

В. Д. Лук'янчук¹, Д. О. Гордійчук², О. О. Шевчук³ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ¹
Харківський національний медичний університет²Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України³**КЛЮЧОВІ ЛАНКИ ПАТОГЕНЕЗУ ЛЕГЕНЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ COVID-19
ТА ШЛЯХИ ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ****Ключові ланки патогенезу легеневої недостатності
при COVID-19 та шляхи фармакокорекції****В. Д. Лук'янчук¹, Д. О. Гордійчук², О. О. Шевчук³**ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН
України», м. Київ¹
Харківський національний медичний університет²
Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України³

Резюме. Виникнення та поширення нового коронавірусного захворювання COVID-19 стало всеохоплюючою кризою, що кинула виклик медицині й соціуму в усьому світі. Тяжкий перебіг COVID-19 являє собою клінічну картину вірусної пневмонії з вираженим респіраторним синдромом, що в подальшому може призводити до розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) та летальних наслідків. Правильне розуміння ключових патофізіологічних детермінант ускладнень з боку дихальної системи та гіпоксемії сприятиме проведенню максимально раціональної фармакоterapiї даного критичного стану.

Мета дослідження – проаналізувати та систематизувати дані щодо патогенезу ГРДС при коронавірусній хворобі та його фармакокорекції. Розуміння ланок патогенезу дасть змогу не лише виявити певні аспекти лікування COVID-19, а й попередити розвиток ускладнень у хворих.

Матеріали і методи. Опрацьовано матеріали з інформаційних Internet-ресурсів, публікації закордонних та українських фахових видань, медичної бази даних Medscape/PubMed за останні роки.

Результати. Проведено аналіз ключових ланок патогенезу ГРДС при COVID-19, роль цитокінового шторму в прогресуванні захворювання та розвитку артеріальної гіпоксемії і дихальної недостатності. Проведено огляд розвитку й «еволюцію» підходів до лікування захворювання, починаючи від спроб застосування похідних хлорохіну на початкових етапах до лікування етіотропними противірусними лікарськими засобами (типу «Ремдесивір», комбінації «Лопінавір»/«Ритонавір» та «Паксловід»), біосимілярів – моноклональних антитіл та їх комбінацій, проведення профілактики та лікування тромбоемболії та мікротромбозів, які можуть розвиватися внаслідок ендотеліальної дисфункції у таких пацієнтів, особли-

**Key links in pathogenesis of respiratory failure in
COVID-19 and pharmacological correction****V. D. Lukianchuk¹, D. O. Hordiichuk², O. O. Shevchuk³**Institute of Pharmacology and Toxicology of the National
Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv¹
Kharkiv National Medical University²
I. Horbachevsky Ternopil National Medical University³

e-mail: shevchukoo@tdmu.edu.ua

Summary. COVID-19 pandemic became a game-changer player in the whole world. The severe course of disease manifests with clinical signs of viral pneumonia with an advanced respiratory failure, which can later lead to the development of acute respiratory distress syndrome (ARDS) and fatal consequences. Correct understanding of the key pathophysiological determinants of complications and hypoxemia will contribute to the most rational pharmacotherapy.

The aim of the study – to analyze and systematize data on the pathogenesis of ARDS in coronavirus disease and its pharmacological correction. Understanding the key links will make possible not only to identify certain aspects of the treatment, but also to prevent the development of complications.

Materials and Methods. Publications of foreign and Ukrainian specialists were analyzed, including databases Medscape/PubMed.

Results. An analysis of the key links in the pathogenesis of ARDS, induced by COVID-19, the role of the cytokine storm in the progression of the disease and development of arterial hypoxemia and respiratory failure was carried out. An overview of the development and "evolution" of approaches to the treatment of the disease was conducted, starting from attempts to use chloroquine derivatives at the beginning of pandemic to etiotropic treatment with antiviral drugs (such as remdesivir, the combination of lopinavir/ritonavir and paxlovid); biosimilars – monoclonal antibodies and their combinations; prevention and treatment of thrombosis and microthrombosis, which may develop as a result of endothelial dysfunction in such patients, especially in the presence of comorbid pathology (for example, hypertension, diabetes mellitus, obesity). The latest recommendations and American and European protocols for the treatment of coronavirus disease are summarized.

во при наявності коморбідної патології (до прикладу, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, ожиріння). Узагальнено останні рекомендації та американські та європейські протоколи лікування коронавірусної хвороби.

Висновки. Проведений огляд найбільш популярних та доступних засобів фармакоterapi COVID-19 вказує на необхідність та раціональність у пошуку нових більш ефективних та менш токсичних засобів для боротьби з інфекцією та її ускладненнями.

Ключові слова: COVID-19; патогенез; легенева недостатність; цитокіни; фармакокорекція; протівірусні лікарські засоби; моноклональні антитіла.

ВСТУП

Виникнення та поширення нового коронавірусного захворювання COVID-19 стало всеохоплюючою кризою, що кинула виклик медицині й соціуму в усьому світі. Відповідальний за глобальну пандемію – вірус родини коронавірусів SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus), одноланцюговий РНК-вмісний штам виду SARSr-CoV роду бетакоронавірусів. Подібно до пацієнтів, у яких розвивається пневмоніт, у хворих на COVID-19, як правило, так само клінічно визначаються лихоманка, кашель, міалгія, втома та задишка. Симптоми і результати візуалізації при пневмоніті та при пневмонії, спричинені COVID-19, можуть бути дуже подібними, а раннє ПЛР-тестування виявитися хибнонегативним, що вкрай ускладнює діагностику та лікування в обох випадках. При рентгенологічному та патологоанатомічному обстеженні пацієнтів із коронавірусною хворобою виявлено запальний характер реакції у легенях, які швидше нагадували ознаки, які спостерігаються при гіперчутливому пневмоніті, ніж при інших вірусних пневмоніях [1–3]. Тяжкий перебіг COVID-19 являє собою клінічну картину вірусної пневмонії з вираженим респіраторним синдромом, що в подальшому може призводити до розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) [4, 5] та летальних наслідків. Правильне розуміння ключових патофізіологічних детермінант ускладнень з боку дихальної системи та гіпоксемії сприятиме проведенню максимально раціональної фармакоterapi даного критичного стану [6, 7].

Метою дослідження було проаналізувати та систематизувати дані щодо патогенезу ГРДС при коронавірусній хворобі та його фармакокорекції. Розуміння ланок патогенезу дасть змогу не лише виявити певні аспекти лікування COVID-19, а й попередити розвиток ускладнень у хворих.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Опрацьовано матеріали з інформаційних Internet-ресурсів, публікації закордонних та укра-

Conclusions. The review of the most popular and available medicines and pharmacotherapy for COVID 19 was performed. It indicates the necessity and rationality of finding new, more efficient and less toxic drugs to fight the infection and its complications.

Key words: COVID-19; pathogenesis; lung failure; cytokines; pharmacological correction; antiviral drugs; monoclonal antibodies

їнських фахових видань, медичної бази даних Medscape/PubMed за останні роки.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

При COVID-19 ми спостерігаємо збереження насичення киснем, незважаючи на його низький парціальний тиск в артеріальній крові. Це відбувається через зсув кривої дисоціації оксигемоглобіну вліво як наслідок легеневої гіпервентиляції та гіпоксемію, а також через можливі прямі вірусні взаємодії з гемоглобіном [8, 9]. Адекватність газообміну, насамперед, визначається балансом між легеневою вентиляцією та капілярним кровотоком, тобто відповідністю вентиляції/перфузії (V/Q). У початковій фазі формування COVID інфекції може відбуватися розвиток артеріальної гіпоксемії без одночасного збільшення частоти дихання, що згодом може викликати швидке погіршення клінічного перебігу хвороби [10–12].

Артеріальна гіпоксемія на ранній стадії коронавірусної інфекції перш за все спричинена невідповідністю V/Q та, отже, збереженням кровотоку з легеневої артерії у невентильованих альвеолах, що віддзеркалюється в тяжкості перебігу захворювання. Інфекція призводить до невеликого локального інтерстиціального набряку, особливо на межі між легневими структурами з різними еластичними властивостями [13, 14]. Через посилений набряк легень (що призводить до помутніння за типом «матового скла» та консолидації на знімках грудної клітки), втрати сурфактанту настає альвеолярний колапс, і значна частина серцевого викиду перфузується невентильованою легеневою тканиною, що призводить до внутрішньолегеневого шунтування [15].

Надалі, дихальний об'єм збільшується під час захворювання, що призводить до підвищення негативного інспіраторного внутрішньогрудного тиску. Останнє, у поєднанні з підвищеною проникністю легень через запалення, зрештою призводить до прогресуючого набряку, альвеолярного застою та ушкодження легень пацієнта. Згодом, набряк легень ще збільшується, виникає альвеолярний колапс та

ателектаз, що призводить до прогресивного зниження оксигенації [16, 17].

Збереження високого легеневого кровотоку в невентильованих альвеолах легень спричинене відносною недостатністю механізму гіпоксичної легеневої вазоконстрикції (звуження дрібних внутрішньолегеневих артерій у відповідь на альвеолярну гіпоксію) в умовах коронавірусної хвороби [18]. Вазоплегія коронавірусної етіології також, у свою чергу, впливає на втрату регуляції легеневої перфузії, що значно погіршує структурно-функціональний стан легеневої системи [19].

Не менш важливим фактором у патофізіології COVID-19 є порушення регуляції ренін-ангіотензинової системи. Ангіотензинперетворюючий фермент-2 (АПФ2) – основний функціональний рецептор, через який SARS-CoV-2 входить у клітини. Підвищені рівні експресії АПФ2 призводять до зростання концентрації ангіотензину-2 (АТ2), опосередковуючи легенеvu вазоконстрикцію. Також доведено, що рівні АТ2 у сироватці лінійно пов'язані та корелюють з вірусним навантаженням та ушкодженням легень при COVID-19 [20, 21].

Ушкодження ендотелію судин є центральною ланкою патогенезу COVID-19. Цитопатичний ефект цього вірусу може безпосередньо бути пов'язаний із його здатністю інфікувати ендотеліальні клітини капілярів легень, що експресують АПФ2. Важливо зауважити, що внутрішньосудинні мікротромби є результатом дисбалансу між прокоагулянтною та фібринолітичною активностями при гострому запаленні та ушкодженні ендотелію [22, 23]. Прокоагулянтна активність при COVID-інфекції може бути результатом опосередкованої системою комплексу активації зсідання крові, подібно до деяких форм тромботичної мікроангіопатії, або наслідком інгібування активації плазміногену та фібринолізу за рахунок підвищеної активності інгібітора активатора плазміногену. Дифузне внутрішньосудинне згортання (ДВЗ-синдром) також спостерігається у пацієнтів із тяжкою формою COVID-19. Цей феномен опосередкований вивільненням ендотеліальних тканинних факторів та активацією факторів згортання крові VII та XI. У багатьох пацієнтів із COVID-19 підвищується рівень D-димерів, що свідчить про утворення тромбів. Показник D-димеру використовують для прогнозування внутрішньолікарняної смертності при COVID-19, а ДВЗ-синдром зустрічається набагато частіше (71%) у пацієнтів із COVID-19 з несприятливим прогнозом, порівняно з 0,6 % тих, хто вижив [24]. Стан гіперкоагуляції призводить до подальшого погіршення невідповідності V/Q та ушкодження легеневої тканини. Більше того, коагуляція також модулюється шляхом активації С-реактивного білка та подальшої активації комплексу та синтезу в печінці фібриногену як білка гострої фази при COVID-інфекції [25].

Гостра гіпоксія, як наслідок сукупності структурно-функціональних порушень легень та запальних реакцій на рівні ендотелію капілярів під впливом коронавірусу посилюється ще й розвитком «цитокінового шторму», під час якого порушується метаболічна адаптація до гіпоксії через гіперпродукцію активних форм кисню (АФК) та активних форм азоту, здатних ушкоджувати клітинні структури, а також порушувати регуляцію та інактивувати багато ферментів енергетичного метаболізму (синтезу АТФ), включаючи перш за все комплекс субстратів циклу Кребса. Це призводить до енергетичного та окиснювально-відновного стресу, який, у свою чергу, зменшує проліферацію імунокomпетентних В- та Т-клітин, викликає збільшення продукції цитокінів та загибель клітин. Рівні АФК та активних форм азоту під час вірусіндукованого «цитокінового шторму» на тлі гіпоксії різко підвищуються в легенях та інших органах шляхом реалізації щонайменше двох різних механізмів. По-перше, зв'язування вірусної РНК з Toll-рецепторами (TLRs) призводить до зниження експресії генів мітохондріального електронного транспортного ланцюга, що збільшує продукцію мітохондріями супероксидного радикалу. По-друге, фагоцитарні клітини рекрутуються в легені, де разом з легневими фагоцитами активуються для підвищення активності НАДФН-оксидази, знову ж таки, для збільшення вироблення як внутрішньоклітинних, так і позаклітинних АФК, призначених для знищення патогенів. Накопичення АФК та виснаження кількості компонентів антиоксидантних систем призводить до розвитку оксидативного стресу, активації імунних реакцій та запалення. Завдяки здатності АФК вступати в реакцію практично з будь-якими біомолекулами, включаючи білки, ліпіди та нуклеїнові кислоти, підвищення їх рівня завжди пов'язане з нестабільністю геному, дисфункцією органел та апоптозом [26–29].

Як відомо, підвищення вмісту циркулюючих прозапальних цитокінів (наприклад інтерферону γ , інтерлейкінів (IL-1 β , IL-6, IL-12) та хемокінів CXCL10 та CCL2) пов'язане з легневими захворюваннями. Що стосується інфекції COVID-19, то доведено, що в інфікованих пацієнтів також виявляються високі рівні прозапальних цитокінів і хемокінів. Підвищення вмісту IL-1 β , IFN- γ , CXCL10 і CCL2 вказує на активацію функції клітин T-helper-1. Більш того, «цитокіновий шторм» є основним фактором, що посилює тяжкість клінічного перебігу коронавірусної інфекції. Відомо, що у пацієнтів із COVID-19, які знаходилися у відділеннях анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ), фіксували більш високі концентрації CXCL10, CCL2 і TNF- α , порівняно з тими, у яких інфекція перебігала легше та не вимагала госпіталізації у ВАІТ. Необхідно також підкреслити, що у пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2, на відміну від інфекції SARS-CoV, також спостерігається підвищен-

на секреція Th2-імуноорієнтованих цитокінів, таких, як IL-4 та IL-10, основною дією яких є пригнічення запалення. Ці дані чітко показують, що при інфекції SARS-CoV гострий респіраторний дистрес-синдром є кінцевою ланкою «цитокінового шторму», що супроводжується «атакою» імунної системи організму, що, у свою чергу, може спричинити розвиток ГРДС та поліорганну недостатність, кінцевим результатом чого у найважчих випадках інфекції SARS-CoV-2 є смерть [30].

Отже, основними компонентами, що беруть участь у розвитку «цитокінового шторму», є інтерферони, інтерлейкіни, особливо TNF- α , хемокіни, колонієстимулюючі фактори [31, 32].

При COVID-19 певна патогенетична роль у гіпоксичному каскаді належить дисфункції діафрагми. Діафрагмальна недостатність вже давно визнана одним з основних факторів смерті при різних системних нервово-м'язових розладах і корелює зі зростанням тяжкості, захворюваності та смертності при COVID-19. Вважається, що у таких пацієнтів слабкість діафрагми розвивається від недостатності, спричиненої ШВЛ, а також через наслідки системного запалення, включаючи сепсис. Дисфункція діафрагми як елемент критичного стану, що погіршує здатність дихального насоса компенсувати підвищене дихальне навантаження через травму легень та перевантаження їх рідиною, може призводити до тривалої дихальної недостатності та смерті. Додаткові дослідження підтвердили, що в середньому від 60 до 80 % механічно вентильованих пацієнтів мають клінічно значущу дисфункцію діафрагми [33, 34].

Таким чином, SARS-CoV-2 і пов'язаний з ним COVID-19, є ще не до кінця вивченою науковою спільнотою патологією з 2019 р. та ще багато що доведеться зрозуміти, і завдання на найближче майбутнє полягатиме в тому, щоб краще дослідити його патофізіологію, особливо беручи до уваги тривалу реконвалесценцію та розвиток long COVID. Сподіваємося, що успіхи в розумінні механізмів, що впливають на клінічний перебіг, та факторів, які визначають кінцевий результат, будуть корисними у розробці ефективних профілактичних стратегій та/або терапевтичних схем.

Наукова медична спільнота пройшла доволі тернистий шлях проб і помилок при лікуванні COVID-19. Безумовно, терапія безпосередньо залежить від тяжкості перебігу захворювання, супутньої патології та наявності ускладнень. Ми зосередимо свою увагу на етіотропному лікуванні, котре власне розпочалося із застосування уже відомих засобів. Такі противірусні лікарські засоби, як «Рибавірин», «Лопінавір»/«Ритонавір», були апробовані з урахуванням відомих механізмів дії в умовах лікування ВІЛ/СНІДу, SARS і MERS. «Лопінавір»/«Ритонавір» – це комбінований засіб з інгібіторів протеази,

який переважно використовувався для лікування ВІЛ-інфекції. Ця комбінація показала позитивний вплив і на інфекцію SARS-CoV. Комбінацію «Лопінавір»/«Ритонавір» використовували для лікування дорослих пацієнтів із SARS-CoV-2 з пневмонією, проте її ефективність та безпеку ще доведеться визначити. У контрольному дослідженні SARS лікування лопінавіром/ритонавіром з рибавірином показало найкращі результати порівняно з використанням тільки рибавірину [35–39].

Новітня комбінація противірусних лікарських засобів «Нірматрелвір» плюс «Ритонавір» продемонструвала доволі обнадійливі результати (EPIC-HR-дослідження). Paxlovid від Pfizer було схвалено для лікування COVID-19 у грудні 2021 р. ще до хвилі штаму «Омікрон». Однак станом на нині уже є повідомлення про неочікуваний rebound- феномен – пацієнти, які приймали цей комбінований лікарський засіб, повторно хворіють COVID-19 (підтверджено ПЛР). Перебіг короткий (коло трьох днів) та легкий, однак тут більше питань, ніж відповідей.

«Молнупіравір» – противірусний препарат, що пригнічує реплікацію деяких РНК-вірусів та використовується і для лікування COVID-19. Препарат був вперше розроблений для лікування грипу в університеті Еморі університетської фармацевтичної компанії «Drug Innovation Ventures at Emory» (DRIVE). У березні 2020 р. було виявлено активність молнупіравіру щодо SARS-CoV-2 [40, 41]. Сьогодні доведено, що цей засіб (800 мг кожних 12 год протягом 5 днів) у амбулаторних пацієнтів та у хворих групи підвищеного ризику з легким перебігом та середньої тяжкості коронавірусної інфекції на 30 % знижує ризик смерті та госпіталізації.

«Гідроксихлорохін» (HCQ) – 9-амінохінолін, який зазвичай використовується для лікування малярії, а також як протизапальний засіб при системному червоному вовчаку (СЧВ) та ревматоїдному артриті (РА). HCQ – аналог хлорохіну (CQ), в якому один з N-етильних замісників є β -гідроксильованим. Активність HCQ проти малярії еквівалентна активності CQ, та перевага надається HCQ, якщо потрібні високі дози через нижчу токсичності. Використання HCQ або CQ у якості протизапального засобу пов'язане зі здатністю сполук накопичуватися в макрофагах та лімфоцитах. Дослідження на клітинних лініях продемонстрували, що використання HCQ або CQ знижує секрецію прозапальних цитокінів, пригнічуючи надмірну імунну реакцію пацієнта [42]. Власне через здатність інгібувати викид цито- та хемокінів у процесі запалення та зменшення ураження тканин в місці запалення, вони і призначалися при коронавірусній інфекції.

Противірусна активність CQ *in vitro* відома з 1969 р. Непротоновані кон'юговані основи проти-малярійних засобів CQ та HCQ здатні проникати усередину клітини «хазяїна», де вони стають про-

тонованими катіонними частинками, які нездатні пройти назад через клітинну мембрану. Таким чином, ці сполуки концентруються в таких кислих органелах, як ендосоми та лізосоми, де рН низький. CQ та HCQ є інгібіторами клітинної аутофагії. Оскільки препарати є основами, то вони збільшують рН лізосом та апарату Гольджі, що, власне, і порушує функціонування ряду ферментів, включаючи кислотні гідролази та інгібують посттрансляційну модифікацію білків, що знову синтезуються. У випадку SARS-CoV-1 також було показано, що HCQ перешкоджає глікозилюванню клітинних рецепторів, хоча точний механізм та наслідки повністю не вивчені. Оскільки віруси проникають у свої клітини-мішені шляхом ендосомного ендцитозу, вони знаходяться в лізосомальному компартменті клітини-хазяїна. Відомо, що HCQ збільшує рН лізосом, що сприяє ефективному захопленню віріона всередині везикули, і передбачається, що віріони потім можуть підлягати деструкції літичними ферментами і, таким чином, інактивуватися. Запропоновано й інші механізми боротьби з вірусами за допомогою HCQ. Так, встановлено, що збільшення внутрішньоклітинної концентрації Zn^{2+} та іонофорів цинку в клітині-хазяїна інгібує реплікацію РНК SARS-CoV. HCQ власне є таким є іонофором. Також показано, що CQ зв'язується із залишками сілової кислоти, інгібуючи зв'язування білка S з гангліозидами, що містять сілову кислоту. Проте незважаючи на високу противірусну ефективність цих препаратів при COVID-19, спостерігаються значні побічні ефекти, пов'язані з їх використанням. Так, вже у квітні 2020 р. Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) висловило занепокоєння щодо безпеки використання CQ та HCQ у пацієнтів із COVID-19. Це сталося через збільшення надходження кількості повідомлень про серйозні порушення серцевого ритму в пацієнтів, які лікувалися від COVID-19. Виявлені серйозні серцево-судинні ускладнення CQ та HCQ, що застосовуються для лікування COVID-19, включають подовження інтервалу QT та шлуночкову тахікардію [43, 44]. На нині ці засоби не рекомендовані для лікування коронавірусної хвороби.

При тяжкій формі COVID-19 пробували використовувати внутрішньовенне введення імуноглобуліну, але його ефективність залишається поки що не до кінця визначеною та потребує подальших клінічних досліджень. Специфічні антитіла IgG вважаються більш ефективними при COVID-19 за рахунок посилення імунної відповіді в інфікованих. Імунотерапія специфічними антитілами IgG у комбінації з противірусними препаратами може бути експериментальним альтернативним способом лікування COVID-19 [45, 46]. Останні рекомендації NIH виступають проти застосування плазми реконвалесцентів у пацієнтів без імунодефіциту, а також проти використання колхіцину в госпіталізованих хворих.

На ранній стадії COVID-19 використання інтерферону (IFN)- α може знизити вірусне навантаження. Це стосується інгаляцій IFN- α у дозі 200 000–400 000 МО/кг або 2–4 мкг/кг на 2 мл води для ін'єкцій 2 рази на день упродовж 5–7 днів для осіб із групи високого ризику при тісному контакті з передбачуваними випадками зараження SARS-CoV-2 або тих, хто перебуває на ранній стадії, лише з проявами інфекції верхніх дихальних шляхів. Для цього пацієнтам варто ввести 1–2 упорскування в носову порожнину з обох сторін, 8–10 вдихів на ротоглотку IFN- α 2b на день впродовж 5–7 днів [47, 48].

«Ремдесивір», нуклеозидний аналог АТФ, який пригнічує РНК полімерази SARS-CoV-2, який первинно був розроблений для боротьби з лихоманкою Ебола, рекомендований FDA для лікування дітей та дорослих із позитивним ПЛР-тестом на коронавірусну інфекцію та легким перебігом і середньої тяжкості при загрози прогресування хвороби. Водночас, ВОЗ не рекомендує таке призначення.

Якщо у пацієнта виникає «цитокіновий шторм», то вважається доцільним використання моноклональних антитіл, до прикладу «Тоцилізумаб» – антагоніст рецепторів інтерлейкіну-6 (IL-6) або «Анакінра» – антагоніст рецепторів інтерлейкіну-1 (IL-1Ra) [49, 50]. Інтерлейкін-6 (IL-6) – це плейотропний прозапальний цитокін, який продукується різними типами клітин, включаючи лімфоцити, моноцити та фібробласти. Інфекція, викликана коронавірусом із тяжким гострим респіраторним синдромом, викликає дозозалежну продукцію IL-6 епітеліальними клітинами бронхів. Системне запалення, пов'язане з COVID-19, та гіпоксія на тлі дихальної недостатності можуть бути пов'язані з підвищеним викидом цитокінів, на що вказують підвищені рівні в крові IL-6, С-реактивного білка (СРБ), D-димеру та феритину. Передбачається, що зниження рівнів IL-6 та його ефектів може скоротити тривалість та/або тяжкість захворювання на COVID-19. Існує два класи інгібіторів IL-6, схвалених Управлінням з нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (FDA): моноклональні антитіла проти рецептора IL-6 (наприклад «Сарилумаб», «Тоцилізумаб») та моноклональні антитіла проти IL-6 (наприклад «Силтуксимаб»). Ці препарати були ухвалені для лікування пацієнтів із COVID-19, у яких спостерігається системне запалення [51–53]. Пацієнтам, у яких спостерігається швидка респіраторна декомпенсація через COVID-19, рекомендується використовувати тоцилізумаб. Деякі схеми передбачають призначення тоцилізумабу хворим, у яких спостерігається швидко зростаюча потреба в кисні під час приймання дексаметазону. В даний час немає достатніх доказів доцільності використання сарилумабу в пацієнтів із COVID-19, які знаходяться у відділенні інтенсивної терапії та яким потрібна інвазивна або неінвазивна вентиляція легень. Побічні реакції, що виникають

при лікуванні COVID-19 тоцилізумабом, включають підвищення рівня трансаміназ печінки, які залежать від дози препарату. Про інші побічні ефекти, такі, як ризик серйозних інфекцій (наприклад туберкульозу, бактеріальних або грибкових інфекцій) та перфорації кишечника, повідомлялося лише у контексті використання тоцилізумабу для лікування хронічних захворювань [64, 65].

Сьогодні активно вивчаються інгібітори JAK1/2. Проводяться клінічні плацебо контрольовані випробування RUXCOVID та RUXCOVID-DEVENT із застосуванням препаратів «Руксолітиніб» («Ruxolitinib») та NIAID ACTT-2 – «Баріцитиніб» («Baricitinib») окремо і у комбінації з ремдесивіром, результати яких на разі позитивні.

Якщо узагальнити, наразі не рекомендується використання засобу «Сотровімаб» («Sotrovimab»), який спочатку був єдиним моноклональним антитілом, показаним для лікування COVID-19, оскільки цей лікарський засіб зберігає свою активність лише проти вихідного варіанту омїкрон. Це ж стосується і комбінації препаратів «Тіхагевімаб» плюс «Сілгавімаб», яка має лише 50 % інгібіторну концентрацію в діапазоні можливої активності.

«Бєбтеловімаб» – це новіше моноклональне антитіло для лікування COVID-19, яке продемонструвало нейтралізуючу активність проти омїкрону, включаючи субваріант BA.2. У лютому 2022 р. його було схвалено як засіб з доведеною ефективністю проти різних штамів SARS-CoV-2, який повинен призначатися протягом перших семи днів захворювання.

Антибіотики та/або протигрибкові препарати в умовах коронавірусної інфекції використовуються при таких супутніх інфекціях, як мікоплазма та хламідіоз [54, 55]. Доведено, що антипаразитарний препарат «Івермектин» *in vitro* має широкий спектр противірусної активності та інгібує реплікацію SARS-CoV-2. Цей препарат у клітинах Vero-hSLAM вже через 2 год після зараження SARS-CoV-2 здатний зменшити ~5000-кратну реплікацію вірусної РНК. Однак івермектин не продемонстрував значних переваг при COVID-19 [56]. Кілька проведених рандомізованих досліджень та ретроспективні когортні дослідження продемонстрували дуже суперечливі результати, були неповними та з багатьма обмежувачими факторами. Власне, цей засіб не рекомендують до використання згідно з NIH COVID-19 Treatment Guidelines (оновлення 29.04.2022), оскільки його застосування не зменшувало частоту госпіталізації чи візитів до лікаря серед амбулаторних пацієнтів групи високого ризику.

На сьогодні китайські медики виступають за короткострокову терапію стероїдами у низьких або помірних дозах задля запобігання розвитку ускладнень COVID-19. Їх використання залежить від тяжкості інфекції, ступеня задишки, з/або без ГРДС. Кор-

тикостероїди можуть вводиться протягом 3–7 днів [57–59]. Згідно з рекомендаціями IDSA, COVID-19 Guideline, Part 1: Treatment and Management. Version 8.0.0. – застосування глюкокортикоїдів у госпіталізованих пацієнтів із тяжким перебігом більш ніж виправдано. Водночас, вони не рекомендують їх для амбулаторних хворих, і проти використання для такої когорти ремдесивіру.

Відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства з тромбозу та гемостазу та французьких рекомендацій, профілактичне дозування гепарину на низькомолекулярних гепаринах показане, якщо хворі на COVID-19 потребують інтенсивної терапії та за відсутності протипоказань. Антикоагулянти необхідно призначати, якщо є якісь докази інтенсивного тромбоутворення або є вагома підозра на тромбоемболію легеневої артерії. Результати аналізу численних звітів про тромботичні ускладнення у тяжкохворих пацієнтів із COVID-19 показали доцільність застосування антикоагулянтів для тромбопрофілактики у тяжких хворих, що може знизити частоту тромбозів. З цією метою було запропоновано кілька парадигм Helms та співавт. [60], які продемонстрували, що антикоагуляція не була пов'язана зі збільшенням кровотеч, відмінностями у смертності або тривалості перебування у відділенні інтенсивної терапії, порівняно з пацієнтами, які отримують звичайну профілактику лікування. У спостережному ретроспективному дослідженні Раганіре та співавт. [61] оцінили зв'язок між призначенням внутрішньолікарняної антикоагуляції та виживанням у великій популяції госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 та показали, що застосування антикоагулянтів пов'язане з поліпшенням наслідків та прогнозу серед хворих, госпіталізованих із COVID-19. Декілька рандомізованих досліджень підтверджують гіпотезу, що ефективна антикоагулянтна терапія високими дозами визначає прогноз COVID-19 лише при помірному захворюванні, але не у тяжкій формі, при якій профілактичне лікування – це найкращий спосіб уникнути кровотечі, але він не дає жодних переваг з точки зору результату хвороби. Таким чином, автори [62, 63] приходять висновку, що баланс користі та ризику під час застосування антикоагулянтів має враховувати ризик кровотеч.

Використання N-ацетилцистеїну при COVID-19 багато в чому визначається попередніми дослідженнями противірусної дії. Визначено здатність N-ацетилцистеїну синтезувати глутатіон, покращувати проліферативну відповідь Т-лімфоцитів та модулювати запальний процес. N-ацетилцистеїн пропонується як потенційний терапевтичний підхід для блокування активації NF-κB та вирішення проблеми синдрому «цитокінового шторму», а також респіраторного дистресу в пацієнтів, які страждають від пневмонії COVID-19. Враховуючи, що при тяжкій формі COVID-19 існує високий ризик розвитку

ідіопатичного легеневого фіброзу, ефективність N-ацетилцистеїну для уповільнення швидкості зниження життєвої ємності легень та їх здатності до дифузії монооксиду вуглецю при одноразовому виходу є раціональною. Таким чином, передбачається, що високі дози N-ацетилцистеїну можуть підвищити вроджений та адаптивний імунітет за рахунок збільшення запасів глутатіону в Т-лімфоцитах, а також модулювати відповіді імунної системи, щоб знизити рівень тяжкості інфекції COVID-19 і, таким чином, покращити результати лікування пацієнтів [66–68].

