

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Рязанова Анастасия Юрьевна

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И БЕЗОПАСНОСТЬ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант: Академик РАН,
Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор
Петров Владимир Иванович

Волгоград, 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1. Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 как вызов системе здравоохранения и доказательной медицине	16
1.2. Эволюция этиотропной терапии COVID-19 во время пандемии	19
1.3. Роль иммуносупрессоров в патогенетической терапии COVID-19	34
1.4 Коагулопатия и антитромботическая терапия у госпитализированных пациентов с COVID-19	45
1.5 Проблемы антибактериальной терапии в период пандемии COVID-19.....	51
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	56
2.1. Методология проведения PDD и ABC-анализа потребления лекарственных средств с анализом «минимизации затрат».....	57
2.2. Методология проведения исследований «случай-контроль» и когортных исследований.....	60
2.2.1. Дизайн исследований «случай-контроль» с использованием метода подбора пар (летальный исход, бактериальная инфекция, нарушение функции печени).....	61
2.2.2. Дизайн исследования влияния проводимой фармакотерапии на исход COVID-19 в когорте пациентов старших возрастных групп и сравнительных когортных исследований эффективности и безопасности противовирусных и противовоспалительных генно-инженерных биологических препаратов у больных COVID-19.....	69
2.3. Статистическая обработка результатов исследования.....	72
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО И КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ПОТРЕБЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ БОЛЬНЫМИ С НОВОЙ	

КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 В ИНФЕКЦИОННЫХ ОТДЕЛЕНИЯХ ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ.....	73
3.1. PDD-анализ потребления лекарственных средств больными с COVID-19 в инфекционных отделениях Волгоградской области.....	73
3.2. ABC-анализ потребления лекарственных средств больными с COVID-19 в инфекционных отделениях Волгоградской области.....	89
3.3. Анализ «минимизации затрат» на лекарственные средства, применяемые для лечения COVID-19 в инфекционных отделениях.....	93
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА РИСКА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У БОЛЬНЫХ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 В ИНФЕКЦИОННЫХ ОТДЕЛЕНИЯХ ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОВОДИМОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ	108
4.1. Влияние проводимой терапии на исход COVID-19 в когорте пациентов старших возрастных групп.....	109
4.2. Результаты исследования «случай-контроль» (летальный исход) с использованием метода подбора пар.....	118
ГЛАВА 5. ОЦЕНКА РИСКА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 В ИНФЕКЦИОННЫХ ОТДЕЛЕНИЯХ ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОВОДИМОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ	126
5.1. Оценка риска вторичных бактериальных инфекций у больных COVID-19, получающих противовоспалительные генно-инженерные биологические препараты.....	128
5.2. Реакции лекарственной гепатотоксичности у больных COVID-19 на фоне проводимой фармакотерапии в условиях стационара.....	134
ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНЫХ КОГОРТНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ COVID-19 В ИНФЕКЦИОННЫХ ОТДЕЛЕНИЯХ	

ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ.....	144
6.1. Сравнительная эффективность и безопасность фавипиравира и ремдесивира у больных COVID-19 в реальной клинической практике по данным 2022 г.	144
6.2. Сравнительная эффективность и безопасность олокизумаба и левилимаба у больных COVID-19 в реальной клинической практике по данным 2022 г.....	151
6.2. Сравнительная эффективность и безопасность тоцилизумаба и олокизумаба у больных COVID-19 в реальной клинической практике по данным 2020-2021 гг.	157
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	165
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	194
ВЫВОДЫ.....	198
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	201
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	202
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	204
ПРИЛОЖЕНИЕ А Алгоритмы безопасного назначения лекарственных средств больным COVID-19 в условиях стационара в зависимости от риска развития нежелательных реакций со стороны печени.....	228

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Зимой и весной 2020 года волна быстро прогрессирующей дыхательной недостаточности и смертей от инфекции COVID-19 прокатилась по многим странам. Перед отечественным здравоохранением встала серьёзная медицинская и социальная задача — эффективная и безопасная фармакотерапия нового заболевания в условиях отсутствия препаратов с доказанной эффективностью. В качестве этиотропной терапии стали применять как известные препараты по новому показанию, так и новые противовирусные средства, в том числе разработанные в период пандемии. Системные кортикостероиды, моноклональные антитела к интерлейкинам и другие иммуносупрессоры стали играть роль последнего доступного фармакологического средства, которое можно было применить для спасения жизни при прогрессировании системного воспаления и нарастании степени тяжести дыхательной недостаточности, лидирующей причиной смерти у пациентов с новой инфекцией. Возросла частота применения антикоагулянтов в высоких дозах, которые стали широко применять для лечения коагулопатии, характерной для васкулита на фоне COVID-19.

За три года борьбы с COVID-19 появились данные ряда рандомизированных клинических исследований (РКИ) применения новых лекарственных средств (ЛС). Несмотря на то, что РКИ являются «золотым стандартом» клинических испытаний ЛС, их результаты невозможно воспроизвести в условиях реальной клинической практики (Усманова Т.А., Вербицкая Е.В. 2022). Критерии включения и исключения в РКИ предназначены для того, чтобы обезопасить участников исследования путём исключения испытуемых, у которых ожидается низкая эффективность или высокая токсичность терапии, однако чрезмерно строгие критерии отбора приводят к тому, что исследуемая группа не отражает

популяцию пациентов, получающих лечение в реальных условиях (Гольдина Т.А., Колбин А.С., Белоусов Д.Ю., 2021). Данные и доказательства реальной клинической практики являются одним из ключевых моментов новой парадигмы в клинической фармакологии — фармакологистике, включающей так же ограничительные лекарственные перечни, возможности замены, клинические рекомендации, оценку технологий здравоохранения и фармакоэкономику (Петров В.И., 2022).

