, плазма реконвалесценто, дексаметазон, гидроксихлорохин, лопинавир и ритонавир, тоцилизумаб [2–3]. Исследование имеет адаптируемый характер, то есть из него могут быть исключены некоторые неперспективные и добавлены новые препараты.

По результатам исследования эффективность в отношении благоприятного влияния на конечные точки у госпитализированных пациентов имеют только два препарата из вышеперечисленных — дексаметазон и тоцилизумаб [4–11]. На данный момент в оценку препаратов включены: *REGN-COV2* («коктейль» из двух специфических моноклональных антител), барицитиниб, диметил фумарат, инфликсимаб, более высокие дозировки дексаметазона и аспирина. В оценку лекарственных средств для лечения детей с детским мультиформным воспалительным синдромом (*PIMS-TS*) включены низкие дозировки дексаметазона, внутривенный иммуноглобулин, тоцилизумаб и анакина.

ИССЛЕДОВАНИЕ SOLIDARITY

SOLIDARITY — международное клиническое исследование, проводимое по инициативе ВОЗ и ее партнеров в целях поиска эффективных лекарственных средств для лечения COVID-19. Это одно из крупнейших международных РККИ препаратов против COVID-19, осуществляемое с участием почти 12 000 пациентов в 500 больницах более 30 стран. В рамках исследования эффективность препаратов оценивается по трем критериям исхода заболевания у больных COVID-19: продолжительность госпитализации, потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и смертельный исход.

Изначально объектами исследования были гидроксихлорохин, ремдесивир, лопинавир/ритонавир и интерферон бета-1а. В ходе исследования установлено, что эти препараты не оказывают никакого или почти

никакого влияния на все 3 критерия исхода заболевания у госпитализированных пациентов. Однако эти результаты касаются только исследования *SOLIDARITY* у пациентов стационара и не затрагивают возможной оценки, проводимой в рамках других исследований гидроксихлорохина и лопинавира/ритонавира среди негоспитализированных пациентов или в качестве до- или постконтактной профилактики COVID-19. Помимо этого, исследование имеет адаптивный характер, а также включает в себя испытания, входящие в рамки *SOLIDARITY*, например, по использованию вакцин [12].

II. ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ПОИСКЕ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ COVID-19

Несмотря на глобальный масштаб усилий для выявления эффективных методов лечения и профилактики COVID-19, данные для однозначного утверждения эффективности той или иной терапии до сих пор ограничены. Британским медицинским журналом *British Medical Journal (BMJ)* совместно с ВОЗ был запущен проект *BMJ Rapid Recommendations*. Он представляет собой основанную на метаанализе доказательную базу по медикаментозной терапии, которая лежит в основе обновляющихся в реальном времени рекомендаций ВОЗ по лечению COVID-19. На данный момент опубликована четвертая версия метаанализа, куда включены опубликованные и не опубликованные данные глобальных рандомизированных контролируемых клинических исследований (РККИ), за исключением исследований по применению препаратов на основе специфических антител. Основные положения последней версии метаанализа: кортикостероиды и ингибиторы интерлейкина-6 (*IL*), вероятно, имеют преимущества в отношении смертельного исхода у пациентов с тяжелым течением COVID-19; у пациентов без тяжелого течения смертность, возможно, снижается на фоне колхицина; терапия ингибиторами янус-киназы (ИЯК) и ремдесивиром, возможно, может снижать потребность в ИВЛ, однако данные ограничены; потребность в механической вентиляции, вероятно, снижается на фоне терапии глюкокортикостероидами (ГКС) и ингибиторами *IL*-6; азитромицин, гидроксихлорохин, лопинавир-ритонавир и бета-интерферон, по-видимому, не имеют каких-либо важных преимуществ в отношении клинически значимых исходов; данные о преимуществах применения ивермектина и других препаратов ограничены [13].

Четвертая версия рекомендаций включает в себя руководство по ивермектину в ответ на международное внимание к препарату как потенциальному лекарственному средству для лечения COVID-19. Первая версия была опубликована 2 сентября 2020 года и содержала рекомендации по ГКС [14]; вторая версия (20 ноября 2020 года) — по ремдесивиру [15]; третья (12 декабря 2020 года) — по гидроксихлорохину и лопинавиру/ритонавиру [16]. В четвертой версии рекомендаций нет изменений ни для одного из этих препаратов. Подробное описание некоторых лекарственных средств представлено ниже.

II.1 ТЕРАПИЯ НА ОСНОВЕ АНТИТЕЛ К SARS-COV-2 МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА

Моноклональные антитела (МА) — разработанные в лаборатории молекулы, которые предназначены для имитации или усиления естественного ответа иммунной системы организма против чужеродного

агента — антигена. Потенциально МА имеют преимущества перед другими видами лечения, поскольку они созданы специально для нацеливания на определенную ключевую часть развития инфекционного процесса. Моноклональное антитело создается путем воздействия на иммунные клетки определенного вирусного белка, который затем клонируется для массового производства антител, нацеленных на этот вирус. До COVID-19 были разработаны МА для лечения нескольких вирусных инфекций, например лихорадки Эбола и бешенства. На своей поверхности SARS-CoV-2 имеет белок шипа (S-белок), который помогает вирусу прикрепляться и проникать в клетки. Было разработано несколько МА, которые связываются со спайковым белком (Сп-б) SARS-CoV-2 и блокируют проникновение вируса в клетки человека [17].

БАМЛАНВИМАБ/ЭТЕСЕВИМАБ

Бамланвимаб (ранее известный как LY-CoV555) и этесевимаб (ранее называвшийся LY-CoV016) — экспериментальные внутривенные нейтрализующие МА человеческого иммуноглобулина G-1 с активностью против SARS-CoV-2. Два антитела связываются с различными, однако перекрывающимися эпитопами рецептор-связывающего домена Сп-б и блокируют проникновение вируса в клетки организма. В США выдано разрешение на экстренное применение бамланвимаба/этесевимаба для лечения заболевания легкой и умеренной тяжести у детей и взрослых [18–19].

В связи с ростом распространенности в США вариантов SARS-CoV-2, устойчивых к бамланвимабу, разрешение на экстренное применение монотерапии бамланвимабом было отменено [20]. В фазе 2–3 РККИ BLAZE-1, которое включало 577 амбулаторных пациентов с легким и умеренным течением COVID-19, различные дозы монотерапии бамланвимабом (700, 2500 и 7000 мг) и комбинированная терапия бамланвимаб/этесевимаб (по 2800 мг каждого препарата) были сопоставлены с плацебо. За один месяц исследования, несмотря на общую тенденцию к снижению числа обращений за неотложной медицинской помощью или снижению вероятности госпитализации в обеих группах по сравнению с плацебо (1–2 против 5,8%), статистически значимая разница наблюдалась только в группе комбинированной терапии [21].

В 3-й фазе BLAZE-1 1035 пациентов с легким и умеренным COVID-19, у которых присутствовали факторы риска (ФР) тяжелых заболеваний, были случайным образом распределены для получения одной инфузии бамланвимаба/этесевимаба (по 2800 мг каждого препарата) или плацебо.

По предварительным результатам исследования после наблюдения в течение одного месяца показатели госпитализации или смертности были ниже среди тех, кто получал комбинированный бамланвимаб/этесевимаб по сравнению с плацебо. Все 10 смертей среди участников исследования произошли в группе плацебо. Сообщалось о тошноте и побочных эффектах (лихорадка, сыпь), связанных с инфузией, но, как правило, эти побочные эффекты были редкими и легко переносились. Однако полные результаты испытаний недоступны для анализа. Результаты 3-й фазы исследования отражают дозу 2800 мг каждого препарата, хотя экстренная доза для комбинированной терапии составляет 700 мг бамланвимаба и 1400 мг этесевимаба. Сниженная доза основана на вирусологических

и клинических данных, а также на фармакокинетическом моделировании, которое предполагает, что более низкая доза, как ожидается, будет иметь аналогичную клиническую эффективность комбинированной дозе 2800 мг. Однако фактическая эффективность сниженной дозы неизвестна [19].

КАЗИРИВИМАБ/ИМДЕВИМАБ

Казиривимаб и имдевимаб — экспериментальные внутривенные нейтрализующие МА человеческого иммуноглобулина G-1 с активностью против SARS-CoV-2. Два антитела связываются с не перекрывающимися эпитопами рецептор-связывающего домена Сп-б и блокируют проникновение вируса в клетки организма. В США было выдано разрешение на экстренное применение казиривимаба/имдевимаба (ранее известного как REGN-COV2) для лечения заболевания легкой и умеренной степени у детей и взрослых [19].

В РККИ, включающем 4180 амбулаторных пациентов с легким и умеренным течением COVID-19, у которых присутствуют ФР тяжелого течения заболевания, комбинация казиривимаба и имдевимаба в двух разных дозах (всего 1200 и 2400 мг) сравнивалась с плацебо [22, 23]. В неопубликованном предварительном отчете за 29 дней наблюдения отмечалось снижение совокупного исхода госпитализаций и смертности по сравнению с плацебо как в группе тех, кто получал по 1200 мг каждого препарата, так и в группе тех, кто получал 2400 мг (1200 мг общей дозы — 1 против 3,2%; 2400 мг дозы — 1,3 против 4,6%). В более ранних испытаниях применение комбинации данных препаратов было связано с редкими побочными эффектами, включая лихорадку, озноб, крапивницу, боль в животе и покраснение в месте инъекции, которые были связаны с внутривенной инфузией препарата. Сообщалось также об одном эпизоде анафилаксии [24, 25].

Применение МА предназначено для амбулаторных пациентов с легким или средним течением COVID-19, которые имеют определенный ФР тяжелого течения болезни. Эти ФР для лиц от 18 лет и старше включают любую из следующих:

- индекс массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м²;
- хроническое заболевание почек (ХБП);
- сахарный диабет (СД);
- иммуносупрессия (терапия или лечение);
- возраст 65 лет и старше;
- возраст 55 лет и старше в сочетании с наличием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), и/или артериальной гипертензии (АГ), и/или хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), или другие хронические заболевания дыхательных путей.

