



# COVID-19 и противоревматические препараты: ожидания и реальность

Б.С. Белов, д.м.н., Н.В. Муравьева, к.м.н., Е.С. Аронова, к.м.н., М.А. Литвинова

Адрес для переписки: Борис Сергеевич Белов, belovbor@yandex.ru

Для цитирования: Белов Б.С., Муравьева Н.В., Аронова Е.С., Литвинова М.А. COVID-19 и противоревматические препараты: ожидания и реальность // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 21. С. 14–21.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-21-14-21

*Несмотря на прогресс, достигнутый в изучении механизмов развития COVID-19, патогенез заболевания полностью не ясен.*

*Нарушение регуляции цитокинов и гипервоспаление (цитокиновый шторм) послужили основанием для репозиционирования и применения по незарегистрированным показаниям широкого спектра препаратов, которые разрабатывались для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Хотя проведено огромное количество клинических исследований указанных препаратов, многие проблемы остаются нерешенными, в частности разработка реальных и экономичных методов лечения пациентов, наиболее подверженных риску развития гипервоспаления и связанных с ним тяжелых исходов.*

*В статье проанализированы результаты применения противовоспалительных препаратов у больных COVID-19.*

**Ключевые слова:** COVID-19, нестероидные противовоспалительные препараты, гидроксихлорохин, глюкокортикостероиды, тоцилизумаб, ингибиторы интерлейкина 1, барицитиниб, экулизумаб, колхицин

## Введение

С декабря 2019 г., когда в китайском Ухане был обнаружен новый коронавирус SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Coronavirus 2), пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19) распространилась по всему миру. На сегодняшний день насчитывается более 157 млн верифицированных случаев и более 3,2 млн смертельных исходов [1].

Несмотря на прогресс, достигнутый в отношении изучения механизмов, лежащих в основе заболевания, патогенез COVID-19 до конца не установлен. Известно, что основные клинические проявления и осложнения связаны с нарушением регуляции цитокинов и гипервоспалением, определяемым как цитокиновый шторм. Гипервоспаление может привести к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС), полиорганной недостаточности и смерти [2].

Развитие этой тяжелой патологии послужило основанием для репозиционирования (drug repurposing) и применения по незарегистрированным показаниям широкого спектра противовоспалительных пре-

паратов, которые специально разрабатывались для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) [3–7]. Не случайно на сегодняшний день именно ревматологи обладают колоссальным опытом применения иммуномодулирующих противовоспалительных препаратов. Он представляется особенно актуальным, поскольку существующие противовирусные препараты не показали значимого увеличения благоприятных исходов при COVID-19 [8–10].

По состоянию на середину июня 2021 г. в библиографической системе PubMed размещено более 3000 публикаций, освещающих аспекты применения разных иммуномодулирующих препаратов при новой коронавирусной инфекции. В то же время при попытке перепрофилировать антиревматические препараты для лечения COVID-19 «обязательный сбор всех вспомогательных данных, касающихся биомаркеров, фармакодинамики и безопасности, в целевой группе был ограничен или проигнорирован, хотя и из лучших побуждений» [11]. Как отмечают индийские ученые,



пандемия COVID-19 представляет собой классический конфликт между клинической и академической медициной. Клиническая медицина, или медицина у постели больного, основанная на широкой доказательной базе, также позволяет назначать методы лечения, которые могут быть основаны на доклинических данных *in vitro* или ограниченных клинических результатах [12].

### Гидроксихлорохин

Вышесказанное в первую очередь относится к гидроксихлорохину (ГХ). Подоплека «воодушевления» была обусловлена активностью препарата *in vitro* против SARS-CoV-2 наряду с данными незначительного по объему неконтролируемого исследования, выполненного в Китае. ГХ, обладающий антивирусными и иммуномодулирующими свойствами, широко позиционировался как терапевтическое и/или профилактическое средство от COVID-19. Возникший в результате ажиотажный спрос на ГХ существенно сократил предложение, что отразилось на больных ИВРЗ (прежде всего ревматоидным артритом и системной красной волчанкой (СКВ)), которые успешно применяли этот препарат на протяжении десятилетий. Однако по мере того, как увеличивались размеры и требования к проведению наблюдательных исследований, данные становились все менее обнадеживающими. Неудивительно, что результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) совпали с отрицательными данными наблюдательных исследований [11].

Важно отметить, что, согласно результатам исследования RECOVERY, по сравнению со стандартной терапией добавление ГХ увеличило риск таких исходов, как дыхательная недостаточность с необходимостью искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и смерть [13]. Кроме того, у получавших ГХ в составе комбинированной терапии, преимущественно в сочетании с азитромицином, отмечалась более высокая частота нежелательных явлений, чем при использовании стандартных схем лечения. Так, у пациентов с тяжелой формой COVID-19 на фоне применения ГХ зафиксировано удлинение интервала QT на электрокардиограмме, повышение уровня печеночных ферментов и более высокий риск смерти из-за сердечно-сосудистых осложнений [14].

В середине прошлого года возникла и широко обсуждалась идея применения ГХ как средства профилактики COVID-19, учитывая его относительно невысокую стоимость и хорошую переносимость при длительной терапии, в частности, ИВРЗ [15, 16]. Однако, по данным ряда авторов, позитивного или негативного влияния на течение COVID-19 у пациентов, страдавших ИВРЗ, на фоне лечения ГХ не наблюдалось. Так, А. Mathian и соавт. (2020 г.) представили информацию о 17 пациентах с СКВ, заболевших COVID-19, несмотря на длительный (медиана 7,5 года) прием ГХ. Вирусная пневмония была диагностирована у 13 (76%) больных, в том числе

с осложнениями в виде дыхательной недостаточности у 11 (65%) и ОРДС у 5 (29%). Авторы сделали вывод об отсутствии профилактического эффекта ГХ в отношении COVID-19 у больных СКВ [17]. По данным М. Konig и соавт. (2020 г.), из 80 наблюдавшихся больных СКВ с COVID-19 аминоксинолиновые препараты (гидроксихлорохин или хлорохин (ХЛ)) до заражения SARS-CoV-2 получали 64%. При этом частота госпитализаций по поводу COVID-19 не различалась между использовавшими ХЛ/ГХ и не принимавшими их – 55 и 57% соответственно [18].

Был выполнен ряд РКИ, в которых оценивалась возможность применения ГХ для постконтактной профилактики COVID-19 в надежде на то, что этот доступный и недорогой препарат сможет помочь на ранних стадиях заболевания и предотвратить госпитализацию. В исследование, выполненное сотрудниками Университета штата Миннесота, был включен 821 человек старше 18 лет без симптомов заболевания, но контактировавших с больными COVID-19 на расстоянии менее 6 футов (1,83 м) более 10 минут. Из них 87,6% (719/821) относились к группе высокого риска заражения (на момент контакта были без маски и средств защиты для глаз), остальные – к группе среднего риска (в маске, но без средств защиты для глаз). В течение четырех дней после контакта участники были рандомизированы на группы плацебо (n = 407) или ГХ в виде таблеток по 200 мг (n = 414). Режим применения ГХ – 800 мг однократно, затем 600 мг через 6–8 часов и далее по 600 мг ежедневно в течение четырех дней. Общая продолжительность терапии составила пять дней. В течение 14 дней последующего наблюдения на основании результатов полимеразной цепной реакции или клинических признаков диагноз COVID-19 был поставлен 13% (107) исследуемых. Данный показатель значимо не отличался в группах ГХ и плацебо – 11,8 и 14,3% при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) -7,0– -2,2 (p = 0,35). Медицинские работники заражались преимущественно от пациентов (76,7%), но не от сотрудников. В остальных случаях – от супругов/партнеров (46,5%) или родителей (17,6%). Нежелательные явления чаще отмечались в группе ГХ, чем в группе плацебо, – 40,1 против 16,8%. Наиболее частыми были тошнота, расстройство стула и дискомфорт в животе. Таким образом, эффективность ГХ для постконтактной профилактики COVID-19 оказалась не выше, чем у плацебо [19].

В ходе других РКИ также не получено доказательств эффективности ГХ в качестве средства предотвращения инфицирования SARS-CoV-2 после контакта с заболевшими [20, 21].

Несмотря на то что ГХ в качестве противовирусного средства не оправдал возлагавшихся на него надежд, он остается в арсенале ревматологов как основной противовоспалительный препарат при ряде ИВРЗ. Эксперты Американской коллегии ревматологов подчеркивают, что в контексте нехватки лекарств из-за COVID-19 следует избегать новых назначений



ГХ по показаниям, не утвержденным Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration – FDA) [22]. Учитывая благоприятные плеiotропные эффекты ГХ, такие как антитромботический, гипогликемический, гиполипидемический [23], можно предположить, что применение этого препарата будет целесообразно у пациентов с COVID-19, имеющих клинико-лабораторные проявления коагулопатии в сочетании с аутоиммунными нарушениями (гиперпродукция антител к фосфолипидам) и коморбидной патологией (атеросклеротическое поражение сосудов, метаболический синдром и др.), а также при постковидном синдроме (post-COVID-19 syndrome).

### Глюкокортикостероиды

Глюкокортикостероиды (ГКС), обладающие широким спектром противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектов, стали одной из первых групп препаратов, которые начали применять при COVID-19 [24, 25]. Однако в работе итальянских ученых, опубликованной в июне 2020 г., было отмечено, что из 117 пациентов с ревматической патологией и подтвержденным COVID-19 умерло 20 (10%), при этом 7 (58%) из них принимали более 30 мг преднизолона в день [26]. В то же время получены данные о положительном эффекте ГКС у больных COVID-19 (таблица) [27–32].

#### Исходы COVID-19 при лечении ГКС

Исследование	Препарат, схема лечения	Объем исследования	Первичная конечная точка	Исходы, комментарии
RECOVERY [27]	ДМ per os или в/в 6 мг/сут, вплоть до 10 дней	ДМ (n = 2014) СП (n = 4321)	28-дневная смертность	Скорректированный по возрасту ОР 0,83 (95% ДИ 0,75–0,93). Преимущество в выживаемости наблюдалось у пациентов, получавших кислородотерапию и ИВЛ
CoDEX [28]	ДМ в/в 20 мг/сут 5 дней, далее 10 мг/сут 5 дней или до выписки из ОРИТ	ДМ (n = 151) СП (n = 148)	Число дней без ИВЛ в течение первых 28 дней	Среднее число дней без ИВЛ – 6,6 (95% ДИ 5,0–8,2) против 4,0 (2,9–5,4), средняя разница – 2,26 (0,20–4,38). Смертность от всех причин в группе ДМ в течение 28 дней составила 85 (56,3%) против 91 (61,5%) (p = 0,31)
CAPE COVID [29]	ГКЗ 200 мг/сут в/в в виде непрерывной инфузии	ГКЗ (n = 76) СП (n = 73)	Неудача в лечении (смерть, стойкая зависимость от ИВЛ или высокопоточной кислородной поддержки) на 21-й день	Лечение неэффективно у 42,1% больных в группе ГКЗ и 50,7% в группе СП. Исследование прекращено досрочно Комитетом по мониторингу данных
REMAP-CAP [30]	ГКЗ в/в 50–100 мг четыре раза в день в течение 7 дней (фиксированная доза) или 50 мг четыре раза в день 28 дней (шоковая доза)	ГКЗ фиксированная доза (n = 137), шоковая доза (n = 146) СП (n = 101)	Число дней без респираторной или сердечно-сосудистой поддержки в ОРИТ в течение 21 дня	Лечение фиксированной или шоковой дозой привело к 93%-ной и 80%-ной вероятности превосходства в отношении шансов на улучшение в течение 21 дня. Исследование было прекращено досрочно, и ни одна стратегия лечения не соответствовала ранее определенным критериям статистического превосходства
GLUCOVID [31]	МП в/в 40 мг два раза в день 3 дня, затем 20 мг два раза в день 3 дня	МП (n = 59) СП (n = 29)	Смерть, поступление в ОРИТ или необходимость неинвазивной вентиляции легких	Комбинированное отношение рисков составило 0,55 (95% ДИ 0,33–0,91). При отборе в группу МП 34 участника были распределены случайным образом, 22 – по выбору врача. В группе МП 10 участников также получали тоцилизумаб, 7 – анакинру, 4 пациента из группы СП получали тоцилизумаб. Использование МП не оказало значительного влияния на достижение первичной конечной точки при анализе по назначенному лечению (ITT), однако анализ по протоколу (PP) показал положительный эффект
MetCOVID [32]	МП в/в 0,5 мг/кг два раза в день в течение 5 дней	МП (n = 194) СП (n = 199)	28-дневная смертность	В группе МП 28-дневная смертность составила 37,1%, в группе СП – 38,2% (ОР 0,92 (95% ДИ 0,67–1,28))

Примечание. ГКЗ – гидрокортизон, СП – стандарт помощи.



В исследовании RECOVERY показано, что применение дексаметазона (ДМ) в дозе 6 мг/сут в течение десяти дней у больных COVID-19 привело к значимому снижению частоты смертей у находившихся на ИВЛ (29,3 и 41,4%, относительный риск (ОР) 0,64 (95% ДИ 0,51–0,81)) и нуждавшихся в кислородной поддержке (23,3 и 26,2% (ОР 0,82 (95% ДИ 0,72–0,94))). Однако среди пациентов, у которых не было необходимости в оксигенации, различий в эффективности ДМ по сравнению с контролем не наблюдалось [27].

В ходе исследования CoDEX, в котором ДМ вводили внутривенно 299 пациентам в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), установлено, что такая терапия ассоциировалась с увеличением количества дней без ИВЛ ( $p = 0,04$ ) и более низким средним значением шкалы оценки органной недостаточности через семь дней ( $p = 0,004$ ) по сравнению со стандартным лечением. Смертность от любых причин составила 53% в группе дексаметазона и 61,5% в группе стандартной терапии [28].

В двойном слепом РКИ MetCOVID добавление метилпреднизолона (МП) к стандартной терапии снизило 28-дневную смертность только у пациентов 60 лет и старше, но общего снижения смертности не наблюдалось [32].

Согласно результатам метаанализа, выполненного голландскими исследователями (44 исследования с участием 20 197 пациентов), ГКС способствовали снижению 28-дневной смертности и потребности в ИВЛ.

В то же время в отдельных работах обращали на себя внимание задержка клиренса SARS-CoV-2, что, вероятно, могло быть обусловлено преждевременным назначением ГКС (в период активной вирусной репликации), и возрастание числа вторичных инфекций [33]. Применение ГКС в фазу вирусной нагрузки, то есть в течение первых семи – десяти дней болезни, может повлечь усугубление последней с дальнейшим нарастанием интенсивности воспалительного ответа и выраженным ухудшением состояния.

Следовательно, ГКС могут оказывать как отрицательное, так и положительное влияние на разных стадиях SARS-CoV-2-инфекции, поражения легких и ОРДС [34]. Оптимальное время назначения, доза и продолжительность приема ГКС с точки зрения эффективности и безопасности остаются предметом дальнейших исследований. С учетом доступности ГКС как по цене, так и по наличию в аптечной сети указанная область исследований должна стать всеобщим приоритетом [33].

### Тоцилизумаб

Применение тоцилизумаба (ТЦЗ) – моноклонального антитела к человеческому рецептору интерлейкина (ИЛ) 6 при COVID-19 имело определенный успех, преимущественно в открытых исследованиях и сериях наблюдений. Однако, по данным абсолютного большинства крупных РКИ и метаанализов, препарат практически не уменьшал частоту смертей [35–38]. Так, в РКИ COVACTA с участием пациен-

тов, госпитализированных с тяжелой пневмонией, вызванной COVID-19, использование ТЦЗ не привело к значительному улучшению клинического статуса или более низкой смертности через 28 дней по сравнению с плацебо [39].

В ходе международного РКИ EMPACTA были изучены эффективность и безопасность ТЦЗ у 389 госпитализированных пациентов с пневмонией в рамках COVID-19, которым не проводили ИВЛ. У получавших ТЦЗ наблюдали значимое снижение риска перевода на ИВЛ или смерти по сравнению с принимавшими плацебо – 12,2 и 19,4% соответственно (ОР 0,56 (95% ДИ 0,33–0,97);  $p = 0,04$ ). Однако показатели смертности между группами через 28 дней существенно не различались – 10,4 и 8,6% соответственно. Был сделан вывод, что у определенной части больных с COVID-19-пневмонией ТЦЗ снижает вероятность перевода на ИВЛ, но не уменьшает летальность [40].

В многоцентровое РКИ CORIMUNO-19 были включены пациенты с умеренной или тяжелой пневмонией в рамках COVID-19, которым требовалась кислородная поддержка в объеме как минимум 3 л/мин в отсутствие необходимости в ИВЛ или пребывания в ОРИТ. На 14-й день в группе ТЦЗ отмечено 33%-ное уменьшение частоты инвазивной/неинвазивной вентиляции легких или смертей. Однако показатели смертности на 28-й день в данной группе значимо не отличались от таковых в группе контроля, получавшей стандартную терапию [36].

В ретроспективном когортном исследовании у пациентов с тяжелой COVID-19-пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке в условиях ОРИТ, российские ученые не выявили снижения смертности как при более раннем (до интубации), так и при позднем (после начала ИВЛ) введении ТЦЗ в дозе 400 мг по сравнению со стандартной терапией [41].

При ретроспективном анализе медицинской документации 5776 больных из электронной медицинской базы данных Northwell Health, крупнейшей частной некоммерческой системы здравоохранения в штате Нью-Йорк, установлено, что у получавших комбинацию ГКС и ТЦЗ была более низкая смертность по сравнению с получавшими лечение согласно стандарту (ОР 0,44 (95% ДИ 0,35–0,55);  $p < 0,0001$ ), только ГКС (ОР 0,66 (95% ДИ 0,53–0,83);  $p = 0,004$ ) или ГКС в сочетании с анакирой (ОР 0,64 (95% ДИ 0,50–0,81);  $p = 0,003$ ) [42].

Таким образом, поиск места ТЦЗ в алгоритме лечения COVID-19 продолжается. Необходимо проведение новых РКИ для определения профиля пациента и четких показаний для применения ТЦЗ при COVID-19.

### Ингибиторы интерлейкина 1

Предполагается, что помимо ИЛ-6 важную роль в патогенезе воспаления при COVID-19 играет ИЛ-1. На этом основании были предприняты попытки лечения тяжелых и находящихся в критическом состоянии больных COVID-19 с помощью анакиры –





рекомбинантного антагониста человеческого рецептора ИЛ-1.

При проведении метаанализа нерандомизированных когортных исследований с участием 184 больных показано, что смертность в группе анакинры была значимо ниже, чем в контрольной группе, – 10 и 41% соответственно ( $p < 0,0001$ ). Более того, при лечении анакинрой риск потребности в ИВЛ также был значимо ниже – 16 и 36% соответственно ( $p = 0,008$ ) [43]. В то же время многоцентровое открытое исследование CORIMUNO-ANA-1, в котором сопоставляли лечение анакинрой со стандартной терапией у пациентов с пневмонией легкой и средней степени тяжести в рамках COVID-19, было прекращено досрочно Комитетом по мониторингу данных в отсутствие положительного эффекта при этапном анализе результатов 116 пациентов (59 получали анакинру, 57 – стандартное лечение). Не выявлено значимых различий между группами в отношении четырехдневного улучшения, частоты потребности в вентиляции легких или смертей в течение двух недель, что позволило предположить отсутствие положительной динамики при лечении анакинрой указанной категории больных COVID-19 [44]. Позже данное исследование подверглось критике за критерии включения, в которые не вошли параметры, указывающие на гиперовоспаление. В целом, как полагают датские исследователи, ингибирование ИЛ-1 обоснованно у отдельных пациентов с COVID-19 и явными доказательствами гиперовоспаления [45].

## Барицитиниб

Препарат барицитиниб (БАРИ) – ингибитор янускиназы 1-го и 2-го типов, обладающий противовоспалительным действием, в начале 2020 г. привлек внимание исследователей в связи со способностью подавлять активность определенных ферментов (АР-2-ассоциированной протеинкиназы и циклин-Г-ассоциированной киназы), регулирующих процесс рецептор-опосредованного эндоцитоза, то есть основного пути проникновения SARS-CoV-2 в клетки-мишени. Помимо этого минимальное взаимодействие БАРИ с ферментами семейства P450 позволяло применять его в сочетании с такими противовирусными препаратами, как лопинавир/ритонавир и ремдесивир. В ноябре 2020 г. FDA выдало разрешение на экстренное применение БАРИ в сочетании с ремдесивиром для лечения предполагаемого или лабораторно верифицированного COVID-19 у госпитализированных взрослых и детей в возрасте двух лет и старше, которым требовались дополнительная оксигенация, ИВЛ или экстракорпоральная мембранная оксигенация. Данное решение FDA базировалось на результатах РКИ АСТТ-2, проведенного Национальным институтом аллергии и инфекционных заболеваний (США) и включавшего 1033 пациента с умеренным или тяжелым COVID-19. 515 пациентов (первая группа) получали БАРИ (4 мг/сут в течение 14 дней) плюс ремдесивир, 518 больных

(вторая группа) – плацебо плюс ремдесивир. Длительность наблюдения составила 29 дней. Под воздействием понималось состояние пациента, когда он был готов к выписке (не нуждался в дополнительном кислороде или постоянном медицинском наблюдении) или уже выписан из стационара к концу срока наблюдения. Медиана времени, необходимого для выздоровления, составила семь дней в первой группе и восемь во второй ( $p = 0,04$ ). Кроме того, в первой группе к 15-му дню лечения отмечено 30%-ное увеличение вероятности улучшения клинического статуса по восьмибалльной ординальной шкале ( $p = 0,04$ ). Частота смертей в обеих группах значимо не различалась – 5,1 и 7,8% соответственно ( $p = 0,09$ ). Однако риск ухудшения состояния вплоть до перевода на ИВЛ или смерти на 29-й день был ниже в первой группе (ОР 0,77 (95% ДИ 0,60–0,98)) [46].

В то же время, как подчеркивают эксперты FDA, вышеуказанный регуляторный вердикт вынесен в рамках процедуры экстренного разрешения, но не полноценного одобрения. Статус экстренного разрешения означает более широкое внедрение указанной комбинации препаратов в клиническую практику, при этом доказательная база их эффективности по-прежнему остается неполной, что не позволяет выносить безоговорочно положительное решение в пользу их применения при COVID-19. Поэтому БАРИ не одобрен в качестве самостоятельного средства для лечения COVID-19. Изучение безопасности и эффективности этого метода экспериментальной терапии COVID-19 продолжается [47].

## Антикомплементарная терапия

Активация комплемента может быть одним из механизмов тромбовоспаления и гиперкоагуляции на фоне инфекции SARS-CoV-2, что сближает COVID-19 с другими тромботическими микроангиопатиями, в том числе развивающимися при СКВ и антифосфолипидном синдроме. Недавно внедренный в клиническую практику препарат экулизумаб подавляет терминальную активность комплемента человека, обладая высокой аффинностью с его C5-компонентом. Как следствие, полностью блокируется расщепление компонента C5 на C5a и C5b и образование терминального комплекса комплемента C5b-9. В ходе наблюдательного исследования с участием 80 больных COVID-19, находившихся в ОРИТ, лечение экулизумабом ( $n = 35$ ) привело к значимому снижению смертности на 28-й день по сравнению со стандартным лечением – 51,1 и 80,0% соответственно ( $p = 0,04$ ). Изменение лабораторных показателей и биомаркеров на фоне терапии экулизумабом свидетельствовало об инактивации компонентов комплемента, уменьшении гипоксии и воспаления [48].

Исследование PANAMO, выполненное в рамках фазы II изучения другого ингибитора C5a – виллобелимаба, применявшегося у пациентов с тяжелыми формами COVID-19, также выявило тенденцию к уменьшению потребности в кислороде, количества



смертей на 28-й день и тяжелых легочных эмболий по сравнению с поддерживающей терапией [49].

Следовательно, антикомплементарная терапия может иметь двойное преимущество – как в лечении воспалительного процесса, так и в снижении тромбоземболического риска у пациентов с COVID-19. Поэтому подчеркивается необходимость срочного поиска биомаркеров, позволяющих определять пациентов для этой сложной терапии [45].

### Колхицин

Колхицин обладает мощным противовоспалительным действием за счет ингибирования инфламмосомы NLRP3 и тем самым подавления высвобождения ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-18, в дальнейшем и ИЛ-6.

В открытом нерандомизированном исследовании пациентов, госпитализированных с COVID-19, более высокая выживаемость на 21-й день отмечена среди получавших колхицин ( $n = 122$ ) по сравнению с находившимися на стандартной терапии ( $n = 140$ ) – 84,2 и 63,6% соответственно ( $p = 0,001$ ).

При многофакторном анализе лечение колхицином было значимо связано со снижением смертности (ОР 0,15 (95% ДИ 0,06–0,37)), хотя имелись заметные ограничения, в частности дисбаланс в использовании ГКС между группами (пациенты, принимавшие колхицин, получали большее количество ГКС) и отсутствие четкой информации о времени, прошедшем от появления симптомов до применения колхицина [50].

В январе 2021 г. в форме препринта были опубликованы результаты РКИ COLCORONA, включавшего 4488 амбулаторных пациентов с COVID-19. Авторы отметили снижение риска госпитализаций или смерти у получавших колхицин (0,5 мг два раза в день в течение трех дней и в дальнейшем один раз в день в течение 30 дней), которое, однако, не было статистически значимым, – 4,7% в группе колхицина и 5,8% в группе плацебо (ОР 0,79 (95% ДИ 0,61–1,03)).

О серьезных нежелательных явлениях сообщалось у 4,9 и 6,3% больных в группах колхицина и плацебо соответственно ( $p = 0,05$ ). Общая смертность в этой амбулаторной когорте была очень низкой – 0,2% в группе колхицина и 0,4% в группе плацебо (ОР 0,56 (95% ДИ 0,19–1,66)) [51].

В целом потенциальное преимущество колхицина в отношении COVID-19 остается неясным.

### Заключение

COVID-19 явился серьезным вызовом человечеству и беспрецедентной возможностью составить представление о реальных достижениях современной биологии и медицины. Развитие COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома послужило основанием для репозиционирования препаратов, применяющихся для лечения ИВРЗ. Вместе с тем в рамках рассматриваемой темы еще существует круг проблем, требующих дальнейших исследований. К ним относятся:

- расшифровка механизмов и поиск биомаркеров гетерогенности COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома с целью персонализации противовоспалительной терапии;
- подбор оптимальных доз, времени начала и продолжительности противовоспалительной терапии;
- изучение эффективности комбинированной (с противовирусными препаратами) и эскалационной терапии таргетными противовоспалительными препаратами;
- прогнозирование риска осложнений, связанных с бактериальной инфекцией.

В целом можно надеяться, что усилия ученых и врачей всего мира не только позволят улучшить прогноз при COVID-19 и получить новые знания для успешной борьбы с эпидемиями вирусных инфекций в будущем, но и будут способствовать совершенствованию фармакотерапии широко распространенных ИВРЗ [52]. ☀

### Литература

1. <https://rg.ru/2021/05/12/v-voz-soobshchili-o-snizhenii-chislo-zarazhenij-i-smertej-ot-covid-19-v-mire.html>.
2. Hu B., Guo H., Zhou P., Shi Z.L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 // Nat. Rev. Microbiol. 2021. Vol. 19. № 3. P. 141–154.
3. Kingsmore K.M., Grammer A.C., Lipsky P.E. Drug repurposing to improve treatment of rheumatic autoimmune inflammatory diseases // Nat. Rev. Rheumatol. 2020. Vol. 16. № 1. P. 32–52.
4. Tufan A., Avanoğlu Güler A., Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs // Turk. J. Med. Sci. 2020. Vol. 50. № SI-1. P. 620–632.
5. Cavalli G., Farina N., Campochiaro C. et al. Repurposing of biologic and targeted synthetic anti-rheumatic drugs in COVID-19 and hyperinflammation: a comprehensive review of available and emerging evidence at the peak of the pandemic // Front. Pharmacol. 2020. Vol. 11. ID 598308.
6. Perricone C., Triggianese P., Bartoloni E. et al. The anti-viral facet of anti-rheumatic drugs: lessons from COVID-19 // J. Autoimmun. 2020. Vol. 111. ID 102468.
7. Heimfarth L., Serafini M.R., Martins-Filho P.R. et al. Drug repurposing and cytokine management in response to COVID-19: a review // Int. Immunopharmacol. 2020. Vol. 88. ID 106947.
8. Cao B., Wang Y., Wen D. et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19 // N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 382. № 19. P. 1787–1799.



9. *Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E. et al.* Remdesivir for the treatment of Covid-19 – final report // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 383. № 19. P. 1813–1826.
10. *Pan H., Peto R., Henao-Restrepo A.M. et al.* Repurposed antiviral drugs for Covid-19 – interim WHO solidarity trial results // *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 384. № 6. P. 497–511.
11. *Solomon D.H., Bucala R., Kaplan M.J., Nigrovic P.A.* The “Infodemic” of COVID-19 // *Arthritis Rheumatol.* 2020. Vol. 72. № 11. P. 1806–1808.
12. *Sinha N., Balayla G.* Hydroxychloroquine and COVID-19 // *Postgrad. Med. J.* 2020. Vol. 96. № 1139. P. 550–555.
13. *Horby P., Mafham M., Linsell L. et al.* Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 383. № 21. P. 2030–2040.
14. *Cavalcanti A.B., Zampieri F.G., Rosa R.G. et al.* Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 383. № 21. P. 2041–2052.
15. *Tripathy J.P.* Does pandemic justify the use of hydroxychloroquine for treatment and prevention of COVID-19 in India? // *J. Med. Virol.* 2020. Vol. 92. № 9. P. 1391–1393.
16. *Vastarella M., Patri A., Annunziata M.C. et al.* Can hydroxychloroquine be useful in the prevention of COVID-19? An Italian survey in dermatologic and rheumatologic patients already under treatment // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020. Vol. 83. № 1. P. e77–e79.
17. *Mathian A., Mahevas M., Rohmer J. et al.* Clinical course of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a series of 17 patients with systemic lupus erythematosus under longterm treatment with hydroxychloroquine // *Ann. Rheum. Dis.* 2020. Vol. 79. № 6. P. 837–839.
18. *Konig M.F., Kim A.H., Scheetz M.H. et al.* Baseline use of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus does not preclude SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19 // *Ann. Rheum. Dis.* 2020. Vol. 79. № 10. P. 1386–1388.
19. *Boulware D.R., Pullen M.F., Bangdiwala A.S. et al.* A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 383. № 6. P. 517–525.
20. *Mitjà O., Corbacho-Monné M., Ubals M. et al.* A cluster-randomized trial of hydroxychloroquine for prevention of Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 384. № 5. P. 417–427.
21. *Barnabas R.V., Brown E.R., Bershteyn A. et al.* Hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis to prevent severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* 2021. Vol. 174. № 3. P. 344–352.
22. *Mikuls T.R., Johnson S.R., Fraenkel L. et al.* American College of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 3 // *Arthritis Rheumatol.* 2021. Vol. 73. № 2. P. e1–e12.
23. *Schrezenmeier E., Dörner T.* Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020. Vol. 16. № 3. P. 155–166.
24. *Strehl C., Ehlers L., Gaber T., Buttgereit F.* Glucocorticoids-all-rounders tackling the versatile players of the immune system // *Front. Immunol.* 2019. Vol. 10. ID 1744.
25. *Hardy R.S., Raza K., Cooper M.S.* Therapeutic glucocorticoids: mechanisms of actions in rheumatic diseases // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020. Vol. 16. № 3. P. 133–144.
26. *Fredi M., Cavazzana I., Moschetti L. et al.* COVID-19 in patients with rheumatic diseases in northern Italy: a single-centre observational and case-control study // *Lancet Rheumatol.* 2020. Vol. 2. № 9. P. e549–e556.
27. *Horby P., Lim W.S., Emberson J.R. et al.* Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 384. № 8. P. 693–704.
28. *Tomazini B.M., Maia I.S., Cavalcanti A.B. et al.* Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial // *JAMA.* 2020. Vol. 324. № 13. P. 1307–1316.
29. *Dequin P.F., Heming N., Meziani F. et al.* Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomised clinical trial // *JAMA.* 2020. Vol. 324. № 13. P. 1298–1306.
30. *Angus D.C., Derde L., Al-Beidh F. et al.* Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomised clinical trial // *JAMA.* 2020. Vol. 324. № 13. P. 1317–1329.
31. *Corral-Gudino L., Bahamonde A., Arnaiz-Revillas F. et al.* Methylprednisolone in adults hospitalised with COVID-19 pneumonia // <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01805-8>.
32. *Jeronimo C.M.P., Farias M.E.L., Val F.F.A. et al.* Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with COVID-19 (Metcovid): a randomised, double-blind, phase IIb, placebo-controlled trial // *Clin. Infect. Dis.* 2021. Vol. 72. № 9. P. e373–e381.
33. *Van Paassen J., Vos J.S., Hoekstra E.M. et al.* Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes // *Crit. Care.* 2020. Vol. 24. № 1. P. 696.
34. *Matthay M.A., Wick K.D.* Corticosteroids, COVID-19 pneumonia, and acute respiratory distress syndrome // *J. Clin. Invest.* 2020. Vol. 130. № 12. P. 6218–6221.
35. *Salvarani C., Dolci G., Massari M. et al.* Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial // *JAMA Intern. Med.* 2021. Vol. 181. № 1. P. 24–31.



36. *Hermine O., Mariette X., Tharaux P. et al.* 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. Vol. 181. № 1. P. 32–40.
37. *Stone J.H., Frigault M., Serling-Boyd N. et al.* Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 383. № 24. P. 2333–2344.
38. *Tleyjeh I.M., Kashour Z., Damraj M. et al.* Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis-first update // *Clin. Microbiol. Infect.* 2021. S1198-743X(21)00204-4.
39. *Rosas I.O., Bräu N., Waters M. et al.* Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia // *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 384. № 16. P. 1503–1516.
40. *Salama C., Han J., Yau L. et al.* Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia // *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 384. № 1. P. 20–30.
41. *Мусеев С.В., Авдеев С.Н., Тао Е.А. и др.* Эффективность тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОПИТ: ретроспективное когортное исследование // *Клиническая фармакология и терапия.* 2020. Т. 29. № 4. С. 17–25.
42. *Narain S., Stefanov D.G., Chau A.S. et al.* Comparative survival analysis of immunomodulatory therapy for coronavirus disease 2019 cytokine storm // *Chest.* 2021. Vol. 159. № 3. P. 933–948.
43. *Pasin L., Cavalli G., Navalesi P. et al.* Anakinra for patients with COVID-19: a meta-analysis of non-randomized cohort studies // *Eur. J. Intern. Med.* 2021. Vol. 86. P. 34–40.
44. *Bureau S., Dougados M., Tibi A. et al.* Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial // *Lancet Respir. Med.* 2021. Vol. 9. № 3. P. 295–304.
45. *Nissen C.B., Sciascia S., de Andrade D. et al.* The role of antirheumatics in patients with COVID-19 // *Lancet Rheumatol.* 2021. Vol. 3. № 6. P. e447–e459.
46. *Kalil A.C., Patterson T.F., Mehta A.K. et al.* Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 384. № 9. P. 795–807.
47. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Drug Combination for Treatment of COVID-19 // [https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavi-rus-covid-19-update-fda-authorizes-drug-combination-treatment-covid-19?utm\\_medium=email&utm\\_source=govdelivery](https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavi-rus-covid-19-update-fda-authorizes-drug-combination-treatment-covid-19?utm_medium=email&utm_source=govdelivery).
48. *Annane D., Heming N., Grimaldi-Bensouda L. et al.* Eculizumab as an emergency treatment for adult patients with severe COVID-19 in the intensive care unit: a proof-of-concept study // *EClinicalMedicine.* 2020. Vol. 28. ID 100590.
49. *Vlaar A.P.J., de Bruin S., Busch M. et al.* Anti-C5a antibody IFX-1 (vilobelimab) treatment versus best supportive care for patients with severe COVID-19 (PANAMO): an exploratory, open-label, phase 2 randomised controlled trial // *Lancet Rheumatol.* 2020. Vol. 2. № 12. P. e764–e773.
50. *Scarsi M., Piantoni S., Colombo E. et al.* Association between treatment with colchicine and improved survival in a single-centre cohort of adult hospitalised patients with COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome // *Ann. Rheum. Dis.* 2020. Vol. 79. № 10. P. 1286–1289.
51. *Tardif J.-C., Bouabdallaoui N., L'Allier P.L. et al.* Efficacy of colchicine in non-hospitalized patients with COVID-19 // <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.26.21250494v1>.
52. *Насонов Е.И.* Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет // *Научно-практическая ревматология.* 2021. Т. 59. № 1. С. 5–30.

## COVID-19 and Anti-Rheumatic Drugs: Expectations and Reality

B.S. Belov, MD, PhD, N.V. Muravyova, PhD, Ye.S. Aronova, PhD, M.A. Litvinova

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Boris S. Belov, [belovbor@yandex.ru](mailto:belovbor@yandex.ru)

*Despite the progress in studying the mechanisms of COVID-19 development, the disease pathogenesis is completely unclear. Violation of cytokines regulation and hyper inflammation (cytokine storm) served as the basis for the repositioning and the use for unregistered indications of a wide range of drugs that were developed for the treatment of immuno-inflammatory rheumatic diseases. Although a huge number of clinical studies of these drugs have been conducted, many problems remain unsolved, in particular, the development of real and cost-effective methods of treating patients who are most at risk of developing hyperinflammation and associated severe outcomes. The article analyzes the results of anti-inflammatory drugs use in patients with COVID-19.*

**Key words:** COVID-19, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, hydroxychloroquine, glucocorticosteroids, tocilizumab, interleukin 1 inhibitors, baricitinib, eculizumab, colchicine