

3.2. Режимы фармакотерапии при новой коронавирусной инфекции

А.А. Зайцев, С.Н. Авдеев

3.2. Drug therapy regimens for coronavirus disease 2019

Andrey A. Zaitsev, Sergey N. Avdeev

В основе *COronaVirus Disease-2019* (COVID-19) лежит вирусная инфекция с поражением альвеолоцитов II типа, эндотелиальных клеток, клеток иммунной системы. В результате в разные временные промежутки от дебюта инфекции разворачивается вирусное, цитокиновое, микрососудистое повреждение, протекающее с нарушением газообменной функции легких [1–3]. Его клинико-морфологическая характеристика существенно отличается от пневмонических изменений в традиционном понимании этого патологического процесса. В связи с этим целесообразно выделять формы заболевания без поражения и с поражением основного органа-мишени – легких, используя при этом не термин «пневмония», а понятия «повреждение» или «вирусное поражение» [2–4]. Это дает возможность дистанцировать изменения легких у пациентов с COVID-19 от тех, которые имеются при «классической» пневмонии. Такие состояния, как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови, тромбозы и тромбоэмболии, стоит рассматривать как осложнения заболевания. В этом случае нозокомиальная бактериальная пневмония находит свое законное место среди осложнений заболевания, и именно это состояние является единственным показанием к назначению антимикробной терапии. Вследствие присоединения бактериальной инфекции, развивается сепсис и септический шок. В итоге сформулированный диагноз в полной мере отражает клиническое представление о больном, становится основой для обоснованного рационального выбора диагностических и лечебных решений.

Выделяют следующие **клинические варианты COVID-19**:

- инаппарантную (субклиническую) форму;
- острую респираторную вирусную инфекцию легкого течения;
- вирусное поражение легких;
- вирусное поражение других органов и систем.

Осложнениями заболевания являются: острая дыхательная недостаточность (ОДН), ОРДС, нозокомиальная пневмония, тромбозы и тромбоэмболии артерий и/или вен, ДВС-синдром и др.

Наиболее полное представление о заболевании дает, например, следующая **формулировка диагноза**: «Основное заболевание: новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), тяжелое течение. Двустороннее вирусное поражение легких (КТ-3, 60%). U07.1. Осложнения: ОРДС, ОДН, нозокомиальная пневмония, вызванная *Klebsiella pneumoniae*, тяжелое течение». Благодаря такому описанию специалист получает достаточно информации для обоснования и начала стартового лечения. Оно складывается из нескольких направлений: противовирусного лечения, если сроки заболевания не превышают 5 суток, а также противовоспалительной, антикоагулянтной и симптоматической терапии.

Подтверждением случая COVID-19 служит положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2* (SARS-CoV-2) с применением методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) или антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографического анализа вне зависимости от клинических проявлений.

Фармакотерапия COVID-19

Противовирусные препараты

Препаратами прямого противовирусного действия, рекомендуемыми при COVID-19, являются: молнупиравир, нирматрелвир + ритонавир и ремдесивир [1]. Молнупиравир в рамках исследований продемонстрировал достоверное снижение риска госпитализации или смерти по сравнению с группой плацебо [5], а также благоприятный профиль безопасности. В основе механизма действия нирматрелвира лежит блокирование активности протеазы SARS-CoV-2-3CL и предотвращение репликации вируса. Ритонавир выступает в качестве фармакокинетического бустера, помогает замедлить метаболизм или распад нирматрелвира с целью сохранения его активности в течение более длительного времени и в более высоких концентрациях. Результаты исследований демонстрируют, что применение комбинации нирматрелвира с ритонавиром снижает риск госпитализации и смерти на 89% (в течение 3 дней от появления симптомов) и на 88% (в течение 5 дней

от появления симптомов), по сравнению с плацебо [6]. При его применении, в сопоставлении с плацебо, не были зарегистрированы случаи смерти у негоспитализированных пациентов группы высокого риска с COVID-19. Лечение противовирусными препаратами – молнупиравиром, нирматрелвиром + ритонавиром – должно быть начато как можно раньше после постановки диагноза COVID-19 и/или в течение 5 дней после появления первых симптомов заболевания.

Ремдесивир доступен в форме для внутривенного введения, в связи с чем может использоваться в стационарных условиях. Курс лечения – 5 дней по 200 мг внутривенно в первый день, затем по 100 мг внутривенно в каждый последующий день перед выпиской в течение максимум 4 дополнительных дней [7]. В клинических исследованиях ремдесивир характеризовался снижением частоты привлечения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [8] и снижением смертности у пациентов, которым не проводилась ИВЛ [7].

Пациентам с инфекцией COVID-19, имеющим факторы риска тяжелого течения (пожилой возраст, сахарный диабет, ожирение, заболевания сердечно-сосудистой системы – артериальная гипертензия, застойная сердечная недостаточность и др.) рекомендуется как можно раньше, в течение 5 дней после появления первых симптомов, назначить противовирусную терапию молнупиравиром или нирматрелвиром + ритонавиром.

Госпитализированным пациентам с инфекцией COVID-19, не нуждающимся в ИВЛ, как можно раньше, в течение 7 дней после появления первых симптомов заболевания, рекомендуется назначение ремдесивира.

Патогенетическая противовоспалительная терапия

Глюкокортикостероиды

Госпитализированным больным COVID-19 с поражением легких и явлениями ОДН (сатурация крови кислородом < 90%) рекомендовано назначение системных глюкокортикостероидов (ГКС): дексаметазона, метилпреднизолона.

ГКС являются препаратами 1-го выбора при «цитокиновом шторме»: они угнетают все фазы воспаления и синтез широкого спектра провоспалительных медиаторов, увеличение концентрации которых в рамках данной реакции ассоциируется с неблагоприятным прогнозом заболевания и риском развития ОРДС [9–13].

Не рекомендуется использовать ГКС для перорального и внутривенного введения при лечении легких форм COVID-19, в т. ч. в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях. Профилактическое применение ГКС, равно как и раннее назначение (в первые 5 суток заболевания при отсутствии показаний) также не рекомендовано.

Для терапии среднетяжелой и тяжелой форм COVID-19 с поражением легких и ДН могут применяться различные схемы введения ГКС: дексаметазон в дозировке 6–20 мг в сутки внутривенно в зависимости от тяжести состояния пациента за 1–2 введения; метилпреднизолон в дозировке 125 мг за 1 введение внутривенно каждые 12 ч или 250–500 мг за 1 введение внутривенно одномоментно.

Максимальная доза ГКС применяется в течение 3–4 суток, а затем снижается при стабилизации состояния (купирование лихорадки, стабильное снижение уровня С-реактивного белка (СРБ), активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы сыворотки крови) на 20–25% в первые 2 суток, далее – на 50% каждые 1–2 суток до полной отмены. Терапия ГКС > 10 суток не рекомендована.

Пациенты, получающие ГКС, должны находиться под наблюдением на предмет возникновения побочных эффектов. К ним относятся: гипергликемия, артериальная гипертензия, эрозивно-язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

ГКС необходимо применять с осторожностью:

- при сахарном диабете;
- гипертонической болезни;
- язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки;
- ожирении;
- признаках активной бактериальной инфекции;
- тромботических нарушениях.

Ингибиторы рецепторов интерлейкина-6

Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, характеризуется системной гиперовоспалительной реакцией с выраженным повышением содержания в крови провоспалительных цитокинов, получившей название «цитокиновый шторм». По современным представлениям, этот процесс является ведущей причиной развития тяжелых поражений легких с прогрессирующей ДН.

Важная роль в развитии патологического воспаления при коронавирусной инфекции принадлежит интерлейкину (IL)-6. Это плейотропный цитокин, который является одним из лабораторных маркеров активности воспалительной реакции при COVID-19. С учетом этого ряд авторов указывают препараты, воздействующие на систему IL-6, как ключевые в терапии тяжелых и среднетяжелых форм коронавирусной инфекции.

В настоящее время известны результаты многочисленных сравнительных исследований, в которых применение тоцилизумаба – ингибитора рецепторов IL-6 – сопровождалось снижением потребности в ИВЛ и лучшей выживаемостью больных с тяжелым течением COVID-19 [14–17]. В исследовании STOP-COVID у с участием 3 924 пациентов с COVID-19, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), изучалась эффективность тоци-

лизумаба, который 433 больных получали в течение первых 2 дней после госпитализации [17]. Общая летальность во всех группах составила 39,3%, а в группах тоцилизумаба и сравнения показатели смертности равнялись 28,9 и 40,6%. Лечение ингибитором ИЛ-6 ассоциировалось с достоверным снижением риска смерти по сравнению с контролем. В плацебо-контролируемом исследовании ЕМРАСТА, включавшем 379 больных с тяжелым течением COVID-19, отмечено снижение риска перевода пациентов на ИВЛ или смерти на 44%, по сравнению с группой плацебо. В то же время летальность через 28 дней существенно не различалась между группами (10,4 и 8,6% соответственно) [18]. Таким образом, исследование показало, что тоцилизумаб позволяет избежать перевода на ИВЛ у определенной части больных с COVID-19, но не снижает летальность.

Таким образом, с опорой в первую очередь на результаты сравнительных исследований и реальную клиническую практику можно рекомендовать использование ингибитора рецепторов к ИЛ-6 тоцилизумаба при ведении пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 с целью купирования явлений «цитокинового шторма».

Другим представителем данной группы является левилимаб — рекомбинантное оригинальное моноклональное антитело к α -субъединице рецептора ИЛ-6. Препарат блокирует как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6, что позволяет купировать развитие провоспалительного каскада, препятствуя активации антигенпрезентирующих клеток, В- и Т-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов, эндотелиальных клеток и фибробластов, избыточной продукции других провоспалительных цитокинов и острофазовых белков.

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании CORONA была доказана эффективность и безопасность левилимаба у тяжелобольных пациентов с COVID-19, которым не требовалась ИВЛ. Было зафиксировано достижение клинического улучшения на 14-й день наблюдения у 63,1% пациентов с диагнозом коронавирусного поражения легких тяжелого течения, получавших левилимаб однократно подкожно в дозе 324 мг в комбинации со стандартной терапией ($n = 103$), по сравнению с 42,7% пациентов в группе стандартной терапии и плацебо ($n = 103$). Кроме того, у пациентов из группы левилимаба начиная с 13-го дня отмечалась повышенная частота выписки из стационара, составившая 53,9 по сравнению с 39,1% в группе плацебо. При этом частота нежелательных явлений статистически значимо не различалась между группами [19].

Таким образом, использование моноклональных антител ингибиторов рецептора ИЛ-6 рассматривается как потенциальный метод лечения и предупреждения осложнений новой коронавирусной инфекции COVID-19. При консолидированном анализе применения левилимаба в реальной практике целого ряда учреждений разных регионов РФ у 438 пациентов

со среднетяжелым и тяжелым COVID-19, которым введение препарата осуществлялось в дозе 324 мг подкожно или внутривенно, процент выписанных пациентов варьировал от 93,8 до 100%. Выявлено, что внутривенное введение имеет более быстрый и выраженный клинический эффект. По мере применения препарата наблюдалось снижение потребности в оксигенотерапии и переводе в ОРИТ, а также сокращение длительности госпитализации при раннем введении вне зависимости от степени поражения легких. Продемонстрирован благоприятный профиль безопасности левилимаба, вводимого внутривенно и подкожно. Для пациентов, у которых имеются ограничения по применению ГКС, важны выводы, что монотерапия левилимабом по эффективности сопоставима с комбинацией левилимаб + ГКС, но имеет лучшую переносимость и безопасность. Отмечено, что при раннем применении левилимаба у пациентов с КТ 1–3, получивших терапию в первые 2 суток госпитализации, наблюдалось снижение риска неблагоприятного исхода (перевод в ОРИТ, летальный исход, поздняя выписка из стационара) на > 80% [20].

Таким образом, в актуальные схемы патогенетической терапии коронавирусной инфекции у пациентов, госпитализированных со среднетяжелым течением COVID-19 и имеющих факторы риска тяжелого течения, при наличии патологических изменений в легких, по результатам КТ, возможно включение блокатора рецептора ИЛ-6 [20–21].

Госпитализированным пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, с признаками ДН, требующей оксигенотерапии и/или иных методов респираторной поддержки, в дополнение к противовоспалительной терапии (ГКС), рекомендуется введение ингибитора рецепторов к ИЛ-6 — левилимаба или тоцилизумаба.

Госпитализированным пациентам с COVID-19, с лихорадкой > 38 °С, сохраняющейся > 5 суток, при наличии у пациента факторов риска прогрессирующего течения COVID-19, при уровне СРБ > 30 мг/л и/или уровне ИЛ-6 > 30 пк/мл может быть рассмотрено введение ингибитора рецепторов к ИЛ-6 — левилимаба.

Ингибиторы янус-киназ

Ингибиторы янус-киназ (ЯК-ингибиторы) были испытаны для лечения COVID-19 с обоснованием того, что такие препараты могут ингибировать чрезмерную активацию иммунной системы [22]. Интересно, что из ЯК-ингибиторов только барицитиниб и тофацитиниб продемонстрировали эффективность при лечении COVID-19. Ингибиторы янус-киназ могут использоваться в терапии новой коронавирусной инфекции при легком течении с наличием факторов риска и среднетяжелом течении, а также доказана их эффективность при тяжелом течении COVID-19, в т. ч. у пациентов, которым необходимо проведение ИВЛ и ЭКМО. Срок применения ЯК-ингибиторов — 10–14 дней.

В исследовании АСТТ-2 было показано, что терапия барицитинибом и ремдесивиром позволяет повысить скорость выздоровления на 1 день (7 дней по сравнению с 8 днями), в отличие от монотерапии ремдесивиром [23]. Также исследование показало небольшое улучшение результатов в целом на 15-й день, хотя этот результат не был статистически значимым. Последующее исследование COV-BARRIER также установило пользу барицитиниба при использовании в сочетании со стандартной терапией, особенно ГКС. Исследование COV-BARRIER показало, что, хотя барицитиниб не влиял на общее прогрессирование заболевания, определяемое как увеличение потребности в кислородотерапии и ИВЛ, при его применении снизилась смертность от всех причин на 28-й день [24]. Основным ограничением применения барицитиниба является нарушение функции почек, и его явно не рекомендуется использовать у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 15. Рекомендуемая дозировка основана на почечном клиренсе (4 мг в день для пациентов с СКФ > 60; 2 мг в день – с СКФ 30–60; 1 мг в день – с СКФ 15–30), а лечение продолжается до 14 дней или до выписки из стационара. Наиболее вероятно, что барицитиниб принесет пользу пациентам с потребностью в кислородотерапии, неинвазивной ИВЛ или высокопоточной назальной оксигенацией [24].

По данным рандомизированного клинического исследования, включавшего 289 госпитализированных пациентов с пневмонией, ассоциированной с COVID-19, тофацитиниб приводил к более низкому риску смерти или дыхательной недостаточности в течение 28 дней, чем плацебо [25].

Госпитализированным пациентам с инфекцией COVID-19 в дополнение к этиотропной и противовоспалительной терапии (ГКС) рекомендуется назначение терапии барицитинибом в течение 10–4 дней.

Симптоматическое лечение

Жаропонижающие препараты

Пациентам с гипертермией > 38 °С, мышечными и суставными болями рекомендовано назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), обладающих жаропонижающим, болеутоляющим и противовоспалительным действием. Такие лекарственные средства могут применяться только с симптоматической целью для достижения жаропонижающего и анальгетического эффектов. Назначение их длительным курсом нецелесообразно. Кроме того, с практической точки зрения назначение НПВП может дезориентировать врача в оценке эффективности проводимой терапии.

Рекомендованы к применению следующие препараты: парацетамол 325–500 мг 3–4 раза в сутки (максимальная суточная доза – 1 500 мг), ибупрофен 400 мг 3 раза в сутки (максимальная суточная

доза – 1 200 мг), комбинированные лекарственные формы, содержащие парацетамол + ибупрофен [26]. Данные лекарственные средства лишены ряда побочных эффектов, свойственных остальным НПВП (эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, бронхоспазм, нарушение картины периферической крови и пр.).

В силу возможных нежелательных явлений не рекомендуется назначение селективных НПВП.

Противокашлевые препараты

У больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 и жалобами на непродуктивный (сухой) мучительный кашель, значительно нарушающий качество жизни (болевого синдром, нарушение сна), с симптоматической целью рекомендовано назначение противокашлевых средств: бутамирата, леводропропизина, ренгалина.

Кашель у пациентов с COVID-19 встречается в > 60% случаев [1, 27]. Как правило, он непродуктивный (сухой) как при легком течении, так и при поражении легких и ДН. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 кашель приводил к серьезным, а порой и фатальным последствиям. Нередкими были случаи развития пневмоторакса, эпизодов десатурации на фоне кашля. В настоящее время известно, что развитие кашля при инфекции SARS-CoV-2 обусловлено поражением эпителиоцитов легких, которое, как правило, не приводит к развитию выраженного экссудативного воспаления [27–29]. Под повреждающим воздействием вируса эпителиальные клетки дыхательных путей синтезируют и высвобождают множество факторов роста, цитокинов, медиаторов воспаления, включая брадикинин и гистамин. Они, в свою очередь, могут действовать на рецепторы и ионные каналы, расположенные на окончаниях чувствительных нервов в дыхательных путях, вызывая формирование потенциала действия и повышая возбудимость этих нервов к последующему действию раздражителя [27–29]. Поскольку большое количество сенсорных окончаний блуждающего нерва начинаются в эпителии и субэпителиальной слизистой оболочке дыхательных путей, их раздражение приводит к появлению сухого кашля [29–30].

Это крайне важный вопрос, поскольку существует множество о назначении мукоактивных средств в клинической практике, тогда как целесообразность применения таких средств, учитывая механизм их действия, представляется сомнительной при COVID-19 ввиду практически полного отсутствия продукции бронхиального секрета, что подтверждается морфологическими изменениями в бронхолегочной системе при данной инфекции. Лишь при тяжелом течении COVID-19, с развитием геморрагических инфарктов легких и тромбозов легочных сосудов при минимальных десквамативных поражениях трахеи и бронхов иногда может выделяться серозно-гнойный экссудат, что в подавляющем числе случаев обусловлено присоединением внутрибольничной

инфекции у пациентов, находящихся на инвазивной ИВЛ [27, 31].

В связи с этим для лечения сухого кашля при COVID-19 следует использоваться противокашлевые препараты – бутамират, леводропропизин, комбинацию антител к брадикинину, морфину и гистамину [1, 27, 31–33], а в значительно более редких случаях при наличии мокроты (присоединение бактериальной инфекции) требуются мукоактивные средства.

Антибактериальная терапия

COVID-19, как и любая другая вирусная инфекция, не является показанием для применения антибиотиков [34]. Патогенез поражения легких при этом заболевании связан с иммунными механизмами – синдромом активации макрофагов с развитием «цитокинового шторма», на который антибактериальные препараты не оказывают воздействия.

Бактериальные инфекции не часто осложняют течение COVID-19. Известно, что вторичная инфекция у таких пациентов развивается в среднем в 17,6% случаев [35]. Как правило, это тяжелые пациенты, которым проводится ИВЛ. Среднее время до появления вторичных инфекций составляет ~ 17 дней. В мета-анализе 24 исследований, включавших 3 338 пациентов, частота бактериальной коинфекции на момент обращения за медицинской помощью составила 3,5%; вторичные бактериальные инфекции осложняли течение COVID-19 у 14,3% пациентов; в целом пропорция пациентов с бактериальными инфекциями составила 6,9%; бактериальные инфекции чаще регистрировались у пациентов с тяжелым течением заболевания [36].

Назначение антибактериальных препаратов пациентам с COVID-19 оправдано только при убедительных признаках бактериальной инфекции: появлении гнойной мокроты, уровне прокальцитонина крови > 0,5 нг/мл, содержании лейкоцитов крови > 10³/мкл с концентрацией количества палочкоядерных нейтрофилов > 10% (необходимо учитывать, что лейкоцитоз может быть обусловлен терапией ГКС, а не бактериальной инфекцией).

Таким образом, наиболее оправданным, если не единственным показанием к назначению антибиотиков у больных с COVID-19 является нозокомиальная инфекция. В этом случае необходимо следовать общим правилам: учитывать тяжесть состояния пациента, преморбидный фон, факторы риска инфекции, вызванной резистентными бактериями, а также результаты этиологической диагностики и микробиологического исследования. В терапии могут использоваться следующие антибактериальные препараты: имипенем + циластатин, меропенем, биापенем, дорипенем, пиперациллин + тазобактам, полимиксин В или полимиксин Е (только в комбинации), ванкомицин, линезолид, тигециклин, фосфомицин (только в комбинации), цефтазидим + авибактам, цефепим + сульбактам, азтреонам (в комбинации с цефтазидимом + авибактамом) и др.

Литература

1. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Баранов А.А. и др. Временные методические рекомендации. М., 2022.
2. Зайцев А.А., Чернов С.А., Крюков Е.В. и др. Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации). Лечащий врач. 2020; 6: 76–80.
3. Зайцев А.А. Письмо в редакцию. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020; 22(2): 84–86. doi: 10.36488/смас.2020.2.84–86.
4. Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В. и др. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре. Методические рекомендации. Consilium Medicum. 2020; 22(11): 91–97.
5. Jayk Bernal A., Gomes da Silva M., Musungaie D. et al. Molnupiravir for oral treatment of COVID-19 in nonhospitalized patients. N Engl J Med 2021; 386.
6. Hammond J., Leister-Tebbe H., Gardner A. et al. EPIC-HR investigators. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with covid-19. N Engl J Med 2022; 386: 1397–408. doi: 10.1056/NEJMoa2118542.
7. WHO Solidarity Trial Consortium. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. Lancet 2022, 399: 1941–1953.
8. Ali K., Azher T., Baqi M. et al. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. Can Med Assoc J 2022; 194: E242–E251.
9. Johnson R., Vinetz J. Dexamethasone in the management of COVID-19. BMJ. 2020; 370: m2648. doi: 10.1136/bmj.m2648.
10. Munch M., Myatra S., et al. Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive Without Life Support in Adults With COVID-19 and Severe Hypoxemia: The COVID STEROID 2 Randomized Trial. JAMA. 2021; 326 (18): 1807–1817. doi: 10.1001/jama.2021.18295.
11. Papamanoli A., Yoo J., Grewal P., et al. High-dose methylprednisolone in nonintubated patients with severe COVID-19 pneumonia. Eur J Clin Invest. 2021; 51(2):e13458. doi: 10.1111/eci.13458.
12. Зайцев А.А., Голухова Е.З., Мамалыга М.Л. и др. Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19. КМАХ. 2020; 22(2): 88–91. doi: 10.36488/смас.2020.2.88–91.
13. Webb S., Higgins A., McArthur C. Glucocorticoid dose in COVID-19: lessons for clinical trials during a pandemic. JAMA. 2021; 326(18): 1801–1802. doi: 10.1001/jama.2021.16438.
14. Guaraldi G., Meschiari M., Cozzi-Lepri A. et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. Lancet Rheumatol 2020; 2: e474–478.
15. Menzella F., Fontana M., Salvarani C. et al. Efficacy of tocilizumab in patients with COVID-19 ARDS undergoing noninvasive ventilation. Crit Care 2020; 24: 589.