Введение МА следует производить в виде однократной внутривенной дозы как можно скорее после положительного результата теста на SARS-CoV-2, но не позднее, чем через 10 дней после появления симптомов. Имеются ограниченные данные, основанные на косвенных доказательствах влияния терапии антителами на вирусную нагрузку и естественное течение COVID-19, подтверждающие их повышенную эффективность при более раннем введении. Для достижения максимальной эффективности предпочтительно, чтобы терапия МА, если она применяется, проводилась в течение 3 дней с момента появления симптомов [26].

В США пациенты с COVID-19 могут получить внутривенную инфузию МА, как правило, в отделе-

нии неотложной помощи или инфузионном центре. Госпитализированные пациенты могут получать МА только в рамках клинических испытаний или при особых обстоятельствах, если они соответствуют критериям для их введения [27]. Результаты имеющихся исследований пока не демонстрируют доказанной эффективности применения МА у госпитализированных пациентов [28].

РЕГДАНИВИМАБ

Регданивимаб (ранее известный как СТ-Р59) — исследуемое нейтрализующее МА с активностью против *SARS-CoV-2*. Регданивимаб получил условное регистрационное удостоверение в Южной Корее для лечения взрослых с легкими симптомами в возрасте 60 лет и старше или по крайней мере одним фоновым заболеванием, а также всех взрослых с умеренными симптомами. Европейское агентство по лекарственным средствам рекомендует применять регданивимаб в лечении взрослых пациентов с подтвержденной инфекцией *COVID-19*, которым не требуется кислородотерапия и которые имеют высокий риск прогрессирования до тяжелого заболевания [29].

Согласно пресс-релизу производителя, регданивимаб уменьшает частоту прогрессирования заболевания от легкой и средней до тяжелой степени на 50%, а от умеренной до тяжелой — на 68%. Впрочем, результаты исследований 2/3 фазы еще не опубликованы [30]. Регданивимаб также продемонстрировал нейтрализующую способность в отношении основных новых мутаций, включая вариант В.1.1.7 [31].

ПЛАЗМА РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ

Плазма реконвалесцентов (ПР) — это продукт крови, полученный от доноров, переболевших *COVID-19*. Основным активным компонентом такой плазмы являются уже имеющиеся антитела к *SARS-CoV-2*, обеспечивающие пассивный иммунитет. Считается, что другие иммунные медиаторы, содержащиеся в подобной плазме, также могут вносить свой вклад [32].

Согласно предварительным данным британского исследования *RECOVERY*, ПР с высоким титром антител не улучшает выживаемость или другие, предварительно заданные, клинические исходы у госпитализированных пациентов [33]. Предполагается, что ПР, содержащая высокие титры нейтрализующих антител (НА), имеет клиническую пользу при введении на ранней стадии заболевания и может представлять особый интерес для людей с дефицитом продукции антител (например, тех, кто получает терапию анти-*CD20*), однако данные ограничены [32].

В РКИ с участием 160 пожилых людей, с одним или несколькими сопутствующими заболеваниями (АГ, ХОБЛ, СД на фармакотерапии, ССЗ, ХБП на стадии гемодиализа, ожирение), с положительным результатом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на *SARS-CoV-2* и легким течением *COVID-19*, сравнивали раннее введение ПР с плацебо. Терапия ПР с высоким титром, назначенная в течение 72 часов после появления симптомов, снижала риск развития тяжелого респираторного заболевания по сравнению с плацебо (16 против 31%) [34].

Испытания по оценке ПР, вводимой позже во время болезни амбулаторным пациентам с легкой формой заболевания, не показали аналогичной эффективности. Например, было остановлено клиническое испы-

тание ПР, вводимой лицам от 18 лет и старше с легкой формой заболевания и одним или несколькими ФР тяжелого заболевания в течение 7 дней после появления симптомов, из-за отсутствия клинического эффекта [35].

Учитывая короткое окно возможности для введения (в течение 72 часов с момента появления симптомов) и дополнительные технические проблемы с внутривенным введением в амбулаторных условиях, эта терапия может иметь практическую роль только в ведении соответствующих критериям пожилых людей с легкой формой *COVID-19* в условиях квалифицированного медсестринского ухода. Как и в случае терапии МА, терапия ПР с высоким титром остается экспериментальной.

ПРЕПАРАТЫ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА

Использование специфических иммуноглобулинов нашло свое применение в лечении некоторых вирусных инфекций. Безопасными и эффективными, например, оказались препараты цитаомегаловирусного иммуноглобулина в профилактике посттрансплантационной инфекции, а также вирусспецифичный иммуноглобулин *Varicella zoster* в постконтактной профилактике у людей с высоким риском развития инфекции [36].

Внутривенный иммуноглобулин для *COVID-19* — продукт из плазмы здоровых доноров, перенесших коронавирусную инфекцию, который содержит высокую концентрацию антител. Ожидаемые эффекты от такой терапии: иммуномодулирующее действие и имитация естественного иммунного ответа, уменьшение времени течения болезни и времени реабилитации [37].

В настоящее время отсутствуют убедительные данные об эффективности и безопасности подобного вида лечения на любом этапе течения болезни. Недавно завершившееся РКИ, в котором принимали участие 285 госпитализированных в одну из клиник Китая пациентов, показало неэффективность подобной терапии в тяжелых случаях *COVID-19* и отсутствие влияния на заданные конечные точки [38]. Данные об эффектах внутривенного иммуноглобулина в лечении детей с тяжелым течением заболевания и в амбулаторной практике ограничены. На данный момент рекомендовано назначение внутривенного иммуноглобулина только в рамках клинических испытаний [36, 39].

II.2 ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ

РЕМДЕСИВИР

Ремдесивир — это противовирусный препарат прямого действия, который представляет собой нуклеозидное пролекарство. В организме активный метаболит ремдесивира, как аналог аденозиннуклеозидтрифосфата, препятствует действию вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы, фермента, необходимого для репликации вируса.

Препарат продемонстрировал свою эффективность против *SARS-CoV-2 in vitro*, а в последующем и на моделях лабораторных животных [40]. В качестве терапии *COVID-19* Ремдесивир изучен в нескольких клинических исследованиях, результаты которых противоречивы [41]. Исследование *ACTT-1 (Adaptive COVID-19 Treatment Trial)*, в котором принимали участие 1062 пациента, определило некоторую пользу ремдесивира для пациентов, которые нуждаются в дополнительной кислородной поддержке [42]. Среди

результатов этого исследования также отмечалось незначительное уменьшение времени до выздоровления. В настоящий момент ремдесивир одобрен для лечения COVID-19 у госпитализированных взрослых и детей (в возрасте от 12 лет и старше, имеющие вес от 40 кг и более). Также, через специальное разрешение FDA (*Food and Drug Administration* — управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в США), препарат доступен для экстренного использования в лечении COVID-19 у госпитализированных детей весом от 3,5 до 40 кг или в возрасте моложе 12 лет при весе от 3,5 кг и более. Однако ремдесивир следует назначать только в больнице или медицинском учреждении, которое может обеспечить аналогичный стационару уровень врачебной помощи.

ИВЕРМЕКТИН

Еще одним перспективным объектом для клинических исследований стал препарат, который используется в основном в ветеринарной практике для лечения эндо- и эктопаразитарных болезней животных [43]. У людей ивермектин — это противопаразитарный препарат, который применяется для лечения некоторых тропических заболеваний, включая онхоцеркоз, гельминтиоз и чесотку [44].

Предполагаемый механизм действия основывается на ингибировании ряда транспортных белков хозяина, которые вирус, ингибируя противовирусный ответ, использует для проникновения в клетку. Помимо этого, вероятно, противовирусное действие препарата основано на том, что, встраиваясь, ивермектин препятствует прикреплению S-белка SARS-CoV-2 к мембране клетки. Все эти данные получены в ходе исследований *in vitro* [45, 46]. В журнале *Antiviral Research* опубликованы результаты работ австралийских вирусологов, где на культуре инфицированных вирусом SARS-COV-2 клеток *in vitro* было продемонстрировано, что однократного добавления в среду ивермектина достаточно, чтобы через сутки достичь снижения количества вирусных частиц по данным ПЦР на 93% в супернатанте и на 99,8% в клетках, тем самым достигая нетоксичной их концентрации. Через 48 и 72 часа вирусы в культуре клеток обнаружены не были, не было зарегистрировано токсического и поражения клеток [47].

Некоторые исследователи ивермектина также сообщили о потенциальных противовоспалительных свойствах препарата. На данный момент ВОЗ не рекомендует применение ивермектина вне рамок клинических испытаний. В ходе одного из них было зарегистрировано, что при пероральном приеме ивермектина его концентрация в крови в 35–40 раз ниже требуемой для эффективного подавления репликации вируса, поэтому в настоящий момент идет разработка метода доставки ивермектина непосредственно в легкие с помощью небулайзера, чтобы поднять концентрацию препарата до требуемой [48, 49].

II.3 РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА

На основе наблюдений пациентов с COVID-19 была выдвинута гипотеза, что в легких случаях резидентные макрофаги, инициирующие воспалительные реакции в легких, смогли сдержать вирусную инвазию после заражения SARS-CoV-2; были эффективно установлены как врожденные, так и адаптивные иммунные реакции для сдерживания репликации вируса. Однако

в тяжелых или критических случаях COVID-19 целостность аэрогематического барьера нарушена. Помимо эпителиальных клеток, SARS-CoV-2 может атаковать эндотелиальные клетки легочных капилляров, что приводит к появлению большого количества экссудативного компонента в альвеолярном пространстве. В ответ на инфекцию SARS-CoV-2 альвеолярные макрофаги или эпителиальные клетки могут производить различные провоспалительные цитокины и хемокины. Вследствие этих событий, моноциты и нейтрофилы хемотаксически перемещаются от места заражения в общий кровоток, что приводит к неконтролируемому воспалению.

Следует отметить, что из-за существенного снижения популяции и дисфункции лимфоцитов инициируемый иммунный ответ приобретает характер дезадаптивного. Неконтролируемая вирусная инфекция приводит к интенсификации проникновения макрофагов и дальнейшему усугублению повреждения легких. Между тем, прямая вирусная атака на другие органы с помощью распространяющегося SARS-CoV-2, а также «цитокиновый шторм» с сопутствующей микроциркуляторной дисфункцией приводят к явлению, которое, в целом, может быть названо вирусным сепсисом. Поэтому эффективные меры по модуляции врожденного иммунного ответа и восстановлению адаптивного иммунного ответа имеют большое значение для разрыва порочного круга и улучшения исхода пациентов [50].

КОЛХИЦИН

Началом исследования колхицина в терапии COVID-19 послужили несколько потенциальных механизмов ингибирования провоспалительных реакций. Эти механизмы включают в себя снижение хемотаксиса нейтрофилов, подавление воспалительных сигналов и снижение выработки цитокинов, таких как IL-1 бета. Наряду с этим, у препарата нет выраженного иммуносупрессивного действия, он доступен, а также достаточно изучен на предмет побочных эффектов [51].

Основные исследования в области изучения колхицина в лечении COVID-19 — это исследование RECOVERY, GRECCO-19 и COLCORONA. Предварительные результаты исследований RECOVERY и GRECCO-19 свидетельствуют о низкой доказанной эффективности применения колхицина у госпитализированных пациентов, в связи с этим препарат не рекомендован для назначения в условиях стационара вне контекста клинических испытаний [52, 53]. Однако больший интерес представляет собой исследование препарата в амбулаторных условиях. Результаты исследования COLCORONA были опубликованы в журнале *The Lancet*. В данном исследовании принимали участие 4488 пациентов старше 40 лет, у 4159 из которых COVID-19 был подтвержден методом ПЦР; у остальных — по клиническим данным. Пациентам основной группы назначали колхицин по 0,5 мг 2 раза в день 3 дня, затем по 0,5 мг 1 раз в день, пациентам группы сравнения — плацебо. Длительность наблюдения составила 30 дней.

По полученным данным применение колхицина снижает ФР смертности и госпитализации у амбулаторных пациентов с ПЦР-подтвержденным COVID-19 по сравнению с плацебо. Учитывая отсутствие пероральных лекарственных средств для предотвращения осложнений COVID-19 и продемонстрированную пользу колхицина у пациентов с ПЦР-подтвержденным

COVID-19, это противовоспалительное средство может быть рассмотрено для использования у лиц с одним или более ФР развития осложненной формы COVID-19 [54].

ФЛУВОКСАМИН

В настоящее время учеными рассматриваются аналогии тяжелого течения COVID-19 и сепсиса [55]. Один из препаратов, который, как ранее было показано, уменьшает повреждение тканей, обусловленное воспалением, а также уменьшает явления шока при сепсисе у лабораторных мышей — это флувоксамин. Флувоксамин — препарат из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, который применяется для лечения обсессивно-компульсивного расстройства и депрессии. Помимо этого, препарат обладает некоторым противовоспалительным действием за счет высокой афинности к рецептору 51R внутри клеток. Этот белок локализуется в эндоплазматическом ретикулуме и осуществляет множество функций, среди которых — регуляция синтеза цитокинов за счет взаимодействия с инозитол-зависимым ферментом 1 α (IRE1) [56]. Кроме того, в исследовании эндотелиальных клеток человека и макрофагов *in vitro* флувоксамин снижает экспрессию генов, отвечающих за воспалительный ответ [57].

Было проведено небольшое РКИ, в котором оценивалась эффективность флувоксамина в предотвращении прогрессирования легкого течения COVID-19. Предварительные результаты показали, что взрослые амбулаторные пациенты имели более низкую вероятность клинического ухудшения в течение 15 дней по сравнению с плацебо, однако исследование было ограничено небольшим размером выборки и короткой продолжительностью наблюдения [58]. В настоящее время нет достоверных доказательств как для использования этого препарата в лечении пациентов, так и против него.

ИНГИБИТОРЫ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ

IL-6 — плейотропный, провоспалительный цитокин, вырабатываемый различными типами клеток, включая лимфоциты, моноциты и фибробласты. Инфекция SARS-CoV-2, ассоциированная с тяжелым острым респираторным синдромом (ТОРС или SARS), вызывает дозозависимую выработку IL-6 эпителиальными клетками бронхов. Системное воспаление, связанное с COVID-19, и гипоксическая дыхательная недостаточность могут быть связаны с повышенным высвобождением цитокинов, о чем свидетельствует повышенный уровень IL-6, С-реактивного белка (СРБ), D-димера и ферритина.

Предполагается, что снижение уровней IL-6 и/или его провоспалительных свойств уменьшает продолжительность и/или тяжесть заболевания COVID-19 [59–62]. Существует два класса одобренных ингибиторов IL-6: МА против рецепторов IL-6 (например, сарилумаб, тоцилизумаб) и МА против IL-6 (силтуксимаб). Эти препараты были оценены для лечения пациентов с COVID-19, у которых развился системный противовоспалительный ответ. Полученные данные многих клинических исследований противоречивы, однако отмечают обнадеживающие результаты в отношении тоцилизумаба и его положительного влияния на перевод пациентов на ИВЛ и летальность в течение 28 дней, особенно в совместном назначении с дексаметазоном. В связи с этим препарат рекомендован

для назначения в случаях тяжелого течения COVID-19 с сопутствующей пневмонией и противопоказан у лиц с иммунодефицитом [63–65]. Сарилумаб имеет сходный с тоцилизумабом механизм действия, однако ни в отношении этих препаратов, ни в отношении силтуксимаба на данный момент не присутствует достоверных данных, и их назначение может быть оправдано только в рамках клинических исследований [64, 66].

IL-1 — это провоспалительный цитокин, который вырабатывается активированными макрофагами, кератиноцитами, стимулированными В-клетками и фибробластами. Повышенный уровень IL-1 регистрируется у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Повышение IL-1 ассоциировано с цитокиновым штормом при терапии T-лимфоцитами, созданными при помощи экспрессии химерных антигенных рецепторов (CAR-T терапии).

CAR-T терапия используется в онкологии: CAR-T-клетки могут быть специально адаптированы к фенотипам раковых клеток, присутствующих у конкретного пациента, тем самым усиливая иммунный ответ и проявляя повышенную избирательность и эффективность. Анакинра — рекомбинантный антагонист рецепторов IL-1 человека. Этот препарат используется для лечения ревматоидного артрита, а также наследственных криопирин-ассоциированных синдромов. Помимо этого, анакинра используется “off-label” для купирования цитокинового шторма при CAR-T терапии, синдроме активации макрофагов (MAS), в том числе после неэффективной терапии тоцилизумабом, а также при вторичном гемофагоцитарном лимфогистоцитозе [67–69].

Систематический обзор и метаанализ 9 исследований показали, что анакинра снижает потребность в инвазивной механической вентиляции и риске смертности у госпитализированных неинтубированных пациентов по сравнению со стандартным. Однако подтверждение безопасности и эффективности требует проведение РКИ [70].

II.4 ИНГИБИТОРЫ ЯНУС-КИНАЗ И ТИРОЗИНКИНАЗЫ БРУТОНА

Ингибиторы янус-киназы (ИЯК) предлагаются в качестве лечения COVID-19, потому что они могут предотвратить фосфорилирование ключевых белков, участвующих в передаче сигнала, которое приводит к иммунной активации и воспалению (например, клеточная реакция на провоспалительные цитокины, такие как IL-6) [71]. Иммуносупрессия, вызванная этим классом лекарств, потенциально может уменьшить воспаление и связанные с ним иммунопатологии, наблюдаемые у пациентов с COVID-19. Кроме того, ингибиторы ИЯК, особенно барицитиниб, имеют теоретическую прямую противовирусную активность через вмешательство в вирусный эндоцитоз, потенциально предотвращая проникновение вируса в восприимчивые клетки и их инфицирование [72].

В настоящее время достоянием являются только в отношении препарата барицитиниб, в отношении других препаратов в этом классе (например, тофацитиниб, федратиниб, руксолитиниб), а также ингибиторов тирозинкиназы Брутона (акалабрутиниб, ибрутиниб, занубрутиниб) продолжаются клинические испытания. 19 ноября 2020 года FDA выдало разрешение на экстренное использование барицитиниба в сочетании с ремдесивиром у госпитализиро-

ванных взрослых и детей в возрасте от 2 лет и старше с COVID-19, которым требуется дополнительный кислород, инвазивная механическая вентиляция или экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) [73]. 14 декабря 2020 года было опубликовано заявление в отношении барицитиниба, которое включало рекомендации, основанные на результатах ACTT-2 (*Adaptive COVID-19 Treatment Trial 2*).

Это испытание показало, что барицитиниб увеличил время восстановления при ведении в сочетании с ремдесивиром пациентам, которым требуется дополнительная кислородная поддержка, но не инвазивная механическая вентиляция. Однако ключевым ограничением ACTT-2 была неспособность оценить эффект барицитиниба в дополнение к кортикостероидам [74]. Далее были рассмотрены недавние результаты COV-BARRIER, исследования барицитиниба у госпитализированных взрослых. COV-BARRIER включало пациентов с COVID-19, которым при включении требовалась дополнительная кислородная поддержка, но не инвазивная механическая вентиляция. В ходе исследования сообщалось о дополнительной пользе барицитиниба при добавлении к ГКС (с ремдесивиром или без него) [75]. В настоящее время препарат присутствует в национальных рекомендациях некоторых стран, в которых описаны критерии его использования.

II.5 КОРТИКОСТЕРОИДЫ

Первым препаратом с доказанной эффективностью в отношении улучшения клинических исходов у госпитализированных пациентов в рамках исследования RECOVERY стал ГКС дексаметазон. Оценка препарата проводилась и в рамках других исследований, результаты которых оказались схожими [76]. В настоящее время дексаметазон используется для лечения госпитализированных пациентов с COVID-19. Предполагается, что существуют эквивалентные эффективной дозировке дексаметазона дозы других кортикостероидов (преднизолона, метилпреднизолона и гидрокортизона), однако имеющиеся результаты клинических испытаний противоречивы, а некоторые исследования находятся в активной фазе [77–81].

Представляет интерес исследование кортикостероидов у амбулаторных пациентов для профилактики прогрессирования течения COVID-19. С этой целью группой ученых из Великобритании было инициировано исследование STOIC (*Steroids in COVID-19*), в рамках которого оценивалась эффективность ингаляционного будесонида (в виде порошкового ингалятора в дозе 800 мкг 2 раза в сутки) по сравнению с обычным лечением. В исследовании приняли участие 146 человек с умеренными проявлениями COVID-19, симптомы которых возникли около 7 дней назад, 73 из которых были распределены в группу будесонида и 73 — в группу стандартного лечения.

Первой конечной точкой оценки было обращение в отделение неотложной помощи в связи с ухудшением течения COVID-19. Вторичной конечной точкой оценки состояния пациента было самостоятельное сообщение о регрессе клинических признаков (разрешение симптомов) и симптомов вирусного заболевания, которые оценивались с помощью опросника простуды (CCQ — *Clinical COPD Questionnaire*) и опросника InFLUenza (FLUPro); о температуре тела, сатурации и вирусной нагрузке SARS-CoV-2. Исследование было остановлено досрочно после того, как пришли к

выводу, что результат исследования не изменится при дальнейшем включении участников. По результатам 2-й фазы этого исследования ранее использованием ингаляционного будесонида в высокой дозировке снизило необходимость в срочной медицинской помощи и сократило продолжительность симптомного заболевания [82]. Однако несмотря на обнадеживающие результаты, а также несмотря на то, что применение будесонида включено во временные клинические рекомендации определенных стран, установлено, что исследование имело ряд ограничений, которое могло повлиять на его исходы [83]. Необходимы дальнейшие исследования, изучающие влияние ингаляционных кортикостероидов у пациентов с COVID-19.

II.6 АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Результаты ретроспективных исследований предоставили доказательства потенциальной пользы антикоагулянтной терапии пациентам с COVID-19 в терапевтической дозе, однако эти исследования слишком различались по дизайну для того, чтоб выставлять абсолютные показания к назначению тех или иных методов [84–86]. Множество вопросов: ведение амбулаторных пациентов, назначение антикоагулянтной терапии после выписки с изначальным тяжелым течением инфекции, дозировки препаратов, выбор подходящего лекарства оставались и до сих пор остаются в серой зоне. Кроме того, описание нескольких небольших серий показало, что назначение тромбопрофилактики в промежуточной дозе связано с высоким риском осложнений в виде кровотечений [87, 88].

Таким образом, необходимость хорошо разработанных и крупных РККИ эффективности и безопасности антикоагулянтного лечения у пациентов с COVID-19 очевидна. В начале пандемии было инициировано большое количество РККИ по исследованию антикоагулянтной терапии при COVID-19, большинство из которых все еще находятся в активной стадии. Наиболее крупные и известные из них — это REMAP-CAP (*Randomized Embedded Multifactorial Adaptive Platform for Community-acquired Pneumonia*), ATTACC (*Antithrombotic Therapy to Ameliorate Complications of COVID-19*), ACTIV-4 (*Anti-thrombotics for Adults Hospitalized With COVID-19*), INSPIRATION (*Intermediate-dose vs Standard Prophylactic Anticoagulation and Statin vs Placebo in ICU Patients With COVID-19*), а также исследование гепариноида — препарата сулодексид. Некоторые из этих исследований были представлены в качестве предварительных результатов, некоторые в виде полного отчета, подробное описание результатов здесь демонстрироваться не будет.

В зависимости от завершения и результатов клинических исследований динамически обновляются мировые клинические рекомендации по лечению и ведению пациентов с COVID-19. На момент июня 2021 года имеется препринт статьи с результатами исследования аспирина в рамках испытания RECOVERY, которые говорят о том, что прием аспирина в комбинации со стандартной терапией не ассоциируется со снижением смертности у госпитализированных пациентов с COVID-19 [89].

На данный момент централизованный подход можно сформировать только в отношении низкомолекулярного гепарина. Из-за высокой тромбогенности COVID-19 в более тяжелых вариантах течения заболевания тромбопрофилактика низкомолекулярным

гепарином должна назначаться всем госпитализированным пациентам. Однако соответствующий подход к тромбопрофилактике у амбулаторных пациентов, а также минимальная эффективная доза для госпитализированных пациентов остается темой для обсуждения.

В настоящее время тромбопрофилактика у амбулаторных пациентов с COVID-19, а также плановая тромбопрофилактика у пациентов после выписки из стационара не рекомендуется. Учитывая, что риск тромбообразования возрастает с клиническим ухудшением состояния, а также то, что в клинической практике зачастую происходит пересечение предлагаемых стадий, следует подчеркнуть консервативные меры, такие как достаточная мобилизация и профилактика обезвоживания. Профилактическую дозу низкомолекулярного гепарина у амбулаторных пациентов следует рассмотреть в случае, если отмечается повышение D-димера, а также маркеров воспаления, так как присутствует риск быстрого развития 2-й стадии коагулопатии. Следует отметить, что в данном случае важно оценивать риски кровотечения. То же самое относится и к пациентам, которые тяжело больны, но по какой-то причине не госпитализированы. У пациентов, выздоровевших от COVID-19, которые могут быть выписаны из больницы, длительная внебольничная тромбопрофилактика обычно не рекомендуется. Однако для пациентов с низким риском кровотечения и высоким риском образования тромбов также может быть рассмотрена терапия низкомолекулярным гепарином или прямыми пероральными антикоагулянтами [90].

11.7 НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Немедикаментозные методы лечения, за исключением некоторых, связанных с оксигенацией, еще не имеют убедительных доказательств в борьбе с COVID-19. В основном результаты основаны на неточных оценках из-за небольшого количества участников. Применяются различные формы немедикаментозного лечения для предотвращения тяжелых осложнений: кислородная терапия, положение лежа на животе, ингаляции оксида азота, пассивная иммунотерапия и введение мезенхимальных стволовых клеток (МСК) [91].

Предполагается, что МСК потенциально могут быть использованы в качестве терапии COVID-19 и снижения риска его прогрессирования. В НИИ СП им. Н.В. Склифосовского идет поиск и разрабатыва-

ются инновационные методы респираторной поддержки пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19 (гелий-кислородная смесь, гипербарическая оксигенация, ЭКМО). Гелий-кислородная смесь (t-He/O₂) способствует поддержанию и улучшению диффузионной способности легких [92–94]. При включении ингаляций t-He/O₂ в стандартную терапию отмечено снижение и уровня маркеров воспаления, повышение эффективности лечения; происходит также стимуляция синтеза антител IgG и IgM, вызывая эффект «термовакцинации». В настоящее время изучается ответ на воздействие t-He/O₂ у пациентов с КТ-признаками тяжелой пневмонии. Опубликованы предварительные данные о положительном эффекте включения в комплексную терапию сеансов гипербарической оксигенации в «мягких» режимах на субъективное состояние пациентов и динамику насыщения крови кислородом [92]. Техника ЭКМО показана в 3 случаях: респираторная поддержка, сердечная поддержка и кардиореспираторная поддержка. Особенную эффективность этот метод проявляет у групп молодых пациентов с тяжелым течением COVID-19 [93].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В отношении поиска доказанной эффективной стратегии лечения COVID-19 проводится большое количество клинических исследований. Крупнейшие из них успешно исключают потенциально неэффективные методы медикаментозной и немедикаментозной терапии и предоставляют данные о тех, что улучшают прогноз. В то время, как направленной против вирусной терапии нет, на передний план выходят иммуномодулирующие методы и купирование цитокинового шторма.

Первым препаратом с доказанной эффективностью в отношении прогноза госпитализированных пациентов стал дексаметазон. Недавно закончившееся исследование тоцилизумаба доказало эффективность препарата у госпитализированных пациентов. В отношении амбулаторных пациентов в настоящее время обнадеживающие результаты демонстрируют колхицин и препараты моноклональных антител.

Адекватная тромбопрофилактика имеет огромное значение в прогнозе исхода заболевания, однако всегда стоит оценивать риски. В ближайшее время ожидается завершение многих испытаний различных препаратов и методов лечения, которые позволят успешно лечить пациентов на различных стадиях заболевания.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. *Global Coronavirus COVID-19 Clinical Trial Tracker*. URL: <https://www.covid-trials.org/> [Дата обращения 5 июня 2021 г.]
2. *Randomised evaluation of COVID-19 therapy (RECOVERY)*. URL: <https://www.recoverytrial.net/files/protocol-archive/recovery-protocol-v6-0-2020-05-14.pdf> [Дата обращения 7 июля 2021 г.]
3. *Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY)*. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04381936> [Дата обращения 13 мая 2021 г.]
4. RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10274):605–612. PMID: 33545096 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00149-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00149-5)
5. *RECOVERY trial closes recruitment to colchicine treatment for patients hospitalised with COVID-19*. URL: <https://www.recoverytrial.net/news/recovery-trial-closes-recruitment-to-colchicine-treatment-for-patients-hospitalised-with-covid-19> [Дата обращения 7 июня 2021 г.]
6. RECOVERY Collaborative Group. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10289):2049–2059. PMID: 34000257 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00897-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00897-7)
7. Mrukowicz J, Rot M. Дексаметазон при тяжелом течении COVID-19. URL: <https://empendium.com/ru/chapter/B33.1394.54> [Дата обращения 13 мая 2021 г.]
8. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2030–2040. PMID: 33031652 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022926>
9. *Statement from the Chief Investigators of the Randomised Evaluation of COVID-19 thERapy (RECOVERY) Trial on hydroxychloroquine, 5 June 2020*. No clinical benefit from use of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. URL: <https://www.recoverytrial.net/files/hcq-recovery-statement-050620-final-002.pdf> [Дата обращения 10 июня 2021 г.]
10. Mrukowicz J, Gajowicz K. Исследование RECOVERY: лопинавир/ритонавир неэффективен у пациентов с COVID-19 URL: <https://empendium.com/ru/chapter/B33.1394.65> [Дата обращения: 10 июня 2021 г.]

11. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2020;396(10259):1345–1352. PMID: 33031764 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32013-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32013-4)
12. “Solidarity” clinical trial for COVID-19 treatments. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments> [Дата обращения 26 мая 2021 г.]
13. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m2980. PMID: 32732190 <https://doi.org/10.1136/bmj.m2980>
14. *Corticosteroids for COVID-19*. Living Guidance. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1> [Дата обращения 12 июня 2021 г.]
15. *Therapeutics and COVID-19*: living guideline, 20 November 2020. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336729> [Дата обращения 16 июня 2021 г.]
16. *Therapeutics and COVID-19*: living guideline. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.1> [Дата обращения 20 июня 2021 г.]
17. Lloyd EC, Gandhi TN, Petty LA. Monoclonal antibodies for COVID-19. *JAMA*. 2021;325(10):1015. PMID: 33544136 <https://doi.org/10.1001/jama.2021.1225>
18. BMJ Best Practice. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). URL: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000201/emergintxs#referencePr947> [Дата обращения 12 июня 2021 г.]
19. *Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Monoclonal Antibodies for Treatment of COVID-19*. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19-0> [Дата обращения 23 июня 2021 г.]
20. *Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Monoclonal Antibody Bamlanivimab*. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-monoclonal-antibody-bamlanivimab> [Дата обращения 21 июня 2021 г.]
21. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, et al. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325(7):632–644. PMID: 33475701 <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0202>
22. *Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies*. URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/anti-sars-cov-2-antibody-products/anti-sars-cov-2-monoclonal-antibodies/> [Дата обращения 13 июня 2021 г.]
23. *Phase 3 trial shows regen-cov™ (casirivimab with imdevimab) antibody cocktail reduced hospitalization or death by 70% in non-hospitalized covid-19 patients*. URL: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/phase-3-trial-shows-regen-covtm-casirivimab-imdevimab-antibody> [Дата обращения 13 июня 2021 г.]
24. *Fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of casirivimab and imdevimab*. URL: <https://www.fda.gov/media/143892/download> [Дата обращения 7 июня 2021 г.]
25. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGN-COV2, un cocétel de anticuerpos neutralizantes, en pacientes ambulatorios con Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(3):238–251. PMID: 33332778 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035002>
26. *EMA issues advice on use of REGN-COV2 antibody combination (casirivimab / imdevimab)*. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-regn-cov2-antibody-combination-casirivimab-imdevimab> [Дата обращения 14 июня 2021 г.]
27. *Anti-SARS-CoV-2 Antibody Products*. URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/anti-sars-cov-2-antibody-products/> [Дата обращения 15 июня 2021 г.]
28. ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group, Lundgren JD, Grund B, Barkauskas CE, Holland TL, Gottlieb RL, et al. A neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(10):905–914. PMID: 33356051 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033130>
29. *EMA issues advice on use of regdanvimab for treating COVID-19*. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-regdanvimab-treating-covid-19> [Дата обращения 7 июля 2021 г.]
30. *Celltrion Develops Tailored Neutralising Antibody Cocktail Treatment with CT-P59 to Tackle COVID-19 Variant Spread Using Its Antibody Development Plat*. URL: https://www.celltrionhealthcare.com/en-us/board/newsdetail?modify_key=446 [Дата обращения 15 июля 2021 г.]
31. *Celltrion’s COVID-19 treatment candidate receives Korean MFDS Conditional Marketing Authorisation*. URL: https://www.celltrionhealthcare.com/en-us/board/newsdetail?modify_key=442 [Дата обращения 15 июня 2021 г.]
32. Clark E, Guilpain P, Filip IL, Pansu N, Le Bihan C, Cartron G, et al. Convalescent plasma for persisting COVID-19 following therapeutic lymphocyte depletion: a report of rapid recovery. *Br J Haematol*. 2020;190(3):e154–e156. PMID: 32593180 <https://doi.org/10.1111/bjh.16981>
33. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Maffham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19-preliminary report. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693–704. PMID: 32678530 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
34. Libster R, Marc GP, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, et al. Prevention of severe COVID-19 in the elderly by early high-titer plasma. <https://doi.org/10.1101/2020.11.20.20234013> URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.11.20.20234013v1> [Дата обращения 7 июля 2021 г.]
35. NIH halts trial of COVID-19 convalescent plasma in emergency department patients with mild symptoms. URL: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-halts-trial-covid-19-convalescent-plasma-emergency-department-patients-mild-symptoms> [Дата обращения 16 июня 2021 г.]
36. Буланов А.Ю., Костин А.И., Петриков С.С., Лысенко М.А., Попугаев К.А., Фомина Д.С. и др. Клиническое использование реконвалесцентной плазмы в терапии новой коронавирусной инфекции: московский опыт. *Анестезиология и реаниматология*. 2020;(6-2):33–39. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202006233>
37. Immunoglobulins: SARS-CoV-2 Specific. URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/anti-sars-cov-2-antibody-products/ivig--sars-cov-2/> [Дата обращения 17 июня 2021 г.]
38. Xie Y, Cao S, Dong H, Li Q, Chen E, Zhang W, et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. *J Infect*. 2020;81(2):318–356. PMID: 32283154 <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.044>
39. Hou X, Tian L, Zhou L, Jia X, Kong L, Xue Y, et al. Intravenous immunoglobulin-based adjuvant therapy for severe COVID-19: a single-center retrospective cohort study. *Viral J*. 2021;18(1):101. PMID: 34020680 <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01575-3>
40. Zhang J, Yang Y, Yang N, Ma Y, Zhou Q, Li W, et al. Effectiveness of intravenous immunoglobulin for children with severe COVID-19: a rapid review. *Ann Transl Med*. 2020;8(10):625. PMID: 32566562 <https://doi.org/10.21037/atm-20-3305>
41. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(5):269–271. PMID: 32020029 <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
42. Table 2a. Remdesivir: Selected Clinical Data. URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/tables/table-2a/> [Дата обращения 10 июня 2021 г.]
43. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813–1826. PMID: 32445440 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>
44. Fritz ML, Siegert PY, Walker ED, Bayoh MN, Vulule JR, Miller JR. Toxicity of bloodmeals from ivermectin-treated cattle to *Anopheles gambiae* s.l. *Ann Trop Med Parasitol*. 2009;103(6):539–547. PMID: 19695159 <https://doi.org/10.1179/000349809X12459740922158>
45. Omura S, Crump A. Ivermectin: panacea for resource-poor communities? *Trends Parasitol*. 2014;30(9):445–455. PMID: 25130507 <https://doi.org/10.1016/j.pt.2014.07.005>
46. Yang SNY, Atkinson SC, Wang C, Lee A, Bogoyevitch MA, Borg NA, et al. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin $\alpha/\beta 1$ heterodimer. *Antiviral Res*. 2020;177:104760. PMID: 32135219 <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104760>
47. Arévalo AP, Pagotto R, Pórfido JL, Daghero H, Segovia M, Yamasaki K, et al. Ivermectin reduces coronavirus infection in vivo: a mouse experimental model. *Sci Rep*. 2021;11(1):7132. PMID: 33785846 <https://doi.org/10.1101/2020.11.02.363242>
48. Cally L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. 2020;178:104787. PMID: 32251768 <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
49. Chaccour C, Abizanda G, Irigoyen-Barrío Á, Casellas A, Aldaz A, Martínez-Galán F, et al. Nebulized ivermectin for COVID-19 and other respiratory diseases, a proof of concept, dose-ranging study in rats. *Sci Rep*. 2020;10(1):17073. PMID: 33051517 <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74084-y>
50. Schmith VD, Zhou JJ, Lohmer LRL. The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(4):762–765. PMID: 32378737 <https://doi.org/10.1002/cpt.1889>
51. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. SARS-CoV-2 y sepsis viral: observaciones e hipótesis. *Lancet*. 2020;395(10235):1517–1520. PMID: 32311318 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X)
52. van Echteld I, Wechalekar MD, Schlesinger N, Buchbinder R, Aletaha D. Colchicine for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(8):CD006190. PMID: 25123076 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006190.pub2>
53. Devereux SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Siasos GD, Giotaki SG, 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. PMID: 32579195 <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13136>

54. Rabbani AB, Parikh RV, Rafique AM. Colchicine for the Treatment of Myocardial Injury in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)—an Old Drug with New Life? *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2013556. PMID: 32579190 <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.1355>
55. Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH, et al. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(8):924–932. PMID: 34051877 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00222-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00222-8).
56. Vincent JL. COVID-19: it's all about sepsis. *Future Microbiol*. 2021;16:131–133. PMID: 33491491 <https://doi.org/10.2217/fmb-2020-0312>
57. Rosen DA, Seki SM, Fernández-Castañeda A, Beiter RM, Eccles JD, Woodfolk JA, et al. Modulation of the sigma-1 receptor–IRE1 pathway is beneficial in preclinical models of inflammation and sepsis. *Sci Transl Med*. 2019;11(478):eaau5266. PMID: 30728287 <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau5266>
58. Rafiee L, Hajhashemi V, Javanmard SH. Fluvoxamine inhibits some inflammatory genes expression in LPS/stimulated human endothelial cells, U937 macrophages, and carrageenan-induced paw edema in rat. *Iran J Basic Med Sci*. 2016;19(9):977–984. PMID: 27803785
59. Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, Stevens A, Schweiger J, Nicol GE, et al. Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients with Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(22):2292–2300. PMID: 33180097 <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22760>
60. Yoshikawa T, Hill T, Li K, Peters CJ, Tseng CT. Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-induced lung epithelial cytokines exacerbate SARS pathogenesis by modulating intrinsic functions of monocyte-derived macrophages and dendritic cells. *J Virol*. 2009;83(7):3039–3048. PMID: 19004938 <https://doi.org/10.1128/JVI.01792-08>
61. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. PMID: 32171076 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
62. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. PMID: 31986264 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
63. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):769–777. PMID: 32176772 <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa272>
64. Interleukin-6 Inhibitors: Selected Clinical Data URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/tables/table-4b/> [Дата обращения 17 июня 2021 г.]
65. Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T, Davidson M, Graña C, Schmucker C, et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;5:CD013881. PMID: 33734435 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013881>
66. Rubin EJ, Longo DL, Baden LR. Interleukin-6 Receptor Inhibition in Covid-19 – Cooling the Inflammatory Soup. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1564–1565. PMID: 33631064 <https://doi.org/10.1056/NEJMe2103108>
67. Hermine O, Mariette X, Tharoux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P; CORIMUNO-19 Collaborative Group. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized with COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):32–40. PMID: 33080017 <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6820>
68. CAR-T-клетки: Иммуноterapia опухолей. URL: <https://www.mybeckman.ru/resources/research-areas/immunotherapy/about-car-t-cells> [Дата обращения 17 июня 2021 г.]
69. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, Amdur RL, Zhao H, Dinarello CA, et al. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated with Reduced Mortality in Sepsis Patients with Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Crit Care Med*. 2016;44(2):275–281. PMID: 26584195 <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001402>
70. Monteagudo LA, Boothby A, Gertner E. Continuous Intravenous Anakinra Infusion to Calm the Cytokine Storm in Macrophage Activation Syndrome. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2(5):276–282. PMID: 32267081 <https://doi.org/10.1002/acr2.11135>
71. Barkas F, Ntekouan SF, Kosmidou M, Liberopoulos E, Lontos A, Milonis H. Anakinra in hospitalized non-intubated patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 May 17:keab447. PMID: 33999135 <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab447> Online ahead of print.
72. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol*. 2020;214:108393. PMID: 32224666 <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393>
73. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, Tucker C, Oechsle O, Smith D, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):400–402. PMID: 32113509 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30132-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30132-8)
74. Fact sheet for healthcare providers emergency use authorization (EUA) of baricitinib. URL: <https://www.fda.gov/media/143823/download> [Дата обращения 16 июня 2021 г.]
75. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al.; ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(9):795–807. PMID: 33306283 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031994>
76. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. Efficacy and safety of baricitinib in patients with COVID-19 infection: Results from the randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group COV-BARRIER phase 3 trial. *medRxiv* 2021.04.30.21255934. <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21255934> Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.30.21255934v1> [Accessed Jul 07, 2021]
77. Corticosteroids: Selected Clinical Data. URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/tables/table-4a/> [Accessed 17 июня 2021 г.]
78. Czock D, Keller F, Rasche FM, Häussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(1):61–98. PMID: 15634032 <https://doi.org/10.2165/00003088-200544010-00003>
79. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19; Metcovid): A Randomized, Double-blind, Phase IIb, Placebo-controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2021;72(9):e373–e381. PMID: 32785710 <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1177>
80. Dequin PF, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voiriot G, Badié J, et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(13):1298–1306. PMID: 32876689 <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16761>
81. Li Q, Li W, Jin Y, Xu W, Huang C, Li L, et al. Efficacy Evaluation of Early, Low-Dose, Short-Term Corticosteroids in Adults Hospitalized with Non-Severe COVID-19 Pneumonia: A Retrospective Cohort Study. *Infect Dis Ther*. 2020;9(4):823–836. PMID: 32880102 <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00332-3>
82. Angus D C, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, Beane A, et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients with Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(13):1317–1329. PMID: 32876697 <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17022>
83. Ramakrishnan S, Nicolau DV Jr, Langford B, Mahdi M, Jeffers H, Mwasuku C, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(7):763–772. PMID: 33844996 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00160-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00160-0)
84. San-Juan R, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Aguado JM. Inhaled budesonide for early treatment of COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2021;9(7):e58. PMID: 33991508 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00211-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00211-3)
85. Lachant DJ, Lachant NA, Kouides P, Rappaport S, Prasad P, White RJ. Chronic therapeutic anticoagulation is associated with decreased thrombotic complications in SARS-CoV-2 infection. *J Thromb Haemost*. 2020;18(10):2640–2645. PMID: 33448631 <https://doi.org/10.1111/jth.15032>
86. Rivera-Caravaca JM, Núñez-Gil IJ, Vivas D, Viana-Llamas MC, Uribarri A, Becerra-Muñoz VM, et al. Clinical profile and prognosis in patients on oral anticoagulation before admission for COVID-19. *Eur J Clin Invest*. 2021;51(1):e13436. PMID: 33080051 <https://doi.org/10.1111/eci.13436>
87. Llitjos J-F, Leclerc M, Chochois C, Monsallier J-M, Ramakers J-M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1743–1746. PMID: 32320517 <https://doi.org/10.1111/jth.14869>
88. Martin TA, Wan DW, Hajifathalian K, Tewani S, Shah SL, Mehta A, et al. Gastrointestinal Bleeding in Patients with Coronavirus Disease 2019: A Matched Case-Control Study. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(10):1609–1616. PMID: 32796176 <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000805>
89. Shah A, Donovan K, McHugh A, Pandey M, Aaron L, Bradbury CA, et al. Thrombotic and haemorrhagic complications in critically ill patients with COVID-19: a multicentre observational study. *Crit Care*. 2020;24(1):561. PMID: 32948243 <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03260-3>
90. Horby PW, Pessoa-Amorim G, Staplin N, Emberson JR, Campbell M, Spata E, et al. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv* 2021.06.08.21258132 <https://doi.org/10.1101/2021.06.08.21258132> URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.08.21258132v1> [Дата обращения 7 июля 2021 г.]
91. Leentjens J, van Haaps TF, Wessels PF, Schutgens REG, Middeldorp S. COVID-19-associated coagulopathy and antithrombotic agents—lessons after 1 year. *Lancet Haematol*. 2021;8(7):e524–e533. PMID: 33930350 [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(21\)00105-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00105-8)

92. Pereira AA, de Oliveira Andrade A, de Andrade Palis A, Cabral AM, Lima Barreto CG, de Souza DB, et al. Non-pharmacological treatments for COVID-19: current status and consensus. *Research on Biomedical Engineering*. 2021;1–16. PMID: PMC7809889 <https://doi.org/10.1007/s42600-020-00116-1> [Epub ahead of print]

93. Журавель С.В., Гаврилов П.В., Кузнецова Н.К., Уткина И.И., Талызин А.М., Александрова В.Э. Клинический случай: термический гелий в лечении пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (SARS-CoV-2). *Вестник медицинского института «Реавиз». Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2021;1(49):5–10. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.1.COVID.1>

REFERENCES

1. *Global Coronavirus COVID-19 Clinical Trial Tracker*. Available at: <https://www.covid-trials.org/> [Accessed June 05, 2021]
2. *Randomised evaluation of COVID-19 therapy (RECOVERY)*. Available at: <https://www.recoverytrial.net/files/protocol-archive/recovery-protocol-v6-0-2020-05-14.pdf> [Accessed July 07, 2021]
3. *Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY)*. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04381936> [Accessed May 13, 2021] 13.05.2021)
4. RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10274):605–612. PMID: 33545096 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00149-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00149-5)
5. *RECOVERY trial closes recruitment to colchicine treatment for patients hospitalised with COVID-19*. Available at: <https://www.recoverytrial.net/news/recovery-trial-closes-recruitment-to-colchicine-treatment-for-patients-hospitalised-with-covid-19> [Accessed July 07, 2021]
6. RECOVERY Collaborative Group. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10289):2049–2059. PMID: 34000257 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00897-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00897-7)
7. Mrukowicz J, Rot M. *Deksametazon pri tyzhelom techenii COVID-19*. Available at: <https://empendium.com/ru/chapter/B33.1394.54> [Accessed May 13, 2021]
8. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2030–2040. PMID: 33031652 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022926>
9. *Statement from the Chief Investigators of the Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY (RECOVERY) Trial on hydroxychloroquine, 5 June 2020*. No clinical benefit from use of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. Available at: <https://www.recoverytrial.net/files/hcq-recovery-statement-050620-final-002.pdf> [Accessed June 10, 2021]
10. Mrukowicz J, Gajowicz K. *Issledovanie RECOVERY: lopinavir/ritonavir neeffektiven u patsientov s COVID-19* Available at: <https://empendium.com/ru/chapter/B33.1394.65> [Accessed June 10, 2021]
11. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2020;396(10259):1345–1352. PMID: 33031764 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32013-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32013-4)
12. *“Solidarity” clinical trial for COVID-19 treatments*. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments> [Accessed May 26, 2021]
13. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m2980. PMID: 32732190 <https://doi.org/10.1136/bmj.m2980>
14. *Corticosteroids for COVID-19*. Living Guidance. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1> [Accessed June 12, 2021]
15. *Therapeutics and COVID-19: living guideline, 20 November 2020*. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336729> [Accessed June 16, 2021]
16. *Therapeutics and COVID-19: living guideline*. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.1> [Accessed June 20, 2021]
17. Lloyd EC, Gandhi TN, Petty LA. Monoclonal antibodies for COVID-19. *JAMA*. 2021;325(10):1015. PMID: 33544136 <https://doi.org/10.1001/jama.2021.1225>
18. *BMJ Best Practice*. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Available at: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000201/emergingtxs#referncePop947> [Accessed June 12, 2021]
19. *Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Monoclonal Antibodies for Treatment of COVID-19*. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19-0> [Accessed June 23, 2021]
20. *Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Monoclonal Antibody Bamlanivimab*. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-monoclonal-antibody-bamlanivimab> [Accessed June 21, 2021]

94. Левина О.А., Евсеев А.К., Шабанов А.К., Кулабухов В.В., Кутровская Н.Ю., Горончаровская И.В. и др. Безопасность применения гипербарической оксигенации при лечении COVID-19. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2020;9(3):314–320. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-3-314-320>

95. Шогенова Л.В., Варфоломеев С.Д., Быков В.И., Шыбенкова С.Б., Рябонь А.М., Журавель С.В. и др. Влияние термической гелий-кислородной смеси на вирусную нагрузку при COVID-19. *Пульмонология*. 2020;30(5):533–543. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-533-543>

21. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, et al. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325(7):632–644. PMID: 33475701 <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0202>
22. *Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies*. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/anti-sars-cov-2-antibody-products/anti-sars-cov-2-mono-clonal-antibodies/> [Accessed June 13, 2021]
23. *Phase 3 trial shows regen-cov™ (casirivimab with imdevimab) antibody cocktail reduced hospitalization or death by 70% in non-hospitalized covid-19 patients*. Available at: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/phase-3-trial-shows-regen-covtm-casirivimab-imdevimab-antibody> [Accessed June 13, 2021]
24. *Fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of casirivimab and imdevimab*. Available at: <https://www.fda.gov/media/143892/download> [Accessed Jul 07, 2021]
25. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhowmik R, et al. REGN-COV2, un cóctel de anticuerpos neutralizantes, en pacientes ambulatorios con Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(3):238–251. PMID: 33332778 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035002>
26. *EMA issues advice on use of REGN-COV2 antibody combination (casirivimab / imdevimab)*. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-regn-cov2-antibody-combination-casirivimab-imdevimab> [Accessed June 14, 2021]
27. *Anti-SARS-CoV-2 Antibody Products*. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/anti-sars-cov-2-antibody-products/> [Accessed June 15, 2021]
28. ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group, Lundgren JD, Grund B, Barkauskas CE, Holland TL, Gottlieb RL, et al. A neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(10):905–914. PMID: 33356051 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033130>
29. *EMA issues advice on use of regdanvimab for treating COVID-19*. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-regdanvimab-treating-covid-19> [Accessed Jul 07, 2021]
30. *Celltrion Develops Tailored Neutralising Antibody Cocktail Treatment with CT-P59 to Tackle COVID-19 Variant Spread Using Its Antibody Development Plat*. Available at: https://www.celltrionhealthcare.com/en-us/board/newsdetail?modify_key=446 [Accessed June 15, 2021]
31. *Celltrion’s COVID-19 treatment candidate receives Korean MFDS Conditional Marketing Authorisation*. Available at: https://www.celltrionhealthcare.com/en-us/board/newsdetail?modify_key=442 [Accessed June 15, 2021]
32. Clark E, Guilpain P, Filip IL, Pansu N, Le Bihan C, Cartron G, et al. Convalescent plasma for persisting COVID-19 following therapeutic lymphocyte depletion: a report of rapid recovery. *Br J Haematol*. 2020;190(3):e154–e156. PMID: 32595180 <https://doi.org/10.1111/bjh.16981>
33. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19—preliminary report. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693–704. PMID: 32678530 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
34. Libster R, Marc GP, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, et al. Prevention of severe COVID-19 in the elderly by early high-titer plasma. <https://doi.org/10.1101/2020.11.20.20234013> Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.11.20.20234013v1> [Accessed Jul 07, 2021]
35. NIH halts trial of COVID-19 convalescent plasma in emergency department patients with mild symptoms. Available at: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-halts-trial-covid-19-convalescent-plasma-emergency-department-patients-mild-symptoms> [Accessed June 16, 2021]
36. Bulanov AYu, Kostin AI, Petrikov SS, Lysenko MA, Popugaev KA, Fomina DS, et al. Convalescent plasma therapy of a new coronavirus infection: an experience of Moscow city hospitals. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2020;(6–2):33–39. (in Russ.) <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202006233>
37. *Immunoglobulins: SARS-CoV-2 Specific*. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/anti-sars-cov-2-antibody-products/iv---sars-cov-2/> [Accessed June 17, 2021]
38. Xie Y, Cao S, Dong H, Li Q, Chen E, Zhang W, et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe

- pneumonia in patients with COVID-19. *J Infect.* 2020;81(2):318–356. PMID: 32283154 <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.044>
39. Hou X, Tian L, Zhou L, Jia X, Kong L, Xue Y, et al. Intravenous immunoglobulin-based adjuvant therapy for severe COVID-19: a single-center retrospective cohort study. *Viral J.* 2021;18(1):101. PMID: 34020680 <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01575-3>
 40. Zhang J, Yang Y, Yang N, Ma Y, Zhou Q, Li W, et al. Effectiveness of intravenous immunoglobulin for children with severe COVID-19: a rapid review. *Ann Transl Med.* 2020;8(10):625. PMID: 32566562 <https://doi.org/10.21037/atm-20-3305>
 41. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(5):269–271. PMID: 32020029 <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
 42. Table 2a. Remdesivir: Selected Clinical Data. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/tables/table-2a/> [Accessed June 10, 2021]
 43. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – final report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813–1826. PMID: 32445440 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>
 44. Fritz ML, Siebert PY, Walker ED, Bayoh MN, Vulule JR, Miller JR. Toxicity of bloodmeals from ivermectin-treated cattle to *Anopheles gambiae* s.l. *Ann Trop Med Parasitol.* 2009;103(6):539–547. PMID: 19695159 <https://doi.org/10.1179/000349809X12459740922138>
 45. Omura S, Crump A. Ivermectin: panacea for resource-poor communities? *Trends Parasitol.* 2014;30(9):445–455. PMID: 25130507 <https://doi.org/10.1016/j.pt.2014.07.005>
 46. Yang SNY, Atkinson SC, Wang C, Lee A, Bogoyevitch MA, Borg NA, et al. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin α / β 1 heterodimer. *Antiviral Res.* 2020;177:104760. PMID: 32135219 <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104760>
 47. Arévalo AP, Pagotto R, Pórfido JL, Daghero H, Segovia M, Yamasaki K, et al. Ivermectin reduces coronavirus infection in vivo: a mouse experimental model. *Sci Rep.* 2021;11(1):7132. PMID: 33785846 <https://doi.org/10.1101/2020.11.02.365242>
 48. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020;178:104787. PMID: 32251768 <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
 49. Chaccour C, Abizanda G, Irigoyen-Barrio Á, Casellas A, Aldaz A, Martínez-Galán F, et al. Nebulized ivermectin for COVID-19 and other respiratory diseases, a proof of concept, dose-ranging study in rats. *Sci Rep.* 2020;10(1):17073. PMID: 33051517 <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74084-y>
 50. Schmith VD, Zhou JJ, Lohmer LRL. The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(4):762–765. PMID: 32378737 <https://doi.org/10.1002/cpt.1889>
 51. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. SARS-CoV-2 y sepsis viral: observaciones e hipótesis. *Lancet.* 2020;395(10235):1517–1520. PMID: 32311318 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X)
 52. van Echteld I, Wechalekar MD, Schlesinger N, Buchbinder R, Aletaha D. Colchicine for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(8):CD006190. PMID: 25123076 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006190.pub2>
 53. Deftereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Siasos GD, Giotaki SG, 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. PMID: 32579195 <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13136>
 54. Rabbani AB, Parikh RV, Rafique AM. Colchicine for the Treatment of Myocardial Injury in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)—an Old Drug with New Life? *JAMA Netw Open.* 2020;3(6):e2013556. PMID: 32579190 <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13556>
 55. Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH, et al. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(8):924–932. PMID: 34051877 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00222-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00222-8)
 56. Vincent JL. COVID-19: it's all about sepsis. *Future Microbiol.* 2021;16:131–133. PMID: 33491491 <https://doi.org/10.2217/fmb-2020-0312>
 57. Rosen DA, Seki SM, Fernández-Castañeda A, Beiter RM, Eccles JD, Woodfolk JA, et al. Modulation of the sigma-1 receptor–IRE1 pathway is beneficial in preclinical models of inflammation and sepsis. *Sci Transl Med.* 2019;11(478):eaau5266. PMID: 30728287 <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau5266>
 58. Rafiee L, Hajhashemi V, Javanmard SH. Fluvoxamine inhibits some inflammatory genes expression in LPS/stimulated human endothelial cells, U937 macrophages, and carrageenan-induced paw edema in rat. *Iran J Basic Med Sci.* 2016;19(9):977–984. PMID: 27803785
 59. Lenze EJ, Mattar C, Zorunski CF, Stevens A, Schweiger J, Nicol GE, et al. Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients with Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(22):2292–2300. PMID: 33180097 <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22760>
 60. Yoshikawa T, Hill T, Li K, Peters CJ, Tseng CT. Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-induced lung epithelial cytokines exacerbate SARS pathogenesis by modulating intrinsic functions of monocyte-derived macrophages and dendritic cells. *J Virol.* 2009;83(7):3039–3048. PMID: 19004938 <https://doi.org/10.1128/JVI.01792-08>
 61. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. PMID: 32171076 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
 62. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. PMID: 31986264 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
 63. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):769–777. PMID: 32176772 <https://doi.org/10.1093/cid/cia272>
 64. Interleukin-6 Inhibitors: Selected Clinical Data Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/tables/table-4b/> [Accessed Jun 17, 2021]
 65. Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglu T, Davidson M, Graña C, Schumacker C, et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;3:CD013881. PMID: 33734435 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013881>
 66. Rubin EJ, Longo DL, Baden LR. Interleukin-6 Receptor Inhibition in Covid-19 - Cooling the Inflammatory Soup. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1564–1565. PMID: 33631064 <https://doi.org/10.1056/NEJMe2103108>
 67. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaut P; CORIMUNO-19 Collaborative Group. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized with COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):32–40. PMID: 33080017 <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6820>
 68. CAR-T-kletki: Immunoterapiya opukholy. Available at: <https://www.mybeckman.ru/resources/research-areas/immunotherapy/about-car-t-cells> [Accessed Jun 17, 2021]
 69. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, Amdur RL, Zhao H, Dinarello CA, et al. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated with Reduced Mortality in Sepsis Patients with Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Crit Care Med.* 2016;44(2):275–281. PMID: 26584195 <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001402>
 70. Monteagudo LA, Boothby A, Gertner E. Continuous Intravenous Anakinra Infusion to Calm the Cytokine Storm in Macrophage Activation Syndrome. *ACR Open Rheumatol.* 2020;2(5):276–282. PMID: 32267081 <https://doi.org/10.1002/acr2.11155>
 71. Barkas F, Ntekouan SF, Kosmidou M, Liberopoulos E, Liontos A, Milionis H. Anakinra in hospitalized non-intubated patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2021 May 17:keab447. PMID: 33999135 <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab447> Online ahead of print.
 72. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol.* 2020;214:108393. PMID: 32222466 <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393>
 73. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, Tucker C, Oechsle O, Smith D, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):400–402. PMID: 32113509 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30132-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30132-8)
 74. Fact sheet for healthcare providers emergency use authorization (EUA) of baricitinib. Available at: <https://www.fda.gov/media/143823/download> [Accessed Jun 16, 2021]
 75. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al.; ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(9):795–807. PMID: 33306283 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031994>
 76. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. Efficacy and safety of baricitinib in patients with COVID-19 infection: Results from the randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group COV-BARRIER phase 3 trial. *medRxiv* 2021.04.30.21255934. <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21255934> Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.30.21255934v1> [Accessed Jul 07, 2021]
 77. Corticosteroids: Selected Clinical Data. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/tables/table-4a/> [Accessed June 17, 2021]
 78. Czock D, Keller F, Rasche FM, Häussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(1):61–98. PMID: 15634032 <https://doi.org/10.2165/00003088-200544010-00003>

79. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19; Metcovid): A Randomized, Double-blind, Phase IIb, Placebo-controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2021;72(9):e373–e381. PMID: 32785710 <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1177>
80. Dequin PF, Heming N, Meziani F, Plantevêve G, Voiriot G, Badié J, et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(13):1298–1306. PMID: 32876689 <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16761>
81. Li Q, Li W, Jin Y, Xu W, Huang C, Li L, et al. Efficacy Evaluation of Early, Low-Dose, Short-Term Corticosteroids in Adults Hospitalized with Non-Severe COVID-19 Pneumonia: A Retrospective Cohort Study. *Infect Dis Ther*. 2020;9(4):825–836. PMID: 32880102 <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00332-3>
82. Angus D C, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, Beane A, et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients with Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(13):1317–1329. PMID: 32876697 <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17022>
83. Ramakrishnan S, Nicolau DV Jr, Langford B, Mahdi M, Jeffers H, Mwasuku C, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(7):763–772. PMID: 33844996 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00160-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00160-0)
84. San-Juan R, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Aguado JM. Inhaled budesonide for early treatment of COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2021;9(7):e58. PMID: 33991508 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00211-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00211-3)
85. Lachant DJ, Lachant NA, Kouides P, Rappaport S, Prasad P, White RJ. Chronic therapeutic anticoagulation is associated with decreased thrombotic complications in SARS-CoV-2 infection. *J Thromb Haemost*. 2020;18(10):2640–2645. PMID: 33448631 <https://doi.org/10.1111/jth.15032>
86. Rivera-Caravaca JM, Núñez-Gil JJ, Vivas D, Viana-Llamas MC, Uribarri A, Becerra-Muñoz VM, et al. Clinical profile and prognosis in patients on oral anticoagulation before admission for COVID-19. *Eur J Clin Invest*. 2021;51(1):e13436. PMID: 33080051 <https://doi.org/10.1111/eci.13436>
87. Llitjos J-F, Leclerc M, Chochois C, Monsallier J-M, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1743–1746. PMID: 32320517 <https://doi.org/10.1111/jth.14869>
88. Martin TA, Wan DW, Hajifathalian K, Tewani S, Shah SL, Mehta A, et al. Gastrointestinal Bleeding in Patients with Coronavirus Disease 2019: A Matched Case-Control Study. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(10):1609–1616. PMID: 32796176 <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000805>
89. Shah A, Donovan K, McHugh A, Pandey M, Aaron L, Bradbury CA, et al. Thrombotic and haemorrhagic complications in critically ill patients with COVID-19: a multicentre observational study. *Crit Care*. 2020;24(1):561. PMID: 32948243 <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03260-3>
90. Horby PW, Pessoa-Amorim G, Staplin N, Emberson JR, Campbell M, Spata E, et al. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv* 2021.06.08.21258132 <https://doi.org/10.1101/2021.06.08.21258132> Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.08.21258132v1> [Accessed Jul 07, 2021]
91. Leentjens J, van Haaps TF, Wessels PF, Schutgens REG, Middeldorp S. COVID-19-associated coagulopathy and antithrombotic agents—lessons after 1 year. *Lancet Haematol*. 2021;8(7):e524–e533. PMID: 33930350 [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(21\)00105-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00105-8)
92. Pereira AA, de Oliveira Andrade A, de Andrade Palis A, Cabral AM, Lima Barreto CG, de Souza DB, et al. Non-pharmacological treatments for COVID-19: current status and consensus. *Research on Biomedical Engineering*. 2021;1–16. PMID: PMC7809889 <https://doi.org/10.1007/s42600-020-00116-1> [Epub ahead of print]
93. Zhuravel SV, Gavrilov PV, Kuznetsova NK, Utkina II, Talyzin MA, Aleksandrova VE. Case report: thermal helium in the treatment of coronavirus pneumonia caused by new coronavirus infection COVID-19 (SARS-CoV-2). *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (Rehabilitation, Doctor and Health)*. 2021;(1):5–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.1.COVID.1>
94. Levina OA, Evseev AK, Shabanov AK, Kulabukhov VV, Kutrovskaya NYu, Goroncharovskaya IV, et al. The Safety of Hyperbaric Oxygen Therapy in the Treatment of Covid-19. *Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care*. 2020;9(3):314–320. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-3-314-320>
95. Shogenova LV, Varfolomeev SD, Bykov VI, Tsybenova SB, Ryabokon AM, Zhuravel SV, et al. Effect of thermal helium-oxygen mixture on viral load in COVID-19. *Pulmonologiya*. 2020;30(5):533–543. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-533-543>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Васильченко Мария Кирилловна

клинический ординатор по специальности «кардиология», ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0002-4831-7977>, maryvasil25@mail.ru;
 36%: сбор и обработка материала, написание текста

Иванников Александр Александрович

клинический ординатор по специальности «кардиология», ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0002-9738-1801>, ivannikov_a95@mail.ru;
 20%: сбор и обработка материала, написание текста

Эсауленко Анна Николаевна

клинический ординатор по специальности «кардиология», ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0002-4940-9574>, aesaulenko95@mail.ru;
 19%: сбор и обработка материала

Алиджанова Хафиза Гафуровна

доктор медицинских наук, старший преподаватель учебного центра, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0002-6229-8629>, doctorhafiza@mail.ru;
 13%: концепция, дизайн, редактирование

Петриков Сергей Сергеевич

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, директор ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>, petrikovss@sklif.mos.ru;
 12%: концепция, дизайн, анализ литературы, редактирование, утверждение рукописи

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

COVID-19 and Cardiovascular System. Part 3. COVID-19 Current Treatment Approaches: Evidence-Based Review

M.K. Vasilchenko, A.A. Ivannikov, A.N. Yesaulenko, Kh.G. Alidzhanova✉, S.S. Petrikov

Training center

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department
3 B. Sukharevskaya square, Moscow, 129090, Russian Federation

✉ **Contacts:** Khafiza G. Alidzhanova, Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher of the Training Center N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.
Email: doctorhafiza@mail.ru

ABSTRACT Unified management plan and treatment strategy for COVID-19 patients are yet to be discovered. Many trials on COVID-19 interventions have been registered or are ongoing. In this article the results of large-scale clinical trials on COVID-19 treatment are presented, the potential mechanism of action of some drugs is discussed, the features of the main pharmacological and non-pharmacological therapeutic options for COVID-19 patients are described.

Keywords: COVID-19 treatment, clinical trials, therapeutic options for COVID-19, anti-SARS-CoV-2 antibody products, antiviral therapy, immunomodulators, antithrombotic therapy, non-pharmacological interventions

For citation Vasilchenko M.K., Ivannikov A.A., Yesaulenko A.N., Alidzhanova Kh.G., Petrikov S.S. COVID-19 and Cardiovascular System. Part 3. COVID-19 Current Treatment Approaches: Evidence-Based Review. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2021;10(3):438–451. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-3-438-451> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study had no sponsorship

Affiliations

Maria K. Vasilchenko	Cardiology Clinical Resident, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-4831-7977 , maryvasil25@mail.ru; 36%, collecting and processing material, writing text
Aleksandr A. Ivannikov	Cardiology Clinical Resident, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-9738-1801 , ivannikov_a95@mail.ru; 20%, collecting and processing material, text writing
Anna N. Yesaulenko	Cardiology Clinical Resident, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-4940-9574 , aesauleko95@mail.ru; 19%, collection and processing of material
Khafiza G. Alidzhanova	Doctor of Medical Sciences, Senior Lecturer, Training Center, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-6229-8629 , doctorhafiza@mail.ru; 13%, concept, design, editing
Sergei S. Petrikov	Corresponding Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Director of the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0003-3292-8789 , petrikovss@sklif.mos.ru; 12%, concept, design, literature analysis, editing, manuscript approval

Received on 07.07.2021

Review completed on 13.08.2021

Accepted on 13.08.2021

Поступила в редакцию 07.07.2021

Рецензирование завершено 13.08.2021

Принята к печати 13.08.2021