Оскільки через поширення коронавірусної хвороби кількість госпіталізацій збільшується, першою лінією захисту для пацієнтів із COVID-19 з респіраторним дистрес-синдромом став «Сальбутамол». Пацієнти похилого віку з астмою або хронічною обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) та недоношені діти з ураженням легень через респіраторно-синцитіальний вірус значною мірою покладаються на дозовані інгалятори сальбутамолу під тиском (pressurised metered dose inhaler, pMDI). Сальбутамол усередину (таблетки та сиропи) не застосовують при раптовому затрудненні дихання або нападах астми. Лікарське лікування загострень астми ґрунтується на рMDI та небулайзерах для доставки β_2 -агоністів короткої дії (SABA) та мускаринових антагоністів короткої дії (SAMA) у легені разом із кортикостероїдами. Правильного вдихання інгаляційних ліків недостатньо для усунення бронхоспазму в пацієнтів, які не можуть нормально говорити або дихати. У випадках, коли рMDI не може бути надійно використаний, сальбутамол для внутрішньовенного введення схвалений Міністерством охорони здоров'я Канади для лікування загострень астми, які не піддаються інгаляційній терапії. Однак дані про ефективність та дієвість внутрішньовенного введення сальбутамолу при COVID-19 відсутні. Внутрішньовенно сальбутамол необхідно призначати пацієнтам із високим ступенем залежності з безперервним моніторингом електрокардіограми та моніторингом електролітів 2 рази на день на предмет можливої гіпокаліємії та надмірної концентрації лактату в сироватці

крові. Коли стан хворого покращується, необхідно зменшити кількість внутрішньовенних інфузій перш ніж зменшувати частоту прийому небулайзованих бронходилататорів [69, 70].

Показано, що антагоністи рецепторів гістаміну-2 (H2RA), наприклад фамотидин, мають противірусні властивості, інгібуючи реплікацію ВІЛ *in vitro*. Роль фамотидину в розвитку SARS-CoV-2 було з'ясовано у дослідженні [71]. Проведено молекулярне моделювання, щоб передбачити структури білків, що кодуються вірусом. Після перевірки бази даних ліків потенційних фармакологічних агентів, які можуть впливати на передбачені білки, встановлено, що фамотидин може діяти як інгібітор 3CL pro (3-хімоліпсинаподібна протеаза), ключового ферменту в життєвому циклі SARS-CoV-2. Також показано, що дія фамотидину спрямована на зниження ризику інтубації або смерті серед госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 [72, 73].

Попередні дослідження показали, що інгібітор протонної помпи (ІПП) «Омепразол» здатний пригнічувати реплікацію вірусу, запобігаючи підкисненню лізосом. Більш того, омепразол перешкоджає вірусному утворенню SARS-CoV-2 в концентраціях у плазмі вище терапевтичних (8 мкМ). Тим не менш, у терапевтичних концентраціях ІПП посилює анти-SARS-CoV-2 ефекти інгібітора протеази – апротиніну в 2,7 рази. Таким чином, комбінація апротиніну з омепразолом може бути перспективною для терапії COVID-19. Для цього є підстави для раціонального використання цих ліків, враховуючи їхню широку доступність, низьку вартість, вищу біодоступність та кращу переносимість у цілому. Нове показання для використання H₂-блокаторів та ІПП при COVID-19 все ще знаходиться на стадії підтверджуючих досліджень [74, 75].

ВИСНОВКИ

Проведений огляд найбільш популярних та доступних засобів фармакотерапії COVID-19 вказує на необхідність та раціональність у пошуку нових більш ефективних та менш токсичних засобів для боротьби з інфекцією та її ускладненнями.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Wu Z. 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 / Z. Wu, J. M. McGoogan // JAMA. – 2020. – Vol. 323, No. 13. – P. 1239–1242.
2. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed

death-1/programmed death ligand 1 therapy / J. Naidoo, X. Wang, K. M. Woo [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2017. – Vol. 35, No. 7. – P. 709.

3. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection / A. Bernheim, X. Mei, M. Huang [et al.] // Radiology. – 2020. – No. 1. – P. 200463.

4. COVID-19 does not lead to a "typical" acute respiratory distress syndrome / L. Gattinoni, S. Coppola, M. Cressoni [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2020. – Vol. 201 – P. 1299–1300.
5. Sinha P. Phenotypes in acute respiratory distress syndrome: moving towards precision medicine / P. Sinha, C.S. Calfee // *Curr. Opin. Crit. Care*. – 2019. Vol. 25, No. 1. – P. 12–20.
6. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? / L. Gattinoni, D. Chiumello, P. Caironi [et al.] // *Intensive Care Medicine*. – 2020. – Vol. 46, No. 6. – P. 1099–1102.
7. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 / N. Zhu, D. Zhang, W. Wang [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 382, No. 8. – P. 727–733.
8. Lung inhomogeneity in patients with acute respiratory distress syndrome / M. Cressoni, P. Cadringer, C. Chiurazzi [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2014. – Vol. 189, No. 2. – P. 149–158.
9. Respiratory drive in critically ill patients. Pathophysiology and clinical implications / K. Vaporidi, E. Akoumianaki, I. Telias [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2020. – Vol. 201, No. 1. – P. 20–32.
10. Silent hypoxia: a harbinger of clinical deterioration in patients with COVID-19 / R. G. Wilkerson, J. D. Adler, N. G. Shah [et al.] // *Am. J. Emerg. Med.* – 2020. – Vol. 38, No. 10. – P. 2243–e5.
11. The pathophysiology of 'happy' hypoxemia in COVID-19 / S. Dhont, E. Derom, E. Van Braeckel [et al.] // *Respir. Res.* – 2020. – Vol. 21, No. 1. – P. 1–9.
12. González-Duarte A. Is "happy hypoxia" in COVID-19 a disorder of autonomic interoception? A hypothesis / A. González-Duarte, L. Norcliffe-Kaufmann // *Clin. Auton. Res.* – 2020. – Vol. 30, No. 4. – P. 331–333.
13. Ендотеліальна дисфункція при COVID-19 : огляд літератури / А. І. Плак, О. О. Шевчук, С. М. Палій [та ін.] // *Український медичний часопис*. – 2021. – Т. 3, № 143. – P. 1–7.
14. D'Alonzo G. E. Respiratory failure, mechanisms of abnormal gas exchange, and oxygen delivery / G. E. D'Alonzo, D. R. Dantzker // *Med. Clin. North Am.* – 1983. – Vol. 67, No. 3. – P. 557–571.
15. Intubation and ventilation amid the COVID-19 outbreak: Wuhan's experience / L. Meng, H. Qiu, L. Wan [et al.] // *Anesthesiology*. – 2020. – Vol. 132, No. 6. – P. 1317–1332.
16. Tobin M. J. Respiratory drive measurements do not signify conjectural patient self-inflicted lung injury / M. J. Tobin, A. Jubran, F. Laghi // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2021. – Vol. 203, No. 1. – P. 142–143.
17. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome / R. G. Brower, M. A. Matthay, A. Morris [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342, No. 18. – P. 1301–1308.
18. Twenty years of vasoplegic syndrome treatment in heart surgery. Methylene blue revised / P. R. Evora, L. Alves Junior, C. A. Ferreira [et al.] // *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* – 2015. – Vol. 30, No. 1. – P. 84–92.
19. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19 / M. Ackermann, S. E. Verleden, M. Kuehnel [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383, No. 2. – P. 120–128.
20. A Retrospective study from 2 centers in China on the effects of continued use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in patients with hypertension and COVID-19 / Z. Wang, D. Zhang, S. Wang [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2020. – N. 26. – P. e926651.
21. Association of renin-angiotensin system inhibitors with severity or risk of death in patients with hypertension hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China / J. Li, X. Wang, J. Chen [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol. 5, No. 7. – P. 825–830.
22. Acute thrombotic vascular events complicating influenza-associated pneumonia / T. Ishiguro, K. Matsuo, S. Fujii [et al.] // *Respir. Med. Case Rep.* – 2019. – Vol. 14, No. 28. – P. 100884.
23. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19 / J. Thachil, N. Tang, S. Gando [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 18, No. 5. – P. 1023–1026.
24. Lippi G. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis / G. Lippi, M. Plebani, B. M. Henry // *Clin. Chim. Acta.* – 2020. – N. 506. – P. 145–148.
25. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection / H. Han, L. Yang, R. Liu [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2020. – Vol. 58, No. 7. – P. 1116–1120.
26. Sinha P. Is a "cytokine storm" relevant to COVID-19? / P. Sinha, M.A. Matthay, C.S. Calfee // *JAMA Internal Medicine*. – 2020. – Vol. 180, No. 9. – P. 1152–1154.
27. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta, D. F. McAuley, M. Brown [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 395, No. 10229. – P. 1033–1034.
28. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients / S. Wan, Q. Yi, S. Fan [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2020. – Vol. 189, No. 3. – P. 428–437.
29. Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: A clinical retrospective study in Wuhan, China / B. Xu, C.Y. Fan, A.L. Wang [et al.] // *J. Infect.* – 2020. – Vol. 81, No. 1. – P. e51–e60.
30. The dynamic changes in cytokine responses in COVID-19: a snapshot of the current state of knowledge / M. Buszko, J. H. Park, D. Verthelyi [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2020. – N. 21. – P. 1146–1451.
31. Cytokine levels in critically ill patients with COVID-19 and other conditions / M. Kox, N. J. Waalders, E. J. Kooistra [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 324, N. 15. – P. 1565–1567.
32. Mangalmurti N. Cytokine storms: understanding COVID-19 / N. Mangalmurti, C. A. Hunter. *Immunity*. – 2020. – Vol. 53, No. 1. – P. 19–25.
33. Respiratory muscle performance screening for infectious disease management following COVID-19: a highly pressurized situation / R. Severin, R. Arena, C. J. Lavie [et al.] // *Am. J. Med.* – 2020. – Vol. 133, No. 9. – P. 1025–1032.
34. Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19 / A. Carfi, R. Bernabei, F. Landi [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 324, No. 6. – P. 603–605.

35. Antiviral drug discovery: preparing for the next pandemic / C.S. Adamson, K. Chibale, R. J. M. Goss [et al.] // *Chem. Soc. Rev.* – 2021. – Vol. 50, No. 6. – P. 3647–3655.
36. Effect of the early use of antivirals on the COVID-19 pandemic. A computational network modeling approach / J. M. Benlloch, J. C. Cortés, D. Martínez-Rodríguez [et al.] // *Chaos Solitons Fractals.* – 2020. – No. 140. – P. 110168.
37. Antivirals for COVID-19: A critical review / A. Frediansyah, R. Tiwari, K. Sharun [et al.] // *Clin. Epidemiol. Glob. Health.* – 2021. – No. 9. – P. 90–98.
38. Remdesivir: a review of its discovery and development leading to emergency use authorization for treatment of COVID-19 / R.T. Eastman, J. S. Roth, K. R. Brimacombe [et al.] // *ACS Cent. Sci.* – 2020. – Vol. 6, No. 5. – P. 672–683.
39. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option / T. T. Yao, J. D. Qian, W. Y. Zhu [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol. 92, No. 6. – P. 556–563.
40. Discovery, development, and patent trends on Molnupiravir: a prospective oral treatment for COVID-19 / M. Imran, M. Kumar Arora, S. M. B. Asdaq [et al.] // *Molecules.* – 2021. – Vol. 26, No. 19. – P. 5795.
41. Human safety, tolerability, and pharmacokinetics of Molnupiravir, a novel broad-spectrum oral antiviral agent with activity against SARS-CoV-2 / W. P. Painter, W. Holman, J. A. Bush [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2021. – Vol. 65, No. 5. – P. e02428–20.
42. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19 / P. Colson, J. M. Rolain, J. C. Lagier [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2020. – Vol. 55, No. 4. – P. 105932.
43. Choudhary R. Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance / R. Choudhary, A. K. Sharma // *New Microbes New Infect.* – 2020. – N. 35. – P. 100684.
44. Colson P. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2 / P. Colson, J. M. Rolain, D. Raoult // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2020. – Vol. 55, No. 3. – P. 105923.
45. Jawhara S. Could intravenous immunoglobulin collected from recovered coronavirus patients protect against COVID-19 and strengthen the immune system of new patients? / S. Jawhara // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, No. 7. – P. 2272.
46. Intravenous immunoglobulin immunotherapy for coronavirus disease-19 (COVID-19) / C. Galeotti, S. V. Kaveri // *Bayry Clin. Transl. Immunology.* – 2020. – Vol. 9, No. 10. – P. e1198.
47. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes / R. Channappanavar, A. R. Fehr, J. Zheng [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2019. – Vol. 129, No. 9. – P. 3625–3639.
48. Interferon-beta and interferon-gamma synergistically inhibit the replication of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV) / B. Jr. Sainz, E. C. Mossel, C. J. Peters [et al.] // *Virology.* – 2004. – Vol. 329, No. 1. – P. 11–17.
49. Clinical efficacy of anakinra to mitigate CAR T-cell therapy-associated toxicity in large B-cell lymphoma / P. Strati, S. Ahmed, P. Kebriaei [et al.] // *Blood Adv.* – 2020. – Vol. 4, No. 13. – P. 3123–3127.
50. Use of Anakinra to Prevent Mechanical Ventilation in Severe COVID-19: A Case Series / I. Navarro-Millán, S. E. Sattui, A. Lakhanpal [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2020. – Vol. 72, No. 12. – P. 1990–1997.
51. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? / B. Liu, M. Li, Z. Zhou [et al.] // *J. Autoimmun.* – 2020. – No. 111. – P. 102452.
52. The association of interleukin-6 value, interleukin inhibitors, and outcomes of patients with COVID-19 in New York City / T. Maeda, R. Obata, D. Rizk [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2021. – Vol. 93, No. 1. – P. 463–471.
53. IL-6 serum levels predict severity and response to tocilizumab in COVID-19: An observational study / J. M. Galván-Román, S. C. Rodríguez-García, E. Roy-Vallejo [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2021. – Vol. 147, No. 1. – P. 72–80.
54. Antibiotic use in patients with COVID-19: a 'snapshot' Infectious Diseases International Research Initiative (ID-IRI) survey / B. Beović, M. Doušak, J. Ferreira-Coimbra [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2020. – Vol. 75, No. 11. – P. 3386–3390.
55. Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy / M. Chedid, R. Waked, E. Haddad [et al.] // *J. Infect. Public Health.* – 2021. – No. 5. – P. 570–576.
56. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro / L. Caly, J. D. Druce, M. G. Catton [et al.] // *Antiviral Res.* – 2020. – No. 178. – P. 104787.
57. Corticosteroid therapy for coronavirus disease 2019-related acute respiratory distress syndrome: a cohort study with propensity score analysis / C. Wu, D. Hou, C. Du [et al.] // *Crit. Care.* – 2020. – Vol. 24, No. 1. – P. 643.
58. Mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome and corticosteroids use: a systematic review and meta-analysis / S. S. Hasan, T. Capstick, R. Ahmed [et al.] // *Expert Rev. Respir. Med.* – 2020. – No. 11. – P. 1149–1163.
59. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis / Z. Ye, Y. Wang, L. E. Colunga-Lozano [et al.] // *CMAJ.* – 2020. – Vol. 192, No. 27. – P. 756–767.
60. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study / J. Helms, C. Tacquard, F. Severac [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2020. – No. 6. – P. 1089–1098.
61. Heparin: An essential drug for modern medicine / C. Hao, H. Xu, L. Yu [et al.] // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* – 2019. – Vol. 163. – P. 1–19.
62. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy / N. Tang, H. Bai, X. Chen [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – No. 5. – P. 1094–1099.
63. Effects of nebulized antithrombin and heparin on inflammatory and coagulation alterations in an acute lung injury model in rats / M. Camprubí-Rimblas, N. Tantinyà, R. Guillaumat-Prats [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – No. 3. – P. 571–583.

64. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab / X. Xu, M. Han, T. Li [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2020. – Vol. 117, No. 20. – P. 10970–10975.

65. Tocilizumab treatment for cytokine release syndrome in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: survival and clinical outcomes / C.C. Price, F.L. Altice, Y. Shyr [et al.] // *Chest.* – 2020. – Vol. 158, No. 4. – P. 1397–1408.

66. N-acetylcysteine-loaded PLGA nanoparticles outperform conventional N-acetylcysteine in acute lung injuries in vivo / A. A. Karimi Zarchi, M. A. Faramarzi, K. Gilani [et al.] // *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials.* – 2017. – Vol. 66, No. 9. – P. 443–454.

67. Case report: use of hydroxychloroquine and N-acetylcysteine for treatment of a COVID-19 positive patient / C. Puyo, D. Kreig, V. Saddi [et al.] // *F1000Research.* – 2020. – No. 9. – P. 491.

68. Reactive oxygen species as an initiator of toxic innate immune responses in retort to SARS-CoV-2 in an ageing population, consider N-acetylcysteine as early therapeutic intervention / A. Nasi, S. McArdle, G. Gaudernack [et al.] // *Toxicol. Rep.* – 2020. – No. 7. – P. 768–771.

69. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. N. van Doremalen,

T. Bushmaker, D. H. Morris [et al.] // *J. Med.* – 2020. – Vol. 382, No. 16. – P. 1564–1567.

70. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China / F. Wu, S. Zhao, B. Yu [et al.] // *Nature.* – 2020. – No. 579. – P. 265–269.

71. Ari A. Practical strategies for a safe and effective delivery of aerosolized medications to patients with COVID-19 / A. Ari // *Respir. Med.* – 2020. – No. 6. – P. 167:105987.

72. Famotidine use and quantitative symptom tracking for COVID-19 in non-hospitalised patients: a case series / T. Janowitz, E. Gablenz, D. Pattinson [et al.] // *Gut.* – 2020. – Vol. 69, No. 9. – P. 1592–1597.

73. The in-vitro effect of famotidine on Sars-CoV-2 proteases and virus replication / M. Loffredo, H. Lucero, D.Y. Chen [et al.] // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11(1), N. 8. – P. 5433.

74. Proton pump inhibitors: review of emerging concerns / A. K. Nehra, J. A. Alexander, C. G. Loftus [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – 2018. – Vol. 93, No. 2. – P. 240–246.

75. Paradoxical relationship between proton pump inhibitors and COVID-19: A systematic review and meta-analysis / M. Zippi, S. Fiorino, R. Budriesi [et al.] // *World Journal of Clinical Cases.* – 2021. – Vol. 9, No. 12. – P. 2763.

REFERENCES

1. 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): 1239-42.

2. Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, Chaft JE, Segal NH, Callahan MK, Lesokhin AM, Rosenberg J. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35(7): 709.

3. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, Diao K, Lin B, Zhu X, Li K, Li S. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology.* 2020: 200463.

4. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 does not lead to a "typical" acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2020;201(10): 1299-300.

5. Sinha P, Calfee CS. Phenotypes in acute respiratory distress syndrome: moving towards precision medicine. *Curr Opin Crit Care.* 2019;25(1): 12-20.

6. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, Camporota L. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive care medicine.* 2020;46(6): 1099-102.

7. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8): 727-33.

8. Cressoni M, Cadringer P, Chiurazzi C, Amini M, Gallazzi E, Marino A, Brioni M, Carlesso E, Chiumello D, Quintel M, Bugeo G. Lung inhomogeneity in patients with acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2014;189(2): 149-58.

9. Vaporidi K, Akoumianaki E, Telias I, Goligher EC, Brochard L, Georgopoulos D. Respiratory drive in critically ill patients. Pathophysiology and clinical implications. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2020;201(1): 20-32.

10. Wilkerson RG, Adler JD, Shah NG, Brown R. Silent hypoxia: a harbinger of clinical deterioration in patients with COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020;38(10): 2243-e5.

11. Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of 'happy' hypoxemia in COVID-19. *Respir Res.* 2020;21(1): 1-9.

12. González-Duarte A, Norcliffe-Kaufmann L. Is "happy hypoxia" in COVID-19 a disorder of autonomic interoception? A hypothesis. *Clin Auton Res.* 2020;30(4): 331-3.

13. Pak AI, Shevchuk OO, Pali SM, Selskyi BP, Korda MM. Endothelial dysfunction at COVID-19 (Literature review). *Ukr med chasop.* 2021;3(143)V/VI: 1-7. Ukrainian.

14. D'Alonzo GE, Dantzker DR. Respiratory failure, mechanisms of abnormal gas exchange, and oxygen delivery. *Med Clin North Am.* 1983;67(3): 557-71.

15. Meng L, Qiu H, Wan L, Ai Y, Xue Z, Guo Q, Deshpande R, Zhang L, Meng J, Tong C, Liu H, Xiong L. Intubation and Ventilation amid the COVID-19 Outbreak: Wuhan's Experience. *Anesthesiology.* 2020 Jun;132(6):1317-32.

16. Tobin MJ, Jubran A, Laghi F. Respiratory drive measurements do not signify conjectural patient self-inflicted lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(1): 142-3
17. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342(18): 1301-8.
18. Evora PR, Alves Junior L, Ferreira CA, Menardi AC, Bassetto S, Rodrigues AJ, Scorzoni Filho A, Vicente WV. Twenty years of vasoplegic syndrome treatment in heart surgery. Methylene blue revised. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2015;30(1): 84-92.
19. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2): 120-8
20. Wang Z, Zhang D, Wang S, Jin Y, Huan J, Wu Y, Xia C, Li Z, Qi X, Zhang D, Han X, Zhu X, Qu Y, Wang Q. A Retrospective study from 2 centers in China on the effects of continued use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in patients with hypertension and COVID-19. *Med Sci Monit.* 2020;26: e926651.
21. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. Association of renin-angiotensin system inhibitors with severity or risk of death in patients with hypertension hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7): 825-30.
22. Ishiguro T, Matsuo K, Fujii S, Takayanagi N. Acute thrombotic vascular events complicating influenza-associated pneumonia. *Respir Med Case Rep.* 2019;28: 100884.
23. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, Clark C, Iba T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5): 1023-26.
24. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;506: 145-8.
25. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, Liu XH, Zhu CL. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7): 1116-20.
26. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a "cytokine storm" relevant to COVID-19?. *JAMA internal medicine.* 2020;180(9): 1152-4.
27. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet.* 2020;395(10229): 1033-4.
28. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, Lang C, Xiao Q, Xiao K, Yi Z, Qiang M, Xiang J, Zhang B, Chen Y, Gao C. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients. *Br J Haematol.* 2020;189(3): 428-37.
29. Xu B, Fan CY, Wang AL, Zou YL, Yu YH, He C, Xia WG, Zhang JX, Miao Q. Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: A clinical retrospective study in Wuhan, China. *J Infect.* 2020;81(1): e51-e60
30. Buszko M, Park JH, Verthelyi D, Sen R, Young HA, Rosenberg AS. The dynamic changes in cytokine responses in COVID-19: a snapshot of the current state of knowledge. The dynamic changes in cytokine responses in COVID-19: A snapshot of the current state of knowledge. *Nat. Immunol.* 2020;21: 1146-51.
31. Kox M, Waalders NJ, Kooistra EJ, Gerretsen J, Pickkers P. Cytokine levels in critically ill patients with COVID-19 and other conditions. *Jama.* 2020;324(15): 1565-7.
32. Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine storms: understanding COVID-19. *Immunity.* 2020;53(1): 19-25.
33. Severin R, Arena R, Lavie CJ, Bond S, Phillips SA. Respiratory muscle performance screening for infectious disease management following COVID-19: a highly pressurized situation. *Am J Med.* 2020;133(9): 1025-32.
34. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324 (6): 603-5.
35. Adamson CS, Chibale K, Goss RJM, Jaspars M, Newman DJ, Dorrington RA. Antiviral drug discovery: preparing for the next pandemic. *Chem Soc Rev.* 2021;50(6): 3647-55
36. Benlloch JM, Cortés JC, Martínez-Rodríguez D, Julián RS, Villanueva RJ. Effect of the early use of antivirals on the COVID-19 pandemic. A computational network modeling approach. *Chaos Solitons Fractals.* 2020;140: 110168.
37. Frediansyah A, Tiwari R, Sharun K, Dhama K, Harapan H. Antivirals for COVID-19: A critical review. *Clin Epidemiol Glob Health.* 2021;9: 90-8.
38. Eastman RT, Roth JS, Brimacombe KR, Simeonov A, Shen M, Patnaik S, Hall MD. Remdesivir: a review of its discovery and development leading to emergency use authorization for treatment of COVID-19. *ACS Cent Sci.* 2020;6(5): 672-83
39. Yao TT, Qian JD, Zhu WY, Wang Y, Wang GQ. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J Med Virol.* 2020;92(6): 556-63.
40. Imran M, Kumar Arora M, Asdaq SMB, Khan SA, Alaql SI, Alshammari MK, Alshehri MM, Alsharari AS, Mateq Ali A, Al-Shammeri AM, Alhazmi BD, Harshan AA, Alam MT, Abida. Discovery, development, and patent trends on Molnupiravir: a prospective oral treatment for COVID-19. *Molecules.* 2021;26(19): 5795.
41. Painter WP, Holman W, Bush JA, Almazedi F, Malik H, Eraut NCJE, Morin MJ, Szewczyk LJ, Painter GR. Human safety, tolerability, and pharmacokinetics of molnupiravir, a novel broad-spectrum oral antiviral agent with activity against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(5): e02428-20.
42. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(4): 105932.
43. Choudhary R, Sharma AK. Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs

- in fighting COVID-19: trends, scope and relevance. *New Microbes New Infect.* 2020;35: 100684.
44. Colson P, Rolain JM, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(3): 105923.
45. Jawhara S. Could intravenous immunoglobulin collected from recovered Coronavirus patients protect against COVID-19 and strengthen the immune system of new patients? *Int J Mol Sci.* 2020;21(7): 2272.
46. Galeotti C, Kaveri SV, Bayry J. Intravenous immunoglobulin immunotherapy for coronavirus disease-19 (COVID-19). *Clin Transl Immunology.* 2020;16;9(10): e1198.
47. Channappanavar R, Fehr AR, Zheng J, Wohlford-Lenane C, Abrahante JE, Mack M, Sompallae R, McCray PB Jr, Meyerholz DK, Perlman S. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. *J Clin Invest.* 2019;129(9): 3625-39.
48. Sainz B Jr, Mossel EC, Peters CJ, Garry RF. Interferon-beta and interferon-gamma synergistically inhibit the replication of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV). *Virology.* 2004;329(1): 11-7.
49. Strati P, Ahmed S, Kebriaei P, Nastoupil LJ, Claussen CM, Watson G, Horowitz SB, Brown ART, Do B, Rodriguez MA, Nair R, Shpall EJ, Green MR, Neelapu SS, Westin JR. Clinical efficacy of anakinra to mitigate CAR T-cell therapy-associated toxicity in large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2020;4(13): 3123-7.
50. Navarro-Millán I, Sattui SE, Lakhanpal A, Zisa D, Siegel CH, Crow MK. Use of Anakinra to prevent mechanical ventilation in severe COVID-19: A case series. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(12): 1990-7.
51. Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun.* 2020;111: 102452.
52. Maeda T, Obata R, Rizk DO D, Kuno T. The association of interleukin-6 value, interleukin inhibitors, and outcomes of patients with COVID-19 in New York City. *J Med Virol.* 2021;93(1): 463-71.
53. Galván-Román JM, Rodríguez-García SC, Roy-Vallejo E, Marcos-Jiménez A, Sánchez-Alonso S, Fernández-Díaz C, Alcaraz-Serna A, et al.; REINMUN-COVID Group. IL-6 serum levels predict severity and response to tocilizumab in COVID-19: An observational study. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(1): 72-80.e8.
54. Beović B, Doušak M, Ferreira-Coimbra J, Nadrah K, Rubulotta F, Belliato M, Berger-Estilita J, Ayoade F, Rello J, Erdem H. Antibiotic use in patients with COVID-19: a 'snapshot' Infectious Diseases International Research Initiative (ID-IRI) survey. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(11): 3386-90.
55. Chedid M, Waked R, Haddad E, Chetata N, Saliba G, Choucair J. Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy. *J Infect Public Health.* 2021;14(5): 570-6.
56. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020;178: 104787.
57. Wu C, Hou D, Du C, Cai Y, Zheng J, Xu J, Chen X, et al. Corticosteroid therapy for coronavirus disease 2019-related acute respiratory distress syndrome: a cohort study with propensity score analysis. *Crit Care.* 2020;24(1): 643.
58. Hasan SS, Capstick T, Ahmed R, Kow CS, Mazhar F, Merchant HA, Zaidi STR. Mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome and corticosteroids use: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med.* 2020;14(11): 1149-63.
59. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, Prasad M, Tangamornsuksan W, Rochweg B, Yao L, Motaghi S, et al. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2020;192(27): E756-E767.
60. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, Merdji H, et al.; CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6): 1089-98.
61. Hao C, Xu H, Yu L, Zhang L. Heparin: An essential drug for modern medicine. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2019;163: 1-19.
62. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5): 1094-9.
63. Camprubí-Rimblas M, Tantinyà N, Guillaumat-Prats R, Bingué J, Puig F, Gómez MN, Blanch L, Artigas A. Effects of nebulized antithrombin and heparin on inflammatory and coagulation alterations in an acute lung injury model in rats. *J Thromb Haemost.* 2020;18(3): 571-83.
64. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, Zhou Y, Zheng X, Yang Y, Li X, Zhang X, Pan A, Wei H. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(20): 10970-5.
65. Price CC, Altice FL, Shyr Y, Koff A, Pischel L, Goshua G, Azar MM, et al. Tocilizumab Treatment for Cytokine Release Syndrome in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: Survival and Clinical Outcomes. *Chest.* 2020;158(4): 1397-408.
66. Karimi Zarchi AA, Faramarzi MA, Gilani K, Ghazi-Khansari M, Ghamami G, Amani A. N-acetylcysteine-loaded PLGA nanoparticles outperform conventional N-acetylcysteine in acute lung injuries in vivo. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials.* 2017;66(9): 443-54.
67. Puyo C, Kreig D, Saddi V, Ansari E, Prince O. Case report: use of hydroxychloroquine and N-acetylcysteine for treatment of a COVID-19 positive patient. *F1000Research.* 2020;9: 491.
68. Nasi A, McArdle S, Gaudernack G, Westman G, Melief C, Rockberg J, Arens R, Kouretas D, Sjölin J, Mangsbo S. Reactive oxygen species as an initiator of toxic innate immune responses in retort to SARS-CoV-2 in an ageing population, consider N-acetylcysteine as early therapeutic intervention. *Toxicol Rep.* 2020;7: 768-71.
69. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382(16): 1564-7.

70. Wu, F., Zhao, S., Yu, B. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579: 265-9. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>.
71. Ari A. Practical strategies for a safe and effective delivery of aerosolized medications to patients with COVID-19. *Respir Med*. 2020;167: 105987.
72. Janowitz T, Gablenz E, Pattinson D, Wang TC, Conigliaro J, Tracey K, Tuveson D. Famotidine use and quantitative symptom tracking for COVID-19 in non-hospitalised patients: a case series. *Gut*. 2020;69(9): 1592-7.
73. Loffredo M, Lucero H, Chen DY, O'Connell A, Bergqvist S, Munawar A, Bandara A, et al. The in-vitro effect of famotidine on sars-cov-2 proteases and virus replication. *Sci Rep*. 2021;11(1): 5433.
74. Nehra AK, Alexander JA, Loftus CG, Nehra V. Proton Pump Inhibitors: Review of Emerging Concerns. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(2): 240-6.
75. Zippi M, Fiorino S, Budriesi R, Micucci M, Corazza I, Pica R, de Biase D, et al. Paradoxical relationship between proton pump inhibitors and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *World Journal of Clinical Cases*. 2021;9(12): 2763.

Отримано 04.05.22