16. Potere N., Di Nisio M., Cibelli D. et al. Interleukin-6 receptor blockade with subcutaneous tocilizumab in severe COVID-19 pneumonia and hyperinflammation: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 2020; 09 July. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218243.
17. Gupta S., Wang W., Hayek S.S. et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6252.
18. Hoffman-La Roche Ltd. Roche's phase III EM-PACTA study showed Actemra/RoActemra reduced the likelihood of needing mechanical ventilation in hospitalised patients with COVID-19 associated pneumonia. Published September 18, 2020. Accessed September 19, 2020. URL: <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-09-18.htm>.
19. Lomakin N.V., Bakirov B.A., Protsenko D.N. et al. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study. *Inflamm Res.* 2021; 70(10–12): 1233–1246. doi: 10.1007/s00011-021-01507-5.
20. Gorodin V.N., Moisoa D.L., Zotov S.V. et al. Особенности упреждающей противовоспалительной терапии левилимабом при COVID-19. *Infectious diseases.* 2021; 19(3): 14–23. doi: 10.20953/1729-9225-2021-3-14-23.
21. Tavluva E.V., Ivanov I.G., Lytkina K.A. et al. Применение левилимаба у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в реальной клинической практике. *Clinical pharmacology and therapy.* 2021, 30(3): 7–13. doi: 10.32756/0869-5490-2021-3-31-37.
22. Stebbing J., Phelan A., Griffin I. et al. COVID-19: Combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20: 400–402.
23. 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; 384: 795–807.
24. Marconi V.C., Ramanan A.V., de Bono S. et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021; 9: 1407–1418.
25. Guimarães P.O., Quirk D., Furtado R.H. et al.; STOP-COVID Trial Investigators. Tofacitinib in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *N Engl J Med.* 2021; 385(5): 406–415. doi: 10.1056/NEJMoa2101643.
26. Зайцев А.А. Лечение острых респираторных вирусных инфекций. *Лечащий врач.* 2008; 8: 10–13.
27. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Зайцев А.А. Кашель при новой коронавирусной инфекции (COVID-19): рациональные подходы к фармакотерапии (обзор). *Пульмонология.* 2022; 32(2): 232–238.
28. Zaccone E.J., Lieu T., Muroi Y. et al. Parainfluenza 3-induced cough hypersensitivity in the guinea pig airways. *PLoS One.* 2016; 11(5): e0155526. doi: 10.1371/journal.pone.0155526.
29. Deng Z., Zhou W., Sun J. et al. IFN- γ enhances the cough reflex sensitivity via calcium influx in vagal sensory neurons. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198(7): 868–879. doi: 10.1164/rccm.201709-1813OC.
30. Patil M.J., Ru F., Sun H. et al. Acute activation of bronchopulmonary vagal nociceptors by type I interferons. *J Physiol.* 2020; 598(23): 5541–5554. doi: 10.1113/JP280276.
31. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Мирошниченко Н.А., Крюков Е.В. Кашель: Методические рекомендации для врачей. М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2021.
32. Зайцев А.А. Кашель: проблемы и решения. *Практическая пульмонология.* 2020; 2: 78–86.
33. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Фейгельман С.Н. Исследование эффективности левопронта в лечении непродуктивного кашля. *Практическая пульмонология.* 2021; 2: 65–74.
34. Малеев В.В., Зайцев А.А., Яковлев С.В. и др. О применении антибактериальной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Терпевтический архив* 2020; 11: 4.
35. Chedid M., Waked R., Haddad E. et al. Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy. *Journal of Infection and Public Health.* 2021; 14(5): 570–576.
36. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020; 81(2): 266–275. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.046.

Информация об авторах

Зайцев Андрей Алексеевич — д. м. н., профессор; главный пульмонолог Министерства обороны РФ; главный пульмонолог ФКГУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны РФ; зав. кафедрой пульмонологии (с курсом аллергологии) Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет» Министерства образования и науки РФ; заслуженный врач РФ; тел.: (499) 263-55-55; e-mail: a-zaicev@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик РАН; зав. кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «пульмонология»; ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)