

УДК 615.12



## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ COVID-19 НА ОСНОВАНИИ МЕТОДИК АТРИБУТИВНОЙ СТАТИСТИКИ И АНАЛИЗА МЕЖЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

О.В. Жукова<sup>1</sup>, И.Н. Каграманян<sup>2</sup>, А.Л. Хохлов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 603950, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) 19991, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 150000, Россия, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Революционная, 5

E-mail: ov-zhukova@mail.ru

Получена 31.08.2020

Принята к печати 20.10.2020

Тяжелые и критические формы COVID-19 сопровождаются развитием «цитокинового шторма», который характеризуется повышенной секрецией провоспалительных цитокинов. Поэтому одной из ведущих стратегий лечения пациентов с тяжелыми формами COVID-19 является снижение концентрации провоспалительных цитокинов и нивелирование их действия на организм пациента. Среди лекарственных препаратов, направленных на снижение концентрации провоспалительных цитокинов, нашли применение при COVID-19 ингибиторы ИЛ-6, ИЛ-1, ингибиторы JAK и системные глюкокортикостероиды. Все эти лекарственные препараты в настоящее время назначаются off-label.

**Цель** – сравнительный анализ по данным литературных источников, представленных в PubMed, клинической эффективности и безопасности использования ингибиторов ИЛ-6, ИЛ-1, JAK и системных глюкокортикостероидов в терапии тяжелых форм COVID-19.

**Материалы и методы.** Материалами для проведения сравнительного анализа послужили данные литературных источников в системе PubMed, посвященные исследованиям использования системного глюкокортикостероида дексаметазона, ингибитора ИЛ-6 тоцилизумаба, ингибитора ИЛ-1 анакинры и ингибитора JAK – руксолитиниб в терапии тяжелых форм COVID-19. Анализ проводили путем статистической оценки влияния лекарственных препаратов на показатель выживаемости в течение 28 дней среди пациентов с тяжелым течением COVID-19. В качестве статистического инструмента были использованы методики атрибутивной статистики. Оценка безопасности использования лекарственных препаратов проводили путем анализа потенциальных лекарственных взаимодействий. Информацию о потенциальных взаимодействиях лекарственных препаратов получали на специализированном сайте – Drugs.com. Knowmore. <https://www.drugs.com/interaction/list/>.

**Результаты.** В ходе проведенного анализа установлено, что наибольшие показатели эффективности имеет тоцилизумаб, далее следует дексаметазон. Показатель атрибутивной эффективности и значения 95% доверительный интервал для обоих лекарственных препаратов оказался статистически значимым. Показатели относительной и популяционной атрибутивной эффективности также выше для тоцилизумаба, однако, 95% доверительный интервал этих показателей попадают в область статистически незначимых значений, что требует дополнительных подтверждений их эффективности. Согласно полученным данным, эффективность использования тоцилизумаба выше эффективности других сравниваемых лекарственных препаратов. NNT (дексаметазон) – 32; NNT (тоцилизумаб) – 4, NNT (руксолитиниб) – 7; NNT (анакинра) – 35.

**Заключение.** Выбор лекарственного препарата должен осуществляться исходя из состояния пациента, сопутствующих заболеваний и используемых в терапии лекарственных препаратов с целью минимизации риска нежелательных межлекарственных взаимодействий. Для ингибитора ИЛ-1 анакинры на фоне самой низкой эффективности среди сравниваемых лекарственных препаратов установлена высокая эффективность для пациентов с сопутствующими гепатобилиарными расстройствами и ДВС-синдромом, что делает ее препаратом выбора среди пациентов с данными состояниями и заболеваниями при развитии «цитокинового шторма».

**Ключевые слова:** тяжелые формы COVID-19; системный глюкокортикостероид, ингибитор ИЛ-6; ингибитор ИЛ-1; ингибитор JAK; «цитокиновый шторм»; атрибутивная статистика; межлекарственные взаимодействия

**Для цитирования:** О.В. Жукова, И.Н. Каграманян, А.Л. Хохлов. Сравнительный анализ эффективности лекарственных препаратов в терапии тяжелых форм COVID-19 на основании методик атрибутивной статистики и анализа межлекарственных взаимодействий. *Фармация и фармакология*. 2020;8(5):316-324. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-5-316-324

© О.В. Жукова, И.Н. Каграманян, А.Л. Хохлов, 2020

**For citation:** O.V. Zhukova, I.N. Kagramanyan, A.L. Khokhlov. Comparative analysis of drug efficacy in the treatment for COVID-19 severe forms, based on attributive statistic methods and analysis of drug interactions. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(4):316-324. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-5-316-324

# COMPARATIVE ANALYSIS OF DRUG EFFICACY IN THE TREATMENT FOR COVID-19 SEVERE FORMS, BASED ON ATTRIBUTE-BASED STATISTIC METHODS AND ANALYSIS OF DRUG INTERACTIONS

O.V. Zhukova<sup>1</sup>, I.N. Kagramanyan<sup>2</sup>, A.L. Khokhlov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Privolzhsky Research Medical University

10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, Russia, 603950

<sup>2</sup> First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

Bld. 4, 2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, Russia, 119991

<sup>3</sup> Yaroslavl State Medical University

5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, Yaroslavl region, Russia, 150000

E-mail: ov-zhukova@mail.ru

Received 31 Aug 2020

Accepted 20 Oct 2020

Severe and critical forms of COVID-19 are beset by the development of a “cytokine storm”, which is characterized by increased secretion of proinflammatory cytokines. Therefore, one of leading strategies for treating patients with severe forms of COVID-19, is the reduction of concentration of proinflammatory cytokines and leveling out their effect on the patient. Among the drugs aimed at reducing the concentration of proinflammatory cytokines, IL-6 inhibitors, IL-1 inhibitors, JAK inhibitors and systemic glucocorticosteroids have been found useful in COVID-19. All of these drugs are currently prescribed off-label.

**The aim** of the work is a comparative analysis of the data from the literature sources in the PubMed system, devoted to the clinical efficacy and safety of IL-6, IL-1, JAK inhibitors and systemic glucocorticosteroids in the treatment for severe forms of COVID-19.

**Materials and Methods.** In the treatment for severe forms of COVID-19, materials for the comparative analysis were the data from the literature sources in the PubMed system, on the studies devoted to the use of the systemic glucocorticosteroid dexamethasone, IL-6 inhibitor tocilizumab, IL-1 inhibitor anakinra, and JAK inhibitor ruxolitinib. The analysis was performed by statistical evaluation of the effect of the drugs on the 28<sup>th</sup>-day survival rate among the patients with severe COVID-19. Attribute-based statistics was used as a statistical tool. The safety of the drug use was assessed by analyzing potential drug interactions. The information about potential drug interactions, was obtained from a specialized website – Drugs.com. Knowmore. Besure (<https://www.drugs.com/interaction/list/>).

**Results.** As a result of the analysis, it has been established that tocilizumab has the highest efficacy rates. In this respect, it is followed by dexamethasone. The attributive efficacy rates and 95% confidence interval values for the both drugs, were statistically significant. The indices of relative and population attributive kinds of efficacy, were also higher for tocilizumab, but a 95% confidence interval of these indices, get into the range of statistically insignificant values, requiring additional evidence of their efficacy. According to the data obtained, tocilizumab efficacy is higher than that of the other drugs compared: NNT (dexamethasone) – 32; NNT (tocilizumab) – 4, NNT (ruxolitinib) – 7; NNT (anakinra) – 35.

**Conclusion.** The choice of a drug should be based on the patient’s condition, comorbidities, and medications used in therapy to minimize the risk of undesirable drug interactions.

Against the background of the lowest efficacy among the compared drugs, a high efficacy for the patients with concomitant hepatobiliary disorders and DIC syndrome, has been established for the inhibitor IL-1 anakinra, which makes it the drug of choice among the patients with these diseases and under these conditions in the development of a “cytokine storm”.

**Keywords:** severe forms of COVID-19; systemic glucocorticosteroid; IL-6 inhibitor; IL-1 inhibitor; JAK-inhibitor; “cytokine storm”; attributive statistics; drug interactions

## ВВЕДЕНИЕ

COVID-2019 является в настоящее время глобальной социальной проблемой, представляющей особую сложность для систем здравоохранения [1].

Относительно части лекарственных препаратов (ЛП) проводятся клинические исследования для получения данных об эффективности их применения при лечении COVID-19 [2]. Особенностью COVID-2019 является возможность быстрого развития тяжелых и критических состояний, для которых характерны высокие показатели смертности, а именно от 49% [3] до 60,5% [4].

Тяжелые и критические формы COVID-19 сопровождаются развитием «цитокинового шторма», который характеризуется повышенной секрецией противовоспалительных цитокинов. Таким образом, одной из ведущих стратегий лечения пациентов с тяжелыми формами COVID-19 является снижение их концентрации, а также нивелирование их действия на организм пациента [5].

Среди ЛП, направленных на снижение концентрации провоспалительных цитокинов, нашли применение при COVID-19 ингибиторы ИЛ-6, ИЛ-1, ингибиторы JAK и системные глюкокортикостероиды.

Все эти ЛП в настоящее время назначаются off-label. В настоящее время проводятся дополнительные исследования по эффективности и безопасности этих лекарственных препаратов в терапии COVID-19.