Учитывая существующий интерес к проблеме терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19 и возрастающую роль доказательств, собранных в реальной клинической практике, была проведена комплексная оценка эффективности, безопасности и стоимости фармакотерапии COVID-19 в инфекционных отделениях Волгоградской области, в том числе в отношении ЛС, применяемых вне инструкции к медицинскому применению (off-label) или прошедших ускоренную процедуру регистрации после начала пандемии.

Степень разработанности темы исследования

За время пандемии COVID-19 в качестве этиотропной терапии и профилактики Министерством здравоохранения РФ было рекомендовано 11 перепрофилированных для лечения новой инфекции противомикробных ЛС, включая противомаларийные препараты и азитромицин, 3 изучаемых ранее, но не разрешённых к применению противовирусных ЛС (ремдесивир, фавипиравир и молнупиравир) и 8 впервые разработанных в период пандемии препаратов, таких как моноклональные антитела к S-белку коронавируса, синтетическая малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота и ингибитор основной протеазы SARS-CoV-2 нилматревил. В настоящее время большая часть из этих ЛС признана неэффективной, включая все перепрофилированные препараты и моноклональные антитела к S-белку, а эффективность и безопасность других препаратов изучена

недостаточно. Помимо противовирусной терапии, для лечения и профилактики осложнений COVID-19 стали применяться противовоспалительные препараты — кортикостероиды, ингибиторы янус-киназ и противовоспалительные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), некоторые биосимиляры которых были также прошли ускоренную процедуру регистрации в период пандемии. В связи с наличием большого количества противовоспалительных ЛС с разным механизмом действия, применяемых для профилактики и лечения «цитокинового шторма» у больных с тяжёлым течением COVID-19, остаётся открытым вопрос сравнительной эффективности и безопасности указанных средств. Представляет так же интерес стратегия антикоагулянтной и антибактериальной терапии. Несмотря на отсутствие новых антикоагулянтов и антибиотиков, разработанных и внедренных в практику в период пандемии COVID-19, данные реальной клинической практики и тактика применения этих препаратов в Волгоградской области изучается представителями Волгоградского Медицинского Университета и в настоящее время.

Цель исследования

Оптимизировать применение лекарственных средств ускоренной регистрации и off-label в терапии COVID-19 у госпитализированных пациентов, на основании данных и доказательств реальной клинической практики.

Задачи исследования

1. Выполнить фармакоэпидемиологический анализ структуры и динамики потребления лекарственных средств в условиях инфекционных отделений Волгоградской области среди пациентов с COVID-19 в период 2020–2022 гг. с оценкой соответствия региональной практики назначения действующим версиям клинических рекомендаций Минздрава РФ.

2. Провести клинико-экономический анализ прямых медицинских затрат на лекарственную терапию пациентов с COVID-19 в инфекционных отделениях Волгоградской области, перепрофилированных для оказания помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией, определить их структуру и динамику.

3. Установить силу и направленность ассоциации между летальностью у пациентов с COVID-19 и терапией лекарственными средствами, в том числе прошедшими ускоренную регистрацию или назначаемыми вне инструкции к медицинскому применению (off-label), в исследовании «случай-контроль» с использованием метода подбора пар и в когорте пациентов старше 60 лет.

4. Выявить взаимосвязь между риском развития вторичных бактериальных инфекций и применением противовоспалительных генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, госпитализированных в инфекционные отделения Волгоградской области.

5. Оценить взаимосвязь между риском повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и применением ЛС, в том числе прошедших ускоренную процедуру регистрации или назначаемых вне инструкции к медицинскому применению (off-label) у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, госпитализированных в инфекционные отделения Волгоградской области.

6. Провести сравнительную оценку клинической эффективности и профиля безопасности терапии COVID-19 противовирусными препаратами ремдесивиром и фавипиравиром, зарегистрированными по ускоренной процедуре, в рамках когортного исследования на основе данных реальной клинической практики в инфекционных отделениях Волгоградской области за 2022 год.

7. Оценить сравнительную эффективность и безопасность новых иммуносупрессоров олокизумаба и левилимаба, прошедших ускоренную процедуру регистрации, у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-

19, госпитализированных в инфекционные отделения Волгоградской области в 2022 г., на основании данных реальной клинической практики. Оценить сравнительную эффективность и безопасность нового иммуносупрессора олокизумаба, прошедшего ускоренную процедуру регистрации, и назначаемого вне инструкции к медицинскому применению (off-label) тоцилизумаба, у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, госпитализированных в инфекционные отделения Волгоградской области в 2020-2021 гг., на основании данных реальной клинической практики.

8. Разработать алгоритм повышения эффективности и безопасности назначения фармакотерапии, включая ЛС, прошедшие ускоренную процедуру регистрации или назначаемые вне инструкции к медицинскому применению (off-label) с учётом затрат на лекарственную терапию.

Научная новизна

В результате проведённого исследования впервