

Мареев В. Ю.^{1,4}, Орлова Я. А.^{1,4}, Павликова Е. П.^{1,4}, Мацкеплишвили С. Т.¹, Акопян Ж. А.^{1,4},
Плисюк А. Г.^{1,4}, Серединина Е. М.^{1,4}, Асратян Д. А.^{1,4}, Потапенко А. В.^{1,4}, Малахов П. С.¹,
Самоходская Л. М.^{1,4}, Мершина Е. А.^{1,4}, Синицин В. Е.^{1,4}, Буланова М. М.⁴, Фукс А. А.⁴,
Мареев Ю. В.^{2,3}, Беграмбекова Ю. Л.^{1,4}, Камалов А. А.^{1,4}

¹ «Медицинский научно образовательный центр МГУ имени М. В. Ломоносова», Москва, Россия

² «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины», Москва, Россия

³ «Робертсоновский центр биостатистики», Университет Глазго, Великобритания

⁴ Факультет фундаментальной медицины МГУ имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Возможности комбинированной терапии на раннем этапе течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Разбор клинических случаев и дизайн исследования: Бромгексин И Спиринолактон для лечения КоронаВиральной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ)

Статья посвящена вопросу эффективного лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на ранних стадиях болезни. Обосновывается необходимость противовирусной терапии и снижения вирусной нагрузки с целью не допустить прогрессирования инфекции. Констатируется отсутствие специфической противовирусной терапии именно в отношении вируса SARS-CoV-2. Разбираются результаты первых рандомизированных исследований по применению лопинавира/ритонавира, ремдесивира и фавипиравира при COVID-19, и их потенциал в лечении новой коронавирусной инфекции. Среди препаратов, блокирующих вход вируса в клетки, наибольшее внимание было уделено противомаларийным препаратам хлорохина и гидроксихлорохина. В статье подробно анализируются неэффективность, а также потенциальная опасность гидроксихлорохина, не показавшего снижения сроков клинического восстановления и улучшения прогноза больных с COVID-19. Главной темой является обоснование возможности применения муколитического и противокашлевого препарата бромгексина, блокирующего трансмембранную сериновую протеазу 2, необходимую для проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетки. Аналогичным свойством может обладать и спинолактон, который за счет антиандрогенных эффектов блокирует связанные с X-хромосомой синтез рецепторов АПФ-2 и активизацию трансмембранной сериновой протеазы 2. Кроме замедления входа в клетки, спинолактон уменьшает выраженность фиброза различных органов, в том числе легких. Основная часть статьи посвящена клиническим примерам ведения пациентов в Университетской клинике МНОЦ МГУ имени М. В. Ломоносова, в том числе с успешным использованием схемы лечения пациентов с COVID 19, включающей в себя бромгексин и спинолактон. В заключении приводится дизайн рандомизированного проспективного исследования БИСКВИТ, проводившегося в Университетской клинике МГУ. Его целью явилось изучение эффективности предложенной схемы.

Ключевые слова COVID-19; бромгексин; спинолактон; вирусная нагрузка

Для цитирования Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Pavlikova E.P., Matskeplishvili S.T., Akopyan Z.A., Plisyk A.G. et al. Combination therapy at an early stage of the novel coronavirus infection (COVID-19). Case series and design of the clinical trial "Bromhexine and Spironolactone for Coronavirus Infection requiring hospitalization (BISCUIT)". *Kardiologiya*. 2020;60(8):4–15. [Russian: Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П., Мацкеплишвили С.Т., Акопян Ж.А., Плисюк А.Г. и др. Возможности комбинированной терапии на раннем этапе течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Разбор клинических случаев и дизайн исследования: Бромгексин И Спиринолактон для лечения КоронаВиральной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ). *Кардиология*. 2020;60(8):4–15]

Автор для переписки Беграмбекова Юлия Леоновна, e-mail: julia.begrambekova@ossn.ru

Появление и развитие пандемии новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, получившей название COVID-19, поставило перед медициной, в том числе и в РФ, серьезные задачи. На сегодня более 14 миллионов заболевших в мире при средней летальности около 4,2% и более 750 тысяч заболевших в РФ при средней летальности около 1,6%, а при учете всех смертей с положительной полимеразной цепной ре-

акцией (ПЦР) на РНК вируса SARS-CoV-2 – около 3%. Но с большим пониманием особенностей течения болезни и улучшением качества терапии летальность уменьшается. В марте (еще до развития эпидемии в РФ) летальность от COVID-19 в мире составляла 6,7%, в апреле достигала 7,8%, в мае снизилась до 4,7%, в июне уже до 3,7% а за 20 дней июля – 2,4%, что соответствует значению в РФ (<https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/>

index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6). Существуют три гипотезы: уменьшение вирулентности вируса; смена сезонов и приход летних месяцев (в северном полушарии); появление более правильных подходов к лечению COVID-19.

Начало развития эпидемии породило два полярных взгляда. Первый: новая инфекция – это примерно то же самое, что сезонный грипп. В этом случае, при отсутствии специфического противовирусного лечения, задача – дать возможность системе иммунитета самой победить вирус. Второй: быстрое развитие тяжелой двусторонней пневмонии требует раннего использования вспомогательной вентиляции легких, вплоть до искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у большого количества пациентов. Это привело к катастрофической нехватке аппаратов ИВЛ, перегрузке отделений реанимации, нехватке коек для лечения тяжелых больных и активному использованию 2–3 антибиотиков различных групп для борьбы с интеркуррентной инфекцией и внутрибольничными пневмониями. Поэтому в два первых месяца пандемии (январь – февраль) основная стратегия лечения сводилась к трем принципам: вспомогательная вентиляция легких, активное лечение антибиотиками и поиск противовирусной терапии. Причем, кроме препаратов против ретровируса (лопинавир/ритонавир), в число основных были включены противомаларийные средства (хлорохин и гидроксихлорохин). Это и определило относительно высокий риск смерти. В РФ первый случай смерти от COVID-19 был зафиксирован 1 марта 2020 года, и официально ограничения, связанные с ростом заболеваемости, были введены во второй половине марта, а наиболее активное увеличение заболеваемости новой коронавирусной инфекцией пришлось на апрель, то есть на два с половиной месяца позже яркой вспышки в Китае и на полтора месяца позже юга Европы. Это позволило критически оценить опыт предшественников и, взяв на вооружение луч-

шее из их опыта, сформировать собственные принципы лечения COVID-19.

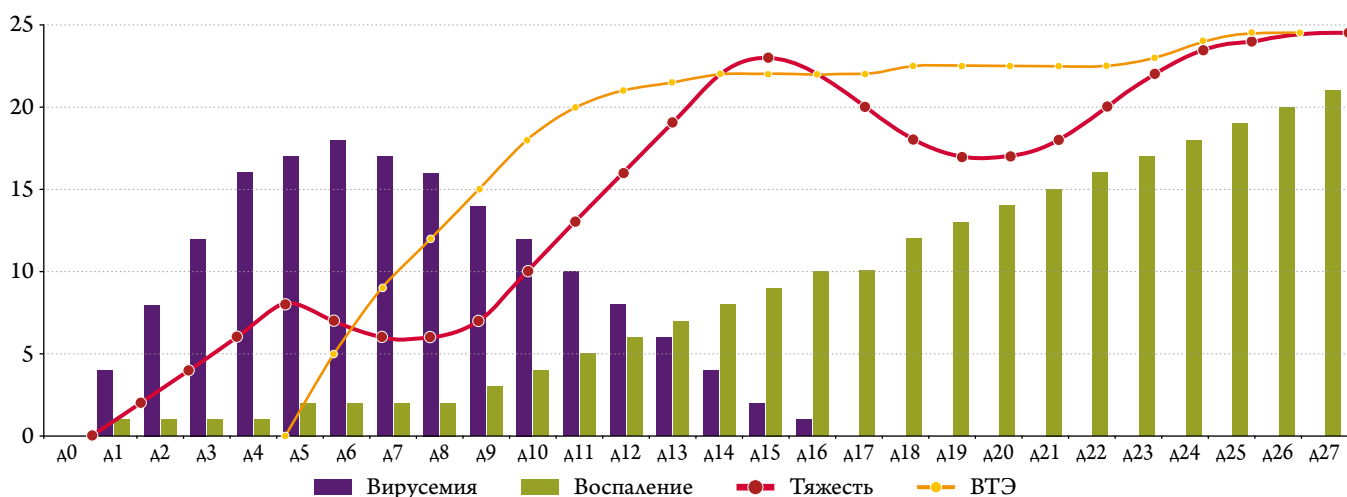
В этой статье мы проанализируем попытки приблизиться к оптимальному комбинированному лечению COVID-19 на ранних этапах ее развития во время повышенной вирусной нагрузки с целью не допустить прогрессирования болезни, основываясь на экспериментальных и клинических данных и результатах работы Университетской клиники МГУ.

На рисунке 1 представлена схема современных взглядов на течение COVID-19, красной линией показана динамика тяжести болезни. Три пика соответствуют реальной динамике смертности, как было продемонстрировано в ранних исследованиях в Китае [1].

Первый пик формируется у пожилых и старых пациентов с повышенной массой тела, сахарным диабетом, сердечно – сосудистыми заболеваниями, хронической обструктивной болезнью легких, у которых инфекция дебютирует лихорадкой, кашлем, болями в груди, дезориентированностью, выраженной астенией и стремительно нарастающей одышкой. Иногда ситуация усугубляется желудочно-кишечными расстройствами и диареей. У таких пациентов риск смерти от COVID-19 увеличен в разы [2–5]. Наши наблюдения и анализ литературных данных позволяют нам предложить следующую патогенетическую схему ведения пациентов. В таких случаях главный шанс на спасение – сохранение терапии сопутствующих заболеваний, особенно статинами и блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при контроле артериального давления, холестерина, глюкозы [6, 7].

Почему это так важно, становится понятным из рис. 1, так как это период вирусемии (показанный синей линией), или интенсивного проникновения вирусов в клетки, прежде всего, легочного эпителия. Почти у половины вирусоносителей в этот период может вообще не быть никаких симптомов, особенно у молодых и без коморбид-

Рисунок 1. Схема прогрессирования различных проявлений и течения новой коронавирусной инфекции по дням болезни



ности. И характер симптомов может быть различным, в частности каждый четвертый пациент жалуется на утрату обоняния и, в более редких случаях, вкуса. К 10–12-му дню болезни эти симптомы исчезают или серьезно уменьшаются у одной трети пациентов. К сожалению, в реальной практике, многие из пациентов с COVID-19, у которых симптоматика сохраняется только в этот период течения инфекции, и поступают в клиники. И именно в этот период времени «включаются» другие факторы – нарастающее аутоиммунное воспаление (зеленая линия на рис. 1) и коагулопатия с риском повышенного тромбообразования (коричневая линия на рис. 1). После 12–14-го дня болезни именно они определяют прогрессирование болезни и прогноз пациентов.

Несмотря на новизну болезни и отсутствие специфической противовоспалительной терапии COVID-19, уже на ранних этапах развития пандемии наибольшее внимание было уделено противовирусному лечению. Именно [8, 9] «соревнование» в получении антивирусного препарата, блокирующего репликацию вируса SARS-CoV-2, широко освещается в литературе, причем не только специальной медицинской. Можно выделить четыре критические замечания по этому поводу:

- изучение элиминации вируса с использованием далеко не самого воспроизводимого теста ПЦР определения РНК вируса чревато ошибками;
- отсутствие единых четких критериев улучшения клинического состояния, кроме попадания пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и на ИВЛ, что расценивалось как неблагоприятный исход, и более ранней выписки из стационара, что считалось благоприятным исходом;
- применение противовирусных препаратов, созданных для лечения других вирусных инфекций, совсем не гарантирует успех в борьбе с новым бета-коронавирусом;
- у большинства больных к 10-му дню лечения пик вирусной нагрузки уже проходит свой максимум, и трудно (если вообще возможно) рассчитывать на успех противовирусного лечения.

Для борьбы с коронавирусом SARS-CoV-2 в качестве «терапии отчаяния» стали применяться различные противовирусные препараты с разной степенью успеха, использовавшиеся для замедления репликации ретровируса (ВИЧ), флавивируса (гепатит С), филловируса (Эбола) или вируса гриппа. С начала развития пандемии и до сегодняшнего дня (!) эта спекулятивная идея о возможности замедления прогрессирования инфекции и предотвращения развития пневмонии, вызванной бета-коронавирусной инфекцией, неспецифическими противовирусными препаратами окончательно не отвергнута.

Первая попытка использовать в качестве основной терапии комбинацию лопинавир/ритонавир не удалась. Контролируемые исследования не подтвердили улучшения течения болезни, при достаточно выраженном количестве серьезных нежелательных явлений [10]. Несмотря на настойчивые призывы использовать эту терапию в качестве первоочередной в лечении COVID-19 во временных рекомендациях Министерства здравоохранения (МЗ) РФ [11], мы с самого начала работы Университетской клиники МГУ решили отказаться от широкого применения этих лекарств. В мире «розовые очки» были сняты только к концу июня после публикации пресс-релиза крупного рандомизированного исследования RECOVERY, доказавшего бесполезность использования комбинации лопинавир/ритонавир при лечении COVID-19 [12]. В последующем Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) также объявила о прекращении рандомизированного клинического исследования (РКИ) с этим препаратом в связи с его неэффективностью [13].

Исследования с рибавирином, создававшимся для лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита С, немногочисленны, и окончательных выводов о целесообразности его применения для успешного лечения COVID-19 сделать сегодня невозможно. Положительное воздействие на элиминацию вируса, клинические проявления и сокращение сроков лечения с 15 до 8 дней наблюдалось только при раннем применении препарата (до 7 дня болезни, т. е. при нарастающей вирусной нагрузке) в небольшом открытом сравнительном исследовании [14]. Крупных РКИ не зарегистрировано.

Гораздо большее внимание, особенно в США, уделяется ремдесивиру, созданному для лечения инфекции, вызванной вирусом Эбола. Теоретические предпосылки к его применению были проверены в нескольких клинических исследованиях [15, 16], в том числе РКИ. В китайском плацебо контролируемом исследовании, включившем 237 больных, десятидневный курс лечения ремдесивиром не позволил ускорить элиминацию вируса и клиническое улучшение больных [17]. В международном РКИ, гораздо большем по объему (1059 больных), было продемонстрировано сокращение сроков клинического восстановления с 15 до 11 дней при 10-дневном курсе лечения ремдесивиром (200 мг в первый день и 100 мг/сут. в последующие) [18]. Отношение шансов на выздоровление составило 1,32 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,12–1,55; $p < 0,001$). Кроме того, выявлена тенденция к снижению риска смерти с 11,9% до 7,1%. У больных, требовавших механической вентиляции легких, ИВЛ или экстракорпоральной мембранной оксигенации, какой-либо эффект ремдесивира отсутствовал. Еще одно исследование у пациентов с COVID-19 умеренной тяжести, не требовавших вентиляции легких, не вы-

явило различий 5- и 10-дневного курса лечения ремдесивиром по влиянию на скорость восстановления больных, что требует объяснения [19]. Несмотря на противоречивые результаты, Управление по качеству пищевых продуктов и медикаментов (FDA) зарегистрировало ремдесивир в США качестве потенциального средства лечения COVID-19 [20]. Необходимо отметить весьма умеренный эффект лечения у не тяжелых и критических больных, не находящихся на вентиляции легких. Большинство экспертов критикуют это исследование из-за несбалансированности групп больных [21]. Тем не менее в США сегодня ремдесивир провозглашен «победителем» вируса SARS-CoV-2.

В РФ наибольшее внимание уделяется противовирусному препарату фавипиравир, созданному для лечения тяжелых форм гриппа. С 2019 года он вышел из-под патентной защиты и воспроизведен в нескольких странах, включая РФ. Завершенных исследований с фавипиравиром у больных с COVID-19 немного. В открытом сравнительном исследовании он превосходил умифеновир по скорости достижения клинического эффекта к 7-му дню, но вызывал больше серьезных нежелательных явлений, особенно повышение уровня мочевой кислоты [22]. В другом открытом сравнительном протоколе была продемонстрирована способность фавипиравира быстрее элиминировать вирус SARS-CoV-2 в сравнении с лопинавиром/ритонавиром и приводить к достоверно большему уменьшению поражения легочной ткани на мульти-спиральной компьютерной томографии (МСКТ) к 14-му дню лечения [23]. Интересное и хорошо спланированное двойное слепое плацебо контролируемое РКИ проводится в 30 российских центрах, включая Университетскую клинику МГУ. На первом этапе (60 больных), по информации МЗ РФ, была продемонстрирована высокая способность фавипиравира к элиминации вируса SARS-CoV-2 при незначительном количестве побочных реакций [24]. Это позволило перейти ко второй фазе испытаний, включившей еще 270 больных. Однако к настоящему времени официальные результаты не опубликованы. Исследование в Японии на 89 пациентах с COVID-19 (6 июля 2020) не подтвердило преимуществ фавипиравира против контроля [25]. В то же время в исследовании на 50 пациентах в Бангладеш сообщили о положительных результатах [26]. Но официальной публикации этих исследований на сегодня нет, и вся информация должна восприниматься с осторожностью. Исследования с фавипиравиром проводятся также в США и Индии.

Конечно, привлекательность идеи заблокировать репликацию вируса SARS-CoV-2 на начальных этапах болезни и не дать развиваться тяжелой вирусной пневмонии не вызывает возражений. Однако вопрос, можно ли добиться успеха, используя препараты, созданные для борь-

бы с другими вирусами, остается открытым. Надежды на положительный клинический эффект ремдесивира и фавипиравира остаются, но ждать его можно лишь в самом начале болезни и при легкой и умеренной тяжести инфекции. После 7-го дня болезни и при прогрессирующей тяжести инфекции использование противовирусных препаратов не может быть эффективным, так как в этих случаях главенствующую роль играют другие факторы (рис. 1).

Кроме нарушения репликации вируса, на ранних этапах заболевания возможна попытка блокирования входа вируса SARS-CoV-2 в клетки. В начале развития пандемии для этой цели стали использовать противомаларийные средства (хлорохин или гидроксихлорохин) в комбинации с азитромицином. Механизм действия гидроксихлорохина точно не известен, но он может препятствовать эндоцитозу, то есть «захвату» вируса клеткой [27], а также обладает противовоспалительными свойствами и антицитокиновыми эффектами [28]. В эксперименте гидроксихлорохин дозозависимо снижал проникновение вируса SARS-CoV в клетки и обладал профилактическим действием [28]. РНК человеческого вируса SARS-CoV-2 на 96% совпадает с вирусом летучих мышей, но лишь на 79% с РНК вируса SARS-CoV, вызывавшего атипичную пневмонию [30]. Более того, вирусы SARS-CoV и SARS-CoV-2 отличаются по РНК-зависимой РНК-полимеразе, отвечающей за репликацию вирусов [31]. Тем не менее была предположена возможность применения гидроксихлорохина в лечении COVID-19 [32]. Ситуацию «подогрела» публикация открытого не рандомизированного французского исследования, показавшего быструю элиминацию вируса при монотерапии и еще быстрее на фоне комбинации гидроксихлорохина с азитромицином [33]. При отсутствии эффективной терапии, переполненных отделениях реанимации и отсутствии достаточного количества аппаратов ИВЛ надежда на любую возможность эффективной терапии привела к так называемому «гидроксихлорохиновому шторму». Параллельно в первом РКИ, проведенном в Китае с гидроксихлорохином, было продемонстрировано умеренное, но статистически значимое клиническое улучшение [34]. В большинстве рекомендаций по лечению COVID-19 (в том числе и в РФ) комбинация гидроксихлорохина с азитромицином заняла первое место, несмотря на определенные сомнения, вызванные, в частности, ретроспективным анализом применения этого препарата в практике четырех госпиталей во Франции [35].

С самого начала работы МНОЦ МГУ по лечению COVID-19 мы приняли эту схему в качестве основной. Организация работы предполагала проведение ежедневных дистанционных консилиумов, в процессе которых профессора и научные сотрудники, работающие в раз-

ных областях медицины, при подробных разборах проблемных больных могли своевременно помочь докторам, работающим в «красной зоне» в выборе оптимальной терапии. Регулярный контроль электрокардиограммы, особенно у пациентов с COVID-19 и сердечно – сосудистыми заболеваниями, должен был помочь избежать побочных эффектов, прежде всего, связанных с удлинением интервала QT и опасностью развития желудочковых нарушений сердечного ритма.

Ежедневный обмен мнениями и быстрая реакция на меняющуюся ситуацию и получаемые результаты, позволила уже к 10–11-му дню работы клиники усомниться в объективной полезности и эффективности подобного лечения. Приводим клиническое наблюдение.

Больной М., 54 лет, поступил 21.04.2020 (первый день работы клиники) на 5-й день с момента появления симптомов с жалобами на одышку, усиливающуюся при физической нагрузке, выраженную слабость, головную боль, сухой кашель, боль в горле, диарею, рвоту желчью, боль в передних отделах грудной клетки, усиливающуюся при кашле, тяжесть в икроножных мышцах, лихорадку выше 38°C в течение 5 дней. Принимал гидроксихлорохин 200 мг × 2 р/сут.; азитромицин 500 мг × 1 р/сут.; при лихорадке парацетамол. При поступлении температура тела 36,7°C; АД 100/70 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений 100 уд./мин, сатурация кислорода на возду-

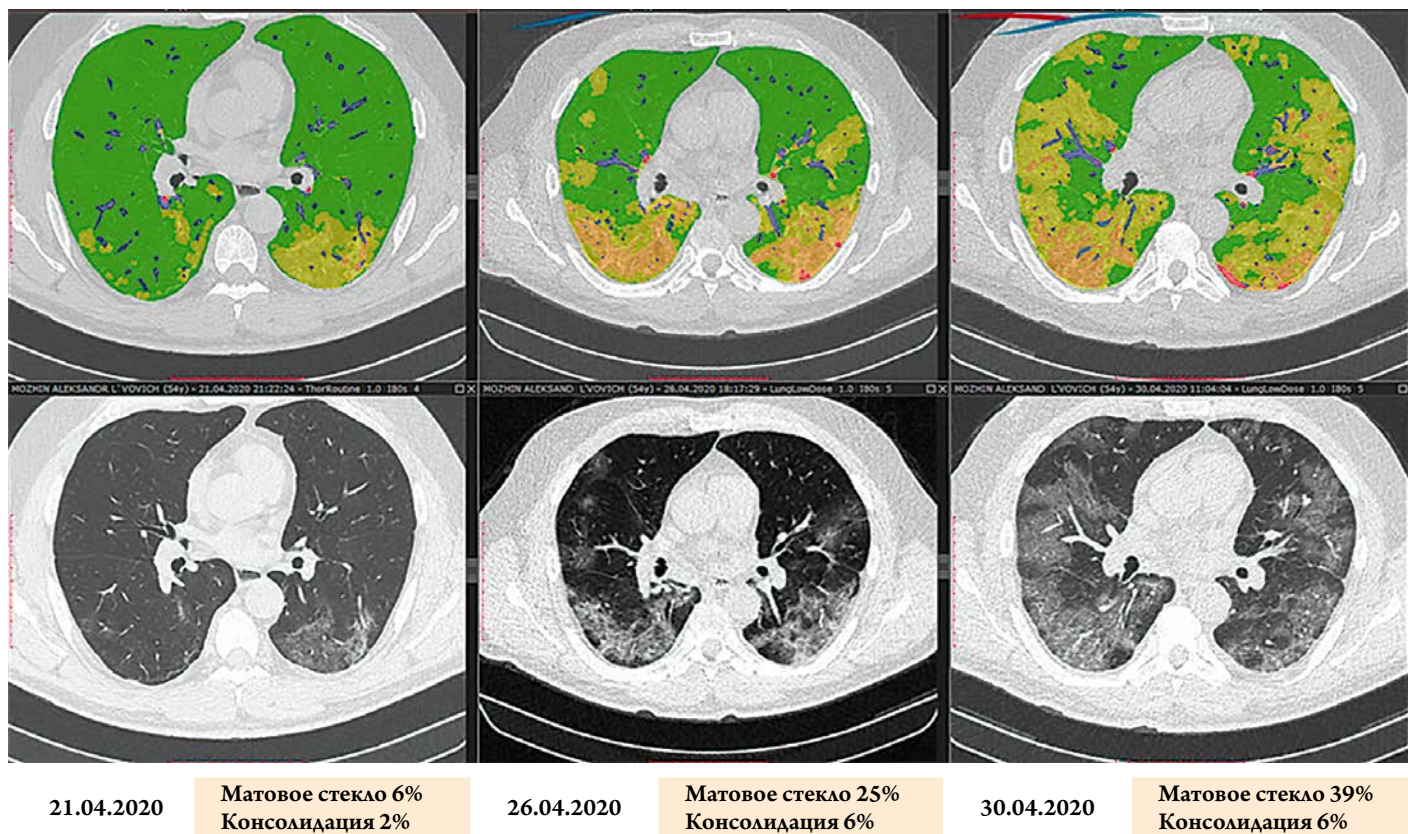
хе 97%, кислородной поддержки не требовал. Серьезной сопутствующей патологии, требующей дополнительного лечения, не выявлено.

На МСКТ (рис.2), проведенной при поступлении (21.04.2020, 5 день болезни), минимальное поражение легочной ткани, больше слева. Общий объем поражения менее 10% (1 стадия по рекомендациям МЗ РФ) [11].

В анализах лимфоциты $0,95 \times 10^9/\text{л}$; скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 9 мм/час; калий 4,0 ммоль/л; С-реактивный белок (С-РБ) 65 мг/дл; фибриноген 5,37 г/л; D-димер 0,4 мкг/мл. Исходя из наших представлений на тот момент времени, ориентируясь на минимальное поражение легких, хорошую сатурацию кислорода, нормальные показатели D-димера, и, несмотря на повышенный уровень С-РБ, мы не начинали специфическое противовоспалительное лечение. К терапии был добавлен второй антибиотик амоксициллин/клавулановая кислота 1 г × 3 р/сут.; ацетилцистеин 600 мг × 1 р/сут. и обязательный антикоагулянт эноксапарин натрия 40 мг × 1 р/сут.

Через 5 дней (10-й день болезни) состояние больного несколько ухудшилось, хотя температура тела оставалась субфебрильной и уменьшился кашель. Усилилась одышка, сатурация кислорода на воздухе снизилась до 94%. В связи с ожирением (индекс массы тела 32,5 кг/м²) больному трудно лежать на животе. В анализах: лимфоциты снизи-

Рисунок 2. МСКТ томограммы легких б-го М., 54 лет (объяснения в тексте). Результаты количественной компьютерной оценки изменений паренхимы легких Программа «МультиВокс», (совместно с ФФМ МГУ)



лись до $0,66 \times 10^9/\text{л}$; СОЭ возросла до 24 мм/час; калий 3,8 ммоль/л; С-РБ 69 мг/дл, D-димер 0,84 мкг/мл, фибриноген 5,51 г/л. На МСКТ: увеличение поражения легочной ткани с обеих сторон, преимущественно в виде матовых стекол, с увеличением общей зоны поражения до 31% (2 стадия по рекомендациям МЗ РФ) [11]. Азитромицин заменен на моксифлоксацин, увеличена доза эноксапарина натрия до 40 мг $\times$ 2 р/сут. и добавлен спиронолактон 25 мг/сут.

Несмотря на проводимую терапию, состояние продолжало ухудшаться. И через 4 дня (14-й день болезни) еще больше усилилась одышка, произошло снижение сатурации кислорода до 92% и прогрессировала астения, что убедило в неэффективности проводимого лечения. В анализах крови: еще большее снижение лимфоцитов до $0,53 \times 10^9/\text{л}$; увеличение СОЭ до 32 мм/час; калий 3,5 ммоль/л; двукратное повышение С-РБ до 134 мг/дл и D-димера до 1,73 мкг/мл, по сравнению в тремя днями ранее; фибриноген 5,81 г/л. На МСКТ существенное увеличение зоны поражения легочной ткани до 48%, плюс умеренный гидроторакс и гидроперикард, что соответствовало уже 3-й стадии поражения легких (по рекомендациям МЗ РФ). Состояние было расценено как прогрессирующее воспаление (развивающийся «цитокиновый шторм»), и было принято решение о проведении пульстерапии высокими дозами глюкокортикостероидов 1000 мг метилпреднизолона в течение 3 дней и затем дексаметазон 8 мг $\times$ 2 р/сут. [36]. Гидроксихлорохин отменен в связи с неэффективностью, увеличена доза спиронолактона до 50 мг/сут., добавлен бромгексин 8 мг $\times$ 4 р/сут. После пульстерапии состояние постепенно улучшалось, С-РБ снизился до 78,8 мг/дл, но увеличился уровень D-димера до 10,12 мкг/мл. При уменьшении одышки и постепенном повышении сатурации кислорода зона поражения легких на МСКТ составляла около 40% (2-я стадия по рекомендациям МЗ РФ). Однако появились боли в правой руке и с помощью ультразвуковой доплерографии был диагностирован окклюзирующий тромбоз в проекции подкожной вены (v. intermedia cubiti) на уровне локтевой ямки. что потребовало дальнейшего увеличения дозы эноксапарина натрия до 80 мг $\times$ 2 р/сут. и локального применения гепариновой мази. Постепенно состояние пациента удалось нормализовать, к 18.05.2020 (32-й день болезни) одышки нет, сатурация кислорода 98%, лимфоциты $1,51 \times 10^9/\text{л}$; СОЭ 12 мм/час; калий 4,3 ммоль/л; С-РБ 2,85 мг/дл, D-димер 0,61 мкг/мл, фибриноген 4,21 г/л. На МСКТ объем поражения легочной ткани все еще составлял 35%, но в виде нежных матовых стекол, что свидетельствовало о разрешении процесса.

Выписан 19.05.2020 (на 28 день пребывания в стационаре). Амбулаторно рекомендован прием спиронолакто-

на в течение 2 недель и ривароксабана 20 мг/сут. в течение 3 месяцев и далее по 10 мг/сут. Повторная консультация с проведением МСКТ легких через 45 дней после выписки.

Этот пример дает нам массу полезных уроков.

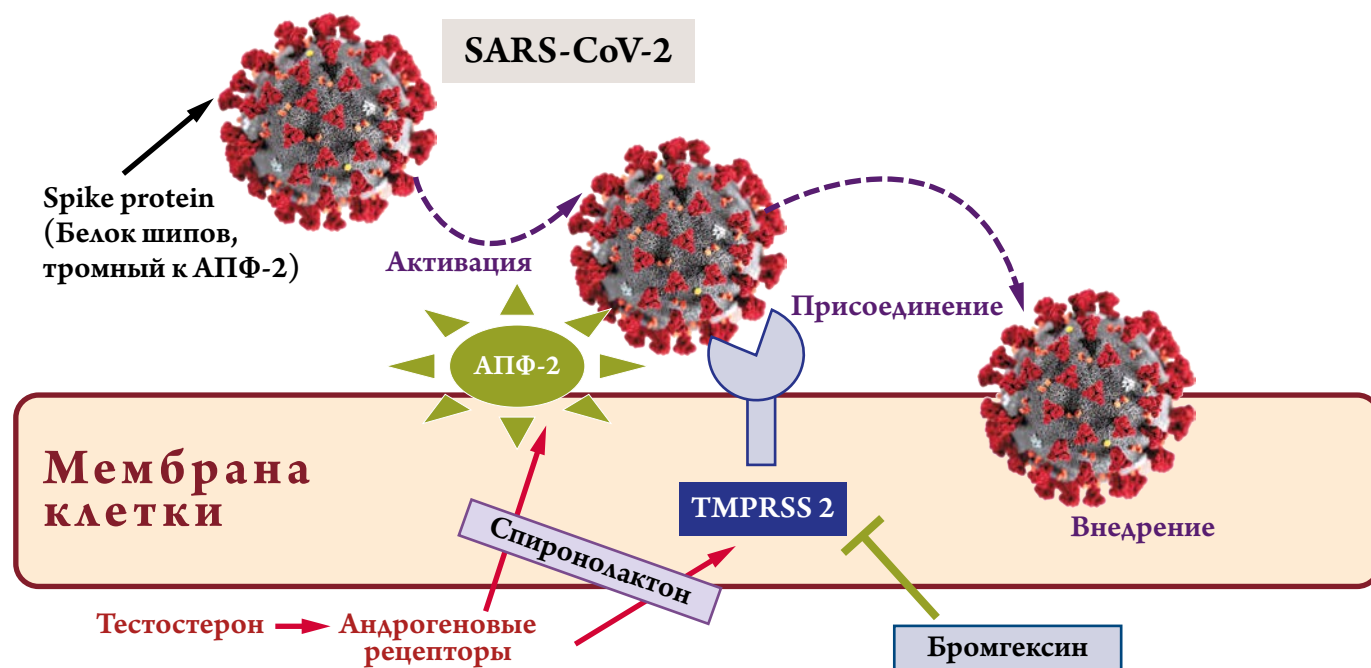
Во-первых, иллюстрирует низкую эффективность лечения гидроксихлорохином. За прошедшее время в большинстве ретроспективных когортных анализов, включивших большое число пациентов, эффективность и безопасность применения этого препарата в лечении COVID-19 не получила подтверждения [37, 38]. Ретроспективный анализ базы данных Ветеранской Администрации США продемонстрировал значимое увеличение смертности при применении гидроксихлорохина, но не комбинации гидроксихлорохина с азитромицином [39]. Причем азитромицин невозможно связать с ухудшением прогноза пациентов с COVID-19 [38]. Мета-анализ «показал очень слабые и недостоверные свидетельства как пользы, так и риска гидроксихлорохина при COVID-19» [40]. Более того, в клинических исследованиях доказано, что применение этого препарата чревато увеличением корректированного интервала QT и повышением риска внезапной сердечной смерти у пациентов с COVID-19 [38, 41]. Проспективное исследование по защите медперсонала, проводившееся в США, также не выявило положительного действия гидроксихлорохина [42]. РКИ в США вновь не показало никаких преимуществ использования гидроксихлорохина в лечении больных с COVID-19 [43].

И, наконец, крупнейшее проспективное рандомизированное исследование RECOVERY, завершившееся 5 июня 2020 года, также не выявило положительного воздействия противомаларийных препаратов на прогноз больных с COVID-19 [44]. В этом случае на результатах обследования более 4700 пациентов с COVID-19, гидроксихлорохин не изменял риска смерти, но увеличивал риск перевода на ИВЛ и удлинение пребывания в стационаре [45]. В начале июля ВОЗ сообщила о прекращении исследования гидроксихлорохина в лечении COVID-19 ввиду его неэффективности [13].

В попытке безопасно решить проблему проникновения вируса в клетку, мы попробовали использовать лекарственные препараты, в любом случае показанные при лечении пневмонии и ее последствий (легочный фиброз).

Как следует из схемы на рисунке 3, бета-коронавирус, используя S-1 шиповый белок, соединяется с рецептором ангиотензинпревращающим ферментом 2-го типа (АПФ-2) и после активации способен взаимодействовать с трансмембранной сериновой протеазой 2 (TMPRSS-2). Только после этого вирус SARS-CoV-2 способен проходить мембрану и внедряться в клетки [45]. Теоретически препараты, блокирующие рецептор АПФ-2 и/или нарушающие активность трансмембранной сериновой проте-

Рисунок 3. Возможность фармакологической блокады вируса SARS-CoV-2 в клетке



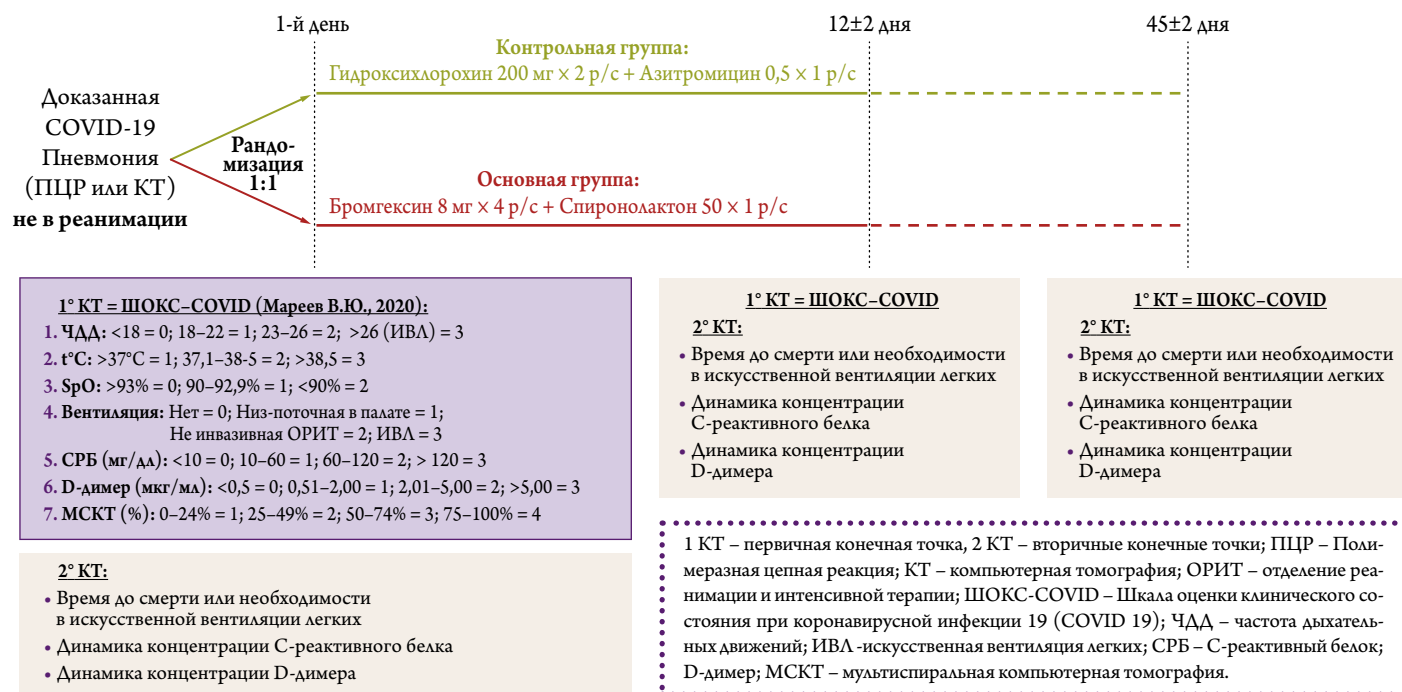
азы, могут обладать противовирусной активностью. Мы уже писали о пользе блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в лечении сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с COVID-19 и их нейтральном эффекте на рецепторы АПФ-2 [47]. Из доступных препаратов, которые могут влиять не только на сам рецептор АПФ-2, но и на TMPRSS-2 и уменьшать способность вирусов SARS-CoV-2 проникать в клетки, показанных в лечении вирусной пневмонии и легочного фиброза, можно выделить бромгексин и спиронолактон.

Бромгексин – хорошо известный противокашлевой и муколитический препарат, уменьшающий кашель, заложенность и боли в груди, облегчающий дыхание, имеет в качестве показаний острую инфекцию дыхательных путей [48]. Поэтому его применение в качестве вспомогательного симптоматического средства, улучшающего клиническое состояние у больных COVID-19, не вызывает сомнений и возражений. Дополнительные возможности бромгексина по блокированию активности трансмембранной сериновой протеазы 2 были доказаны исследованиями с вирусами гриппа [49]. Исследованы и точки присоединения бромгексина к TMPRSS-2, и способность блокировать ее активные центры при трехмерном моделировании [50]. Исходя из этого, бромгексин можно рассматривать как перспективный антивирусный агент, способный уменьшать вирусную нагрузку при лечении COVID-19 [50, 51].

Спиронолактон известен как эффективное антифибротическое средство, способное уменьшать выраженность фиброза разных органов, в том числе миокарда, и интерстициального легочного фиброза, за счет блокады

действия альдостерона на рецепторы [52]. Способность увеличивать воздушность легочной ткани путем влияния на экссудативное и инфильтративное поражение альвеол было доказано как в эксперименте, так и при лечении острого респираторного дистресс-синдрома и хронической сердечной недостаточности [52, 53]. Из приведенного нами клинического наблюдения видно, как упорно протекает поражение легких и как трудно избавляться от развившегося фиброза легких (к 34-му дню болезни процент поражения легочной ткани все еще составлял около 35). Поэтому логичным выглядит использование спиронолактона в попытке ускорить восстановление воздушности легочной ткани у пациентов, перенесших COVID-19. Эффективность спиронолактона во многом может быть связана и с его антиандрогенной активностью. Одним из объяснений большей заболеваемости и смертности мужчин при COVID-19 являются различия в синтезе мембранных рецепторов АПФ-2 и TMPRSS-2, связанных с X-хромосомой и уровнем тестостерона [54, 55]. Поэтому, как видно из рисунка 3, спиронолактон, как антиандрогенный препарат, уменьшая содержание тестостерона и блокируя андрогеновые рецепторы, способен уменьшать и экспрессию рецепторов АПФ-2 и, одновременно, активность TMPRSS-2. Поэтому в дополнение к антифибротическим и антигипертензивным свойствам можно рассматривать спиронолактон в качестве противовирусного препарата в лечении COVID-19 [56]. Еще одним важным свойством спиронолактона при лечении хронической сердечной недостаточности и при нарушении функции почек является способность препарата увеличивать уровень калия [57, 58].

Рисунок 4. Дизайн и конечные точки исследования: Бромгексин И Спиринолактон для лечения КоронаВирусной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ)



При COVID-19 от 40% до 55% пациентов имеют гипокалиемию, а при тяжелом течении болезни – до 85%, и сниженный уровень калия обратно взаимосвязан с уровнем С-РБ, т.е. системным воспалением [59]. Так, и у нашего пациента отмечалась гипокалиемия без применения диуретиков, и терапия спиронолактоном помогла скорректировать уровень калия и стабилизировать ситуацию.

В поисках возможных путей снижения вирусной нагрузки в первые 10 дней COVID-19 мы решили использовать сочетание бромгексина гидрохлорида по 8 мг × 4 р/сут. со спиронолактоном 50 мг/сут. (при повышении уровня калия выше 5,2 ммоль/л – 25 мг/сут.). При этом мы ориентировались на положительные клинические (симптоматические) эффекты обоих препаратов при пневмониях любой этиологии. Проспективное рандомизированное сравнительное клиническое исследование, проведенное в нашей клинике для проверки этой гипотезы, получило название: Бромгексин И Спиринолактон для лечения КоронаВирусной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ) [60]. Схема исследования представлена на рисунке 4.

В активной группе пациенты получали терапию бромгексином и спиронолактоном, а в группе контроля пациенты лечились гидроксихлорохином и азитромицином, как это рекомендовалось МЗ РФ [11]. В качестве первичной конечной точки использовали динамику баллов по оригинальной шкале ШОКС-КОВИД (рис. 4) [36]. Вторичными конечными точками были:

- Комбинированная конечная точка – время до смерти или необходимости в ИВА;

- Динамика концентрации С-РБ;
- Динамика концентрации Д-димера.

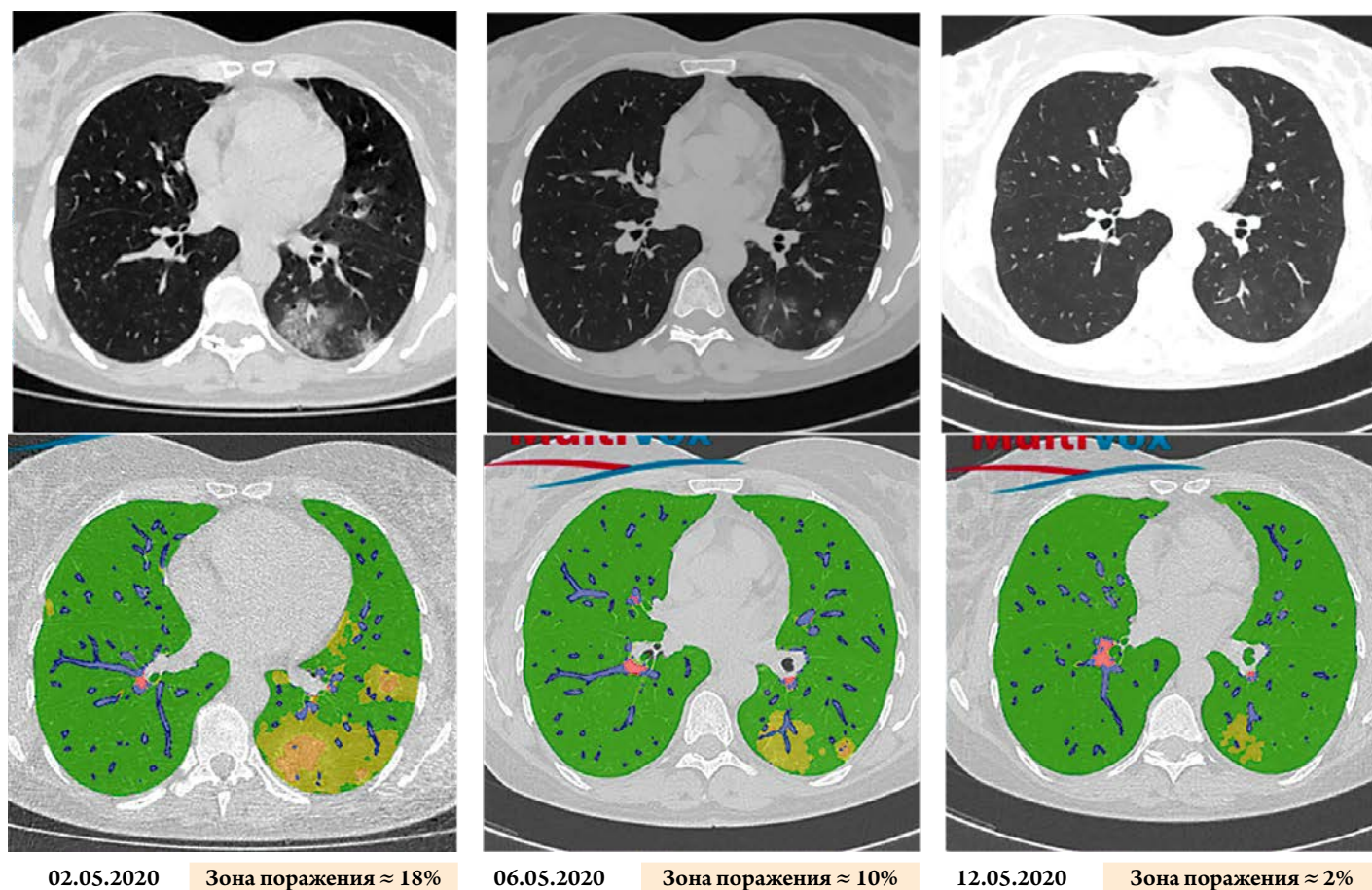
Все точки оценивались за период от включения в исследование до 12 и 45 дней.

Статистическая обработка результатов завершается. Приводим клиническое наблюдение.

Б-я Ч., 40 лет, с подтвержденным по МСКТ COVID-19, с сопутствующей артериальной гипертензией III стадии (!) и антифосфолипидным синдромом (!) заболела остро 28.04.2020. Сначала появилась сильная слабость и боли в мышцах, на следующий день – лихорадка 38,8°C, сухой кашель, чувство нехватки воздуха, паническое состояние, еще днем позже – насморк и потеря обоняния. ПЦР на определение РНК вируса SARS-CoV-2 отрицательная. Амбулаторно рекомендован гидроксихлорохин, азитромицин и парацетамол для снижения температуры. 30.04.2020 (3-й день болезни) дистанционно проконсультирована в МНОЦ МГУ и рекомендовано: отменить гидроксихлорохин, назначены бромгексин 8 мг × 4 р/сут., спиронолактон 50 мг/сут., колхицин 1 мг первый день, затем 0,5 мг. Кроме этого, сохранена антигипертензивная терапия (азилсартан с хлорталидоном 40 + 25 мг/сут., амлодипин 10 мг/сут., моксонидин 0,4 мг × 2 р/сут.) и прием антикоагулянтов (апиксабан 5 мг × 2 р/сут.).

На проведенной амбулаторно 02.05.2020 (5-й день болезни) МСКТ (рис. 5) диагностирована левосторонняя коронавирусная пневмония 2-й стадии по рекомендациям МЗ РФ. Кашель и чувство нехватки воздуха сохранялись, так же как и отсутствие обоняния, астения и панические атаки. Температура тела 37,5°C. В анализах: лим-

Рисунок 5. МСКТ томограммы легких 6-й Ч., 40 лет (объяснения в тексте). Результаты количественной компьютерной оценки изменений паренхимы легких Программа «МультиВокс», (совместно с ФФМ МГУ)



фоциты $0,97 \times 10^9/\text{л}$; СОЭ 31 мм/час; С-РБ 38 мг/дл; D-димер 1,03 мкг/мл.

Госпитализирована в Университетскую клинику МГУ 05.05.2020 (8-й день болезни) с жалобами на слабость, затруднение дыхания, кашель с умеренно отделяемой мокротой, с температурой тела $37,0^\circ\text{C}$, чувством страха. Сатурация кислорода на воздухе 98%, АД 135/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 90 в 1 мин. На МСКТ зона поражения легких (слева) около 10%, в сравнении с 18% на предыдущей МСКТ (от 02.05.2020). В анализах: лимфоциты $1,23 \times 10^9/\text{л}$; СОЭ 18 мм/час; С-РБ 21 мг/дл; D-димер 0,25 мкг/мл. Продолжена терапия бромгексин-ом со спиронолактоном и колхицином. Вместо азитромицина назначен цефтриаксон 1000 мг $\times$ 2 р/сут. внутривенно и добавлен гидроксизин 25 мг/сут. Продолжена антигипертензивная и антикоагулянтная терапия.

В итоге 12.05.2020 (15-й день болезни) состояние пациентки нормализовалось, жалоб не предъявляет, кашель и чувство нехватки воздуха регрессировали, восстановилось обоняние, температура тела $36,5^\circ\text{C}$, сатурация кислорода на воздухе 99%. Страх и панические атаки исчезли. В анализах: лимфоциты $1,91 \times 10^9/\text{л}$; СОЭ 12 мм/час; С-РБ 0,48 мг/дл; D – димер 0,19 мкг/мл. На МСКТ минимальные остаточные явления поражения легочной тка-

ни (около 2%). Выписана с рекомендацией приема колхицина еще в течение 2 недель и продолжения антигипертензивной и антикоагулянтной терапии.

Как следует из приведенных данных, пациентка с новой коронавирусной пневмонией исходно имела зону поражения легочной ткани, даже большую, чем у первого больного. Так же, как и в первом случае, имело место повышение С-РБ. Серьезными отягощающими факторами явились сопутствующая патология в виде артериальной гипертензии III стадии, контролируемая лишь четырьмя (!) антигипертензивными средствами и антифосфолипидный синдром, при котором для профилактики тромботических осложнений пациентка принимала антикоагулянтную терапию. Но крайне раннее (на 3 сутки) начало лечения комбинацией бромгексина со спиронолактоном плюс упреждающая противовоспалительная терапия колхицином на фоне адекватной антикоагуляции позволила быстро «погасить» развитие и прогрессирование COVID-19.

В отличие от этого, у первого пациента противовирусная терапия (гидроксихлорохином) была мало эффективной. Противовоспалительная терапия глюкокортикоидами была назначена очень поздно, при переводе в ОРИТ и при необходимости инвазивной вентиляции.

Сегодня терапия стероидами при COVID-19 оправдана результатами исследования RECOVERY [61], но когда мы ее использовали вместо блокаторов интерлейкина-6 (из-за их отсутствия) это был эксперимент. И наш клинический пример ярко демонстрирует как плюсы (снижение С-РБ, воспаления и улучшение клинического состояния), так и минусы (протромботические эффекты) терапии глюкокортикостероидами, подробно изученные нами в исследовании ПУТНИК [36].

После 7–10-го дня болезни все возрастающую роль в прогрессировании инфекции и плохом прогнозе больных начинают играть другие (кроме вирусной нагрузки) факторы: системное воспаление (рис. 1, зеленая линия) и коагулопатия с повышением риска тромбозов

и тромбоэмболий (рис. 1, коричневая линия). Поэтому после 10–12-го дня течения новой коронавирусной инфекции должны назначаться упреждающая противовоспалительная терапия и агрессивное антикоагулянтное лечение. Особенности терапии этой фазы течения COVID-19 требуют разбора и подробного обсуждения в отдельной статье.

Финансирование

Работа выполнена в рамках Государственного задания МНОЦ МГУ имени М. В. Ломоносова, также работы поддержаны грантом РФФИ 20-04-60487.

Статья поступила 03.08.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(5):846–8. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x
- Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity*. 2020;28(7):1195–9. DOI: 10.1002/oby.22831
- The OpenSAFELY Collaborative, Williamson E, Walker AJ, Bhaskaran KJ, Bacon S, Bates C et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. *Epidemiology*. 2020. [Av. at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.05.06.20092999>.] DOI: 10.1101/2020.05.06.20092999.
- Wu Z, McGoogan JM. 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;323(13):1239. DOI: 10.1001/jama.2020.2648
- Instituto Superiore Di Sanita. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy Report based on available data on March 20th, 2020. [Av. at: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_20_marzo_eng.pdf.]
- Wang S, Ma P, Zhang S, Song S, Wang Z, Ma Y et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study. *Diabetologia*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s00125-020-05209-1
- Gao C, Cai Y, Zhang K, Zhou L, Zhang Y, Zhang X et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. *European Heart Journal*. 2020;41(22):2058–66. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa433
- Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Medical Research*. 2020;7(1):11. DOI: 10.1186/s40779-020-00240-0
- Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1001/jama.2020.6019
- Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(19):1787–99. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
- Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-2019). Version 7 (03.06.2020). Moscow. Av. at: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%99CR_COVID-19_v7.pdf. [Russian: Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 7 (03.06.2020). Москва. Доступно на: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%99CR_COVID-19_v7.pdf]
- University of Oxford. Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy. No clinical benefit from use of lopinavir-ritonavir in hospitalised COVID-19 patients studied in RECOVERY. 2020. [Av. at: <https://www.recoverytrial.net/news/no-clinical-benefit-from-use-of-lopinavir-ritonavir-in-hospitalised-covid-19-patients-studied-in-recovery>.]
- World Health Organization. WHO discontinues hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir treatment arms for COVID-19. 2020. [Интернет] Available at: <https://www.who.int/news-room/detail/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>
- Hung IF-N, Lung K-C, Tso EY-K, Liu R, Chung TW-H, Chu M-Y et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet*. 2020;395(10238):1695–704. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4
- Ko W-C, Rolain J-M, Lee N-Y, Chen P-L, Huang C-T, Lee P-I et al. Arguments in favour of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;55(4):105933. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105933
- Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(24):2327–36. DOI: 10.1056/NEJMoa2007016
- Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. 2020;395(10236):1569–78. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Preliminary Report. *New England Journal of Medicine*. 2020;NEJMoa2007764. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764
- Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;NEJMoa2015301. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1056/NEJMoa2015301
- FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Issues Emergency Use Authorization for Potential COVID-19 Treatment. 2020. [Интернет] Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-issues-emergency-use-authorization-potential-covid-19-treatment>

21. Day M. Covid-19: Experts criticise claim that remdesivir cuts death rates. *BMJ*. 2020;370:m2839. DOI: 10.1136/bmj.m2839
22. Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. 2020. [Av. at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037432v4>].
23. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.eng.2020.03.007
24. Russian Direct Investment Fund. The Ministry of health approved the transition to the final stage of testing of the drug 'Favipiravir'. Press release from 22.05.2020. [Russian: Российский Фонд Прямых Инвестиций. Минздрав одобрил переход к финальной стадии испытаний препарата «Фавипиравир». Пресс-релиз от 22.05.2020.] [Internet] Available at: <https://www.finanz.ru/novosti/aktsii/minzdrav-odobril-perekhod-k-finalnoy-stadii-ispytaniy-preparata-favipiravir-rfpi-1029226026>
25. Fujita Health University Favipiravir Trial Evidences no Statistically Conclusive Benefit to COVID-19 Patients: A Question Mark for Favipiravir? 2020. [Интернет] Available at: <https://www.trialsitenews.com/fujita-health-university-favipiravir-trial-evidences-no-statistically-conclusive-benefit-to-covid-19-patients-a-question-mark-for-favipiravir/>
26. The Dhaka Trial: Clear-Cut Evidence Favipiravir Effective against COVID-19 with Compelling Results. 2020. [Интернет] Available at: <https://www.trialsitenews.com/the-dhaka-trial-clear-cut-evidence-favipiravir-effective-against-covid-19-with-compelling-results/>
27. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *The Lancet Infectious Diseases*. 2003;3(11):722–7. DOI: 10.1016/S1473-3099(03)00806-5
28. Sperber K, Quraishi H, Kalb TH, Panja A, Stecher V, Mayer L. Selective regulation of cytokine secretion by hydroxychloroquine: inhibition of interleukin 1 alpha (IL-1-alpha) and IL-6 in human monocytes and T cells. *The Journal of Rheumatology*. 1993;20(5):803–8. PMID: 8336306
29. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology Journal*. 2005;2(1):69. DOI: 10.1186/1743-422X-2-69
30. Petersen E, Koopmans M, Go U, Hamer DH, Petrosillo N, Castelli F et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;S1473309920304849. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30484-9
31. Fani M, Teimoori A, Ghafari S. Comparison of the COVID-2019 (SARS-CoV-2) pathogenesis with SARS-CoV and MERS-CoV infections. *Future Virology*. 2020;15(5):317–23. DOI: 10.2217/fvl-2020-0050
32. Sinha N, Balayla G. Hydroxychloroquine and covid-19. *Postgraduate Medical Journal*. 2020;1–6. [Av. at: <https://pmj.bmj.com/content/postgradmedj/early/2020/05/28/postgradmedj-2020-137785.full.pdf>]. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-137785
33. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;56(1):105949. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
34. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. 2020. [Av. at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.22.20040758>].
35. Mahevas M, Tran V-T, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. 2020. [Av. at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.10.20060699>]. 2020 г.
36. Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Pavlikova E.P., Matskeplishvili S.T., Krasnova T.N., Malahov P.S. и др. Steroid pulse -therapy in patients With coronavirus Pneumonia (COVID-19), sYstemic inFlammation And Risk of vEnous thRombosis and thromboembolism (WAYFARER Study). *Kardiologia*. 2020;60(6):15–29. [Russian: Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Пав-
- ликова Е.П., Мацкеплишвили С.Т., Краснова Т.Н., Малахов П.С. и др. Пульс-терапия стероидными гормонами больных с коронавирусной пневмонией (COVID-19), системным воспалением и риском венозных тромбозов и тромбоэмболий (исследование ПУТНИК). *Кардиология*. 2020;60(6):15–29]. DOI: 10.18087/cardio.2020.6.n1226
37. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(25):2411–8. DOI: 10.1056/NEJMoa2012410
38. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA*. 2020;323(24):2493. DOI: 10.1001/jama.2020.8630
39. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings TH, Hardin JW, Sutton SS et al. Outcomes of Hydroxychloroquine Usage in United States Veterans Hospitalized with COVID-19. *Med*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.medj.2020.06.001
40. Hernandez AV, Roman YM, Pasupuleti V, Barboza JJ, White CM. Hydroxychloroquine or Chloroquine for Treatment or Prophylaxis of COVID-19: A Living Systematic Review. *Annals of Internal Medicine*. 2020;173(4):287–96. DOI: 10.7326/M20-2496
41. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum PJ et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;e201834. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1834
42. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Post-exposure Prophylaxis for Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(6):S17–25. DOI: 10.1056/NEJMoa2016638
43. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*. 2020;M20-4207. [Epub ahead of print]. DOI: 10.7326/M20-4207
44. University of Oxford. Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy. Hydroxychloroquine results. 2020. [Av. at: <https://www.recoverytrial.net/results/hydroxychloroquine-results>].
45. Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. 2020. [Av. at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.07.15.20151852>].
46. Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens*. 2020;9(3):231. DOI: 10.3390/pathogens9030231
47. Mareev Yu.V., Mareev V.Yu. Role of age, comorbidity and renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19. Effects of ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Kardiologia*. 2020;60(4):4–9. [Russian: Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. Роль возраста, сопутствующих заболеваний и активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в проявлениях COVID-19. Эффекты ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов. *Кардиология*. 2020;60(4):4–9]. DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n1122
48. Zanasi A, Mazzolini M, Kantar A. A reappraisal of the mucoactive activity and clinical efficacy of bromhexine. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2017;12(1):7. DOI: 10.1186/s40248-017-0088-1
49. Lucas JM, Heinlein C, Kim T, Hernandez SA, Malik MS, True LD et al. The Androgen-Regulated Protease TMPRSS2 Activates a Proteolytic Cascade Involving Components of the Tumor Microenvironment and Promotes Prostate Cancer Metastasis. *Cancer Discovery*. 2014;4(11):1310–25. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-1010
50. Sonawane K, Barale SS, Dhanavade MJ, Waghmare SR, Nadaf NH, Kamble SA et al. Homology Modeling and Docking Studies of TMPRSS2 with Experimentally Known Inhibitors Camostat Mesylate, Nafamostat and Bromhexine Hydrochloride to Control SARS-Coronavirus-2. 2020. [Av. at: https://chemrxiv.org/articles/Homology_Modeling_and_Docking_Studies_of_TMPRSS2_with_Exper

- imentally_Known_Inhibitors_Camostat_Mesylate_Nafamostat_and_Bromhexine_Hydrochloride_to_Control_SARS-Coronavirus-2/12162360/1].
51. Habtemariam S, Nabavi SF, Ghavami S, Cismaru CA, Berindan-Neago I, Nabavi SM. Possible use of the mucolytic drug, bromhexine hydrochloride, as a prophylactic agent against SARS-CoV-2 infection based on its action on the Transmembrane Serine Protease 2. *Pharmacological Research*. 2020;157:104853. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104853
52. Ferrario CM, Schiffrin EL. Role of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Cardiovascular Disease. *Circulation Research*. 2015;116(1):206–13. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.302706
53. Lechowicz K, Drożdżal S, Machaj F, Rosik J, Szostak B, Zegan-Barańska M et al. COVID-19: The Potential Treatment of Pulmonary Fibrosis Associated with SARS-CoV-2 Infection. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(6):1917. DOI: 10.3390/jcm9061917
54. Asselta R, Paraboschi EM, Mantovani A, Duga S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. 2020. [Av. at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.30.20047878>].
55. Wambier CG, Goren A. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection is likely to be androgen mediated. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;83(1):308–9. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.04.032
56. Liaudet L, Szabo C. Blocking mineralocorticoid receptor with spironolactone may have a wide range of therapeutic actions in severe COVID-19 disease. *Critical Care*. 2020;24(1):318. DOI: 10.1186/s13054-020-03055-6
57. Stubnova V, Os I, Grundtvig M, Atar D, Waldum-Grevbo B. Spironolactone Treatment and Effect on Survival in Chronic Heart Failure Patients with Reduced Renal Function: A Propensity-Matched Study. *Cardiorenal Medicine*. 2017;7(2):128–36. DOI: 10.1159/000454933
58. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A et al. Rates of Hyperkalemia after Publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(6):543–51. DOI: 10.1056/NEJMoa040135
59. Alfano G, Ferrari A, Fontana F, Perrone R, Mori G, Ascione E et al. Hypokalemia in Patients with COVID-19. 2020. [Av. at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.06.14.20131169>].
60. Lomonosov Moscow State University Medical Research and Educational Center. Open Label Randomized Clinical Trial Bromhexine And Spironolactone For CoronaVirUs Infection Requiring Hospitalization. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04424134*. 2020. [Av. at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04424134>].
61. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. 2020. [Av. at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.06.22.20137273>].