**ЦЕЛЮ** данного исследования явился сравнительный анализ по данным литературных источников, представленных в PubMed, клинической эффективности и безопасности использования ингибиторов ИЛ-6, ИЛ-1, JAK и системных глюкокортикостероидов в терапии тяжелых форм COVID-19.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами для проведения сравнительного анализа послужили данные литературных источников в системе PubMed, посвященные 4-м исследованиям использования системного глюкокортикостероида дексаметазона [6], ингибитора ИЛ-6 тоцилизумаба [7], ингибитора ИЛ-1 анакинры [8] и ингибитора JAK – руксолинитиб [9] в терапии тяжелых форм COVID-19, включающих анализ данных терапии 7406 пациентов. Выбранные источники содержат сопоставимые конечные точки исследования (влияние препарата на 28-дневную выживаемость).

Анализ проводили путем статистического оценивания лекарственных препаратов на показатель выживаемости в течение 28 дней среди пациентов с тяжелым течением COVID-19. В качестве статистического инструмента были использованы методики атрибутивной статистики. Основной анализ с использованием методик атрибутивной статистики является таблица сопряженности (табл. 1).

После составления таблицы сопряженности формулируется гипотеза о том, что использование анализируемого ЛП позволяет в большей степени достичь увеличения показателя выживаемости в течение 28 дней среди пациентов с тяжелым течением COVID-19 по сравнению с контролем.

Первым этапом является определение абсолютной эффективности (АЭ), что сводится к расчету частоты наступления положительных клинических эффектов в группах пациентов, получавших и не получавших ЛП. По формуле (1) находили частоту наступления положительных клинических исходов в экспонированной группе (пациенты, получавшие ЛП) для каждого из анализируемых препаратов.

$$AЭ = \frac{a}{A} \quad (1)$$

Аналогично, по формуле (2) рассчитывали частоту наступления положительных клинических эффектов в неэкспонированной группе (пациенты, не получавшие ЛП).

$$AЭн = \frac{c}{B} \quad (2)$$

В результате были получены точечные оценки наступления положительных клинических исходов от назначения схем терапии, включающих и не включающих анализируемые ЛП (экспонируемая и неэкспонируемая группы пациентов). Эти частоты были рассчитаны на основе не всей популяции, а лишь ее репрезентативной части, приблизительно отражающей свойства популяции. Такие точечные оценки подвержены статистической ошибке. Поэтому, далее рассчитывали стандартную ошибку полученных АЭ.

Так как полученные частоты могут измениться при расчете на другой выборке, то было определено насколько существенны будут эти изменения, и какие минимальные интервалы значений покрывают реальные точные значения искомым частот. Другими словами, какой минимальный интервал содержит реальное значение искомой частоты с вероятностью 95%. Такой интервал является в статистике 95% доверительным интервалом (95% ДИ).

На следующем этапе была рассчитана атрибутивная эффективность (АтЭ), которая характеризует ту часть эффективности (долю), которая связана с исследуемым ЛП и объясняется им. АтЭ была рассчитана по формуле (3).

$$AtЭ = AЭэ - AЭн = \frac{a}{c} - \frac{c}{B} \quad (3)$$

На основе расчета относительной эффективности (ОЭ) по формуле (4) была показана сила связи между влиянием ЛП на лечение и исходом, то есть, во сколько раз увеличивается клиническая эффективность терапии при использовании анализируемых ЛП.

$$OЭ = \frac{AЭэ}{AЭн} = \frac{\frac{a}{A}}{\frac{c}{B}} \quad (4)$$

Популяционная атрибутивная эффективность (ПАЭ) – абсолютная разница показателей во всей популяции и в неэкспонированной группе. ПАЭ аналогична АтЭ, но в отличие от последней характеризует популяционную составляющую эффективности (формула 5).

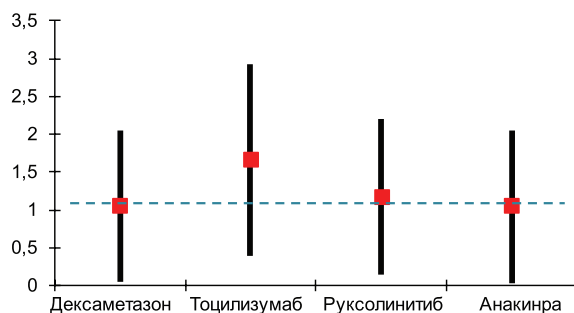
$$PAЭ = \frac{C}{Q} - \frac{c}{B} \quad (5)$$

Оценку безопасности использования лекарственных препаратов проводили путем анализа потенциальных межлекарственных взаимодействий. Информацию о потенциальных взаимодействиях лекарственных препаратов получали на специализированном сайте – Drugs.com. Knowmore. Besure (<https://www.drugs.com/interaction/list/>).

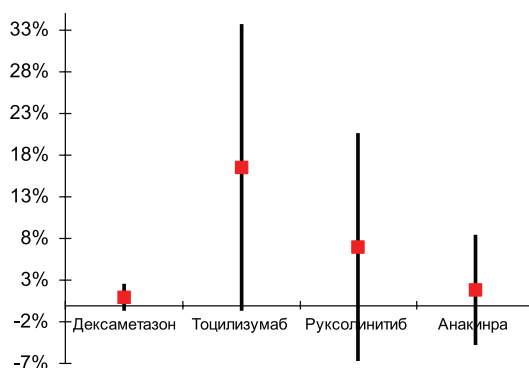
### РЕЗУЛЬТАТЫ

Статистически значимыми показателями являются АтЭ, ОЭ, ПАЭ (табл. 2).

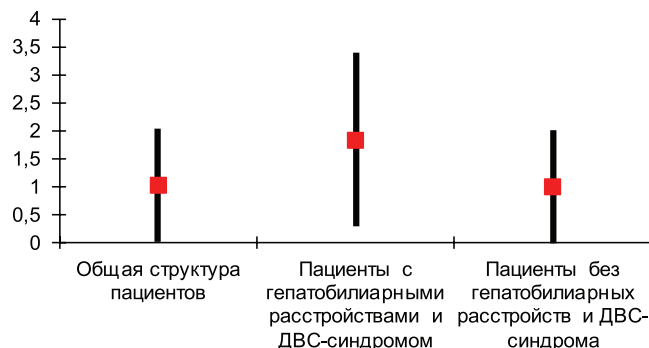
АтЭ для дексаметазона составила 3,1% (95% ДИ 0,9–5,3%); 22,5% (95% ДИ 4,6–40,4%) – для тоцилизумаба; 14,3% (95% ДИ –1,7–30,2%) – для руксолинитиба; 2,8% (95% ДИ –4,2–9,8%) – для анакинры. Данный показатель является статистически значимым для дексаметазона и тоцилизумаба.



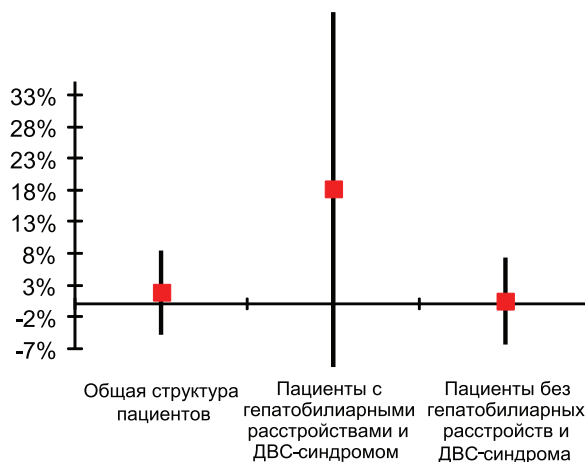
**Рисунок 1 – Коридоры колебаний значений ОЭ с 95% ДИ влияния ЛП на показатели выживаемости в течение 28 дней**



**Рисунок 2 – Коридоры колебаний значений ПАЭ с 95% ДИ влияния исследуемых ЛП на показатель выживаемости при терапии тяжелых форм COVID-19**



**Рисунок 3 – Коридоры колебаний значений ОЭ с 95% ДИ влияния анакинры на показатели выживаемости в течение 28 дней у разных групп пациентов**



**Рисунок 4 – Коридоры колебаний значений ПАЭ с 95% ДИ влияния анакинры на показатель выживаемости при терапии тяжелых форм COVID-19 у разных групп пациентов**

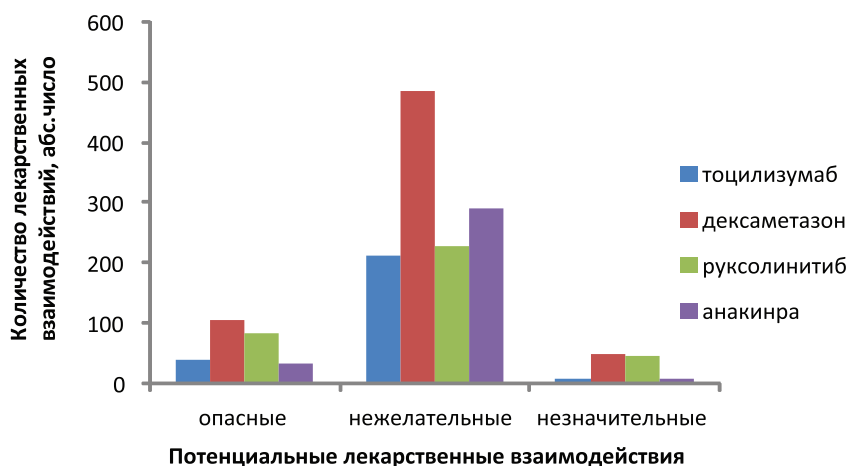


Рисунок 5 – Потенциальные лекарственные взаимодействия лекарственных препаратов, направленных на устранение «цитокинового шторма» при лечении тяжелых состояний COVID-19  
Примечание: согласно данным специализированного сайта – Drugs.com.Knowmore. Besure (URL: <https://www.drugs.com/interaction/list/>)

Таблица 1 – Таблица сопряженности

Изучаемый ЛП	Гипотетическое состояние, к которому приводит действие изучаемого ЛП		Всего
	Да	Нет	
Есть	(a) Группа в гипотетическом состоянии с воздействием изучаемого ЛП	(b) Группа вне гипотетического состояния с воздействием изучаемого ЛП	(A) Сумма a+b
	(c) Группа в гипотетическом состоянии без воздействия изучаемого ЛП	(d) Группа вне гипотетического состояния без воздействия изучаемого ЛП	(B) Сумма c+d
Всего	(C) Сумма a+c	(D) Сумма b+d	(Q) Сумма A+B или C+D

Таблица 2 – Результаты оценки клинической эффективности различных ЛП по показателю выживаемости в течение 28 дней при терапии тяжелых форм COVID-19

Статистический показатель	ЛП			
	Дексаметазон	Тоцилизумаб	Руксолитиниб	Анакинра
Атрибутивная эффективность	3,1%	22,5%	14,3%	2,8%
Относительная эффективность	1,04	1,66	1,17	1,04
Популяционная атрибутивная эффективность	1%	16,5%	7%	1,9%
NNT	32	4	7	35

Таблица 3 – Результаты оценки клинической эффективности ингибитора ИЛ-1 Анакинры по показателю выживаемости в течение 28 дней при терапии тяжелых форм COVID-19 у пациентов с гепатобилиарной дисфункцией и ДВС-синдромом

Статистический показатель	Ингибитор ИЛ-1 (анакинра)		
	Общая структура пациентов	Пациенты с гепатобилиарными расстройствами и ДВС-синдромом	Пациенты без гепатобилиарных расстройств и ДВС-синдрома
Атрибутивная эффективность	2,8%	30,1%	0,8%
Относительная эффективность	1,04	1,85	1,01
Популяционная атрибутивная эффективность	1,9%	18,2%	0,5%
NNT	35	3	125

**Таблица 4 – Межлекарственные взаимодействия лекарственных препаратов, направленных на устранение «цитокинового шторма» при лечении тяжелых состояний COVID-19**

Межлекарственные взаимодействия		Уровень (значимость) клинического взаимодействия	Потенциальный риск клинического взаимодействия
Дексаметазон	Тоцилизумаб	–	–
	Руксолинитиб	Нежелательное	Индукторы CYP450 3A4 могут снижать концентрацию руксолинитиба в плазме крови, который метаболизируется изоферментом.
	Анакинра	–	–
Тоцилизумаб	Дексаметазон	–	–
	Руксолинитиб	–	–
Тоцилизумаб	Анакинра	Опасное (жизнеугрожающее, следует избегать)	Риск усиления иммуносупрессии и повышение риска развития инфекционного процесса. Лечение ингибиторами ИЛ-6 ассоциировалось с серьезными, потенциально опасными для жизни и смертельными инфекциями, включая туберкулез, инвазивные грибковые инфекции, такие как кандидоз, аспергиллез и пневмоцистоз, а также другие оппортунистические инфекции. Случаи заболевания происходили в основном у пациентов, получавших сопутствующие иммунодепрессанты или кортикостероиды.
Руксолинитиб	Дексаметазон	Нежелательное	Индукторы CYP450 3A4 могут снижать концентрацию руксолинитиба в плазме крови, который метаболизируется изоферментом.
	Тоцилизумаб	–	–
	Анакинра	Нежелательное	Применение блокаторов интерлейкина-1 с другими иммуносупрессивными или миелосупрессивными агентами может повысить риск инфицирования. Блокада интерлейкина-1 сама по себе может вызвать нейтропению и тяжелые инфекции, а при наличии другой иммуносупрессивной терапии риск может быть повышен.
Анакинра	Дексаметазон	–	–
	Тоцилизумаб	Опасное (жизнеугрожающее, следует избегать)	Риск усиления иммуносупрессии и повышение риска развития инфекционного процесса.
	Руксолинитиб	Нежелательное	Применение блокаторов интерлейкина-1 с другими иммуносупрессивными или миелосупрессивными агентами может повысить риск инфицирования. Блокада интерлейкина-1 сама по себе может вызвать нейтропению и тяжелые инфекции, а при наличии другой иммуносупрессивной терапии риск может быть повышен.

Примечание: согласно данным специализированного сайта – Drugs.com.Knowmore. Besure (URL: <https://www.drugs.com/interaction/list/>)

**Таблица 5 – Потенциальные межлекарственные взаимодействия, которых следует избегать в терапии тяжелых состояний COVID-19 (ЛП, одновременное назначение с которым следует избегать (опасное жизнеугрожающее клинически значимое взаимодействие))**

Дексаметазон	Тоцилизумаб	Руксолинитиб	Анакинра
Фторхинолоны	Анакинра	Кларитромицин	Тоцилизумаб
Амиодарон	–	Флуконазол	–
–	–	Интраконазол	–
–	–	Кетоконазол	–
–	–	Вориконазол	–

ОЭ составила 1,04 (95% ДИ от 0,040 до 2,042) для дексаметазона; 1,66 (95% ДИ от 0,400 до 2,917) для тоцилизумаба; 1,17 (95% ДИ от 0,139 до 2,194) для руксолинитиба; 1,04 (95% ДИ от 0,038 до 2,046) для анакинры (рис. 1).

Однако нижние границы 95% ДИ попадают в область <1, что не позволяет считать данный показатель статистически значимым.

Для сравниваемых лекарственных препаратов нижняя граница 95% ДИ ПАЭ также попадает в область отрицательных значений, что не позволяет утверждать о статистической значимости полученного показателя и требует дополнительных подтверждений (рис. 2).

Сопоставляя значения 95% ДИ для ОЭ и ПАЭ, можно говорить о большем преимуществе ингибитора ИЛ-6 относительно других анализируемых ЛП.

Также были рассчитаны показатели NNT (Number Needed to Treat – среднестатистический показатель количества пациентов, которых необходимо лечить данным препаратом), чтобы предотвратить один дополнительный эпизод по сравнению с контрольной группой). NNT (дексаметазон) – 32; NNT (тоцилизумаб) – 4, NNT (руксолинитиб) – 7; NNT (анакинра) – 35. Согласно полученным данным, эффективность использования тоцилизумаба выше эффективности других сравниваемых ЛП. Наименьшей эффективностью, согласно результатам проведенных расчетов, обладает анакинра. Однако проведенное Shakoory с соавт. [8] исследование показало ее высокую эффективность по показателю выживаемости в течение 28-дневного периода среди пациентов с ДВС-синдромом и гепатобилиарной дисфункцией (табл. 3).

Полученные результаты позволяют говорить о выборе анакинры у пациентов с тяжелыми формами COVID-19, сопряженными ДВС-синдромом, а также с заболеваниями печени.

ОЭ анакинры среди пациентов с сопутствующими ДВС-синдромом и гепатобилиарными расстройствами более чем в 1,5 раза выше по сравнению с общей структурой пациентов (рис. 3).

Показатель ПАЭ выше более чем в 9 раз (рис. 4).

По данным электронного ресурса Drugs.com, для дексаметазона выявлено 640 потенциальных взаимодействия, из которых 105 – опасные клинические взаимодействия, 485 – нежелательные; для тоцилизумаба – 258 потенциальных взаимодействия, из которых 40 – опасные клинические взаимодействия, 211 – нежелательные; для руксолинитиба – 356, из которых 84 – опасные клинические взаимодействия, 226 – нежелательные; для анакинры – 329, из которых 33 – опасные клинические взаимодействия, 289 – нежелательные (рис. 5).

Также в ходе исследования были проанализированы межлекарственные взаимодействия между лекарственными препаратами, направленными на устранение «цитокинового шторма» при лечении тя-

желых состояний COVID-19, которые потенциально могут иметь место в стационаре (табл. 4).

Также были определены потенциальные межлекарственные взаимодействия, которых нужно избегать и которые могут зачастую встречаться при терапии пациентов с тяжелыми формами COVID-19 (табл. 5).

Так, например, терапия фторхинолонами могла иметь место в лечении пневмонии у пациентов с COVID-19. В этом случае, на фоне использования фторхинолов, назначение дексаметазона опасно.

Определенную опасность представляет использование глюкокортикостероида дексаметазона при инфекционном процессе, способствуя развитию вторичной инфекции, суперинфекции. Однако данные, представленные в систематическом обзоре, посвященном использованию кортикостероида в лечении сепсиса, показывают отсутствие статистически значимого различия в частоте развития суперинфекции при использовании длительных низко-дозированных курсов глюкокортикостероидов (16,75% относительно 16,11%) [10].

#### ОБСУЖДЕНИЕ

2 сентября 2020 г. ВОЗ опубликовала руководство по применению кортикостероидов у пациентов с COVID-19. ВОЗ рекомендует системные кортикостероиды для лечения пациентов с тяжелой и критической (крайне тяжелой) формой COVID-19. При этом не рекомендуется использовать кортикостероиды при лечении пациентов с нетяжелыми формами COVID-19, так как это не приносит пользы и может усугубить состояние пациента [11].

Терапия кортикостероидами должна проводиться с особой осторожностью у пациентов с сахарным диабетом. Учитывая тот факт, что среди пациентов с тяжелой степенью течения COVID-19, определенную часть занимают пациенты с сахарным диабетом, то при планировании закупок, а также бюджета, необходимо учитывать наличие тоцилизумаба для стабилизации состояния пациентов с развившимся «цитокиновым штормом», у которых использование дексаметазона опасно.

При использовании тоцилизумаба риск развития суперинфекции развивался в два раза чаще по сравнению с контролем при использовании у пациентов с COVID-19, находящихся на ИВЛ (54% относительно 26%) [7]. При этом статистически значимого изменения смертности в течение 28 дней в группе пациентов с суперинфекцией и без нее не было установлено.

Особой угрозой COVID-19 является переход пациентов в тяжелое и критическое состояния. У тяжелых пациентов, госпитализированных с диагнозом COVID-19, отмечается повышенный уровень цитокинов. Это увеличение может быть связано с синдромом высвобождения цитокинов («цитокиновый шторм»), который запускается рядом факторов (сепсис, онкологические заболевания, трансплан-

тация органов), и в частности, вирусной инфекцией [12]. В основе патогенеза находятся нарушение механизмов клеточной цитотоксичности, избыточная активация цитотоксических лимфоцитов и макрофагов с массивным высвобождением провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин 1 (ИЛ-1), интерлейкин 2 (ИЛ-2), интерлейкин 6 (ИЛ-6), интерлейкин 8 (ИЛ-8), интерлейкин 10 (ИЛ-10), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, моноцитарный хемоаттрактивный протеин 1), и маркеров воспаления (С-реактивный белок, сывороточный ферритин), инфильтрация внутренних органов и тканей активированными Т-лимфоцитами и макрофагами, что приводит к воспалительной реакции высокой интенсивности [13, 14].

Имеются данные об успешном использовании антагониста рецептора ИЛ-1 при развитии «цитокинового шторма» [15]. Анализ данных фазы III рандомизированного исследования использования антагониста рецептора ИЛ-1 (анакинры) свидетельствует о значительном улучшении выживаемости и отсутствии серьезных побочных реакций пациентов при развитии сепсиса [8]. Использование антагониста рецептора ИЛ-1 при тяжелых формах COVID-19 может быть перспективным направлением в терапии и требует дополнительных исследований.

Особое место в развитии «цитокинового шторма» у пациентов с COVID-19 принадлежит ИЛ-6, поэтому воздействие на ИЛ-6 и/или механизмы, связанные с его продукцией, являются точкой приложения в лечении тяжелых пациентов. Для лечения «цитокинового шторма» при COVID-19 применяются

блокаторы интерлейкина 6 (ИЛ-6) [16]. Так, тоцилизумаб, представляющий собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое оказывает антагонистическое действие на рецептор ИЛ-6 и использующийся согласно рекомендациям в лечении ревматоидного артрита, может играть ключевую роль в лечении тяжело больных пациентов с COVID-19 [17]. При использовании тоцилизумаба показано улучшение основных показателей в течении COVID-19 и снижение смертности в тяжелых и критических состояниях [18].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного анализа установлено, что наибольшие показатели эффективности имеет ингибитор ИЛ-6 тоцилизумаб, далее следует системный глюкокортикостероид дексаметазон. Показатель АТЭ и знесения 95% ДИ для обоих ЛП оказался статистически значимым. Показатели ОЭ и ПАЭ также выше для тоцилизумаба, однако 95% ДИ этих показателей попадают в область статистически незначимых значений, что требует дополнительных подтверждений их эффективности. Выбор ЛП должен осуществляться исходя из состояния пациента, сопутствующих заболеваний и используемых в терапии ЛП с целью минимизации риска нежелательных межлекарственных взаимодействий. Для ингибитора ИЛ-1 анакинры на фоне самой низкой эффективности среди сравниваемых ЛП установлена высокая эффективность для пациентов с сопутствующими гепатобилиарными расстройствами и ДВС-синдромом, что следует учитывать при лечении таких больных.

### ФИНАНСИРОВАНИЕ

Данная работа не имела финансирования от сторонних организаций.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ВКЛАД АВТОРОВ

Жукова О.В. – сбор, обработка материала, статистическая обработка, написание текста;  
Каграманян И.Н. – написание текста, редактирование;  
Хохлов А.Л. – концепция и дизайн исследования.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Huang X., Wei F., Hu L., Wen L., Chen K. Epidemiology and Clinical Characteristics of COVID-19 // Arch Iran Med. – 2020. – Vol. 23. – No.4. – P. 268–271. DOI: 10.34172/aim.2020.09.
- Zhai P., Ding Y., Wu X., Long J., Zhong Y., Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19 // Int J Antimicrob Agents. – 2020. – Vol. 55. – No.5. – P. 105955. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105955.
- Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention // JAMA. 2020. – Vol. 323. – No.13. – P. 1239–1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
- Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H., Wu Y., Zhang L., Yu Z., Fang M., Yu T., Wang Y., Pan S., Zou X., Yuan S., Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // Lancet Respir Med. – 2020. – Vol. 8. – No.5. – P. 475–481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm' in COVID-19 // J Infect. – 2020. – Vol. 80. – No.6. – P. 607–613. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037
- RECOVERY Collaborative Group, Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L., Linsell L., Staplin N., Brightling C., Ustianowski A., Elmahi E., Prudon B., Green C., Felton T., Chadwick D., Rege K., Fegan C., Chappell L.C., Faust S.N., Jaki T., Jeffery K., Montgomery A., Rowan K., Juszczak E., Baillie



- J.K., Haynes R., Landray M.J. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 384, No.8. – P. 693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
7. Somers E.C., Eschenauer G.A., Troost J.P., Golob J.L., Gandhi T.N., Wang L., Zhou N., Petty L.A., Baang J.H., Dillman N.O., Frame D., Gregg K.S., Kaul D.R., Nagel J., Patel T.S., Zhou S., Luring A.S., Hanauer D.A., Martin E., Sharma P., Fung C.M., Pogue J.M. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19 // *Clin Infect Dis.* – 2020:ciaa954. DOI: 10.1093/cid/ciaa954.
  8. Shakoory B., Carcillo J.A., Chatham W.W., Amdur R.L., Zhao H., Dinarello C.A., Cron R.Q., Opal S.M. 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. – Vol. 44. – No.2. – P. 275–81. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001402.
  9. Cao Y., Wei J., Zou L., Jiang T., Wang G., Chen L., Huang L., Meng F., Huang L., Wang N., Zhou X., Luo H., Mao Z., Chen X., Xie J., Liu J., Cheng H., Zhao J., Huang G., Wang W., Zhou J. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* – 2020. – Vol. 146. – No.1. – P. 137–146.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.019.
  10. Annane D., Bellissant E., Bollaert P.E., Briegel J., Keh D., Kupfer Y. Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – No.12. – P. CD002243. DOI: 10.1002/14651858.CD002243.pub3
  11. WHO Living Guidance: Corticosteroids for COVID-19; URL:2020https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1
  12. Zhang C., Wu Z., Li J.W., Zhao H., Wang G.Q. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality // *Int J Antimicrob Agents.* – 2020. – Vol. 55. – No.5. – P. 105954. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.
  13. Sarzi-Puttini P., Giorgi V., Sirotti S., Marotto D., Ardizzone S., Rizzardini G., Antinori S., Galli M. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? // *Clin Exp Rheumatol.* – 2020. – Vol. 38. – No.2. – P. 337–342.
  14. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J.; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – No.10229. – P. 1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
  15. Jiang Y., Li J., Teng Y., Sun H., Tian G., He L., Li P., Chen Y., Guo Y., Li J., Zhao G., Zhou Y., Sun S. Complement Receptor C5aR1 Inhibition Reduces Pyroptosis in hDPP4-Transgenic Mice Infected with MERS-CoV // *Viruses.* – 2019. – Vol. 11. – No.1. – P. 39. DOI: 10.3390/v11010039.
  16. Yuan J., Zou R., Zeng L., Kou S., Lan J., Li X., Liang Y., Ding X., Tan G., Tang S., Liu L., Liu Y., Pan Y., Wang Z. The correlation between viral clearance and biochemical outcomes of 94 COVID-19 infected discharged patients // *Inflamm Res.* – 2020. – Vol. 69. – No.6. – P. 599–606. DOI: 10.1007/s00011-020-01342-0.
  17. Lu C.C., Chen M.Y., Lee W.S., Chang Y.L. Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far // *J Chin Med Assoc.* – 2020. – Vol. 83. – No.6. – P. 534–536. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000318
  18. Cellina M., Orsi M., Bombaci F., Sala M., Marino P., Oliva G. Favorable changes of CT findings in a patient with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab // *Diagn Interv Imaging.* – 2020. – Vol. 101. – No.5. – P. 323–324. DOI: 10.1016/j.diii.2020.03.01

## АВТОРЫ

**Жукова Ольга Вячеславовна** – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-6454-1346. E-mail: ov-zhukova@mail.ru

**Каграманян Игорь Николаевич** – доктор медицинских наук, доцент, профессор Института лидерства и управления здравоохранением ФГАОУ ВО Первый

МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-2139-6847. E-mail: orgzdrav21@yandex.ru

**Хохлов Александр Леонидович** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и этики применения лекарств ЮНЕСКО ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-0032-0341. E-mail: al460935@yandex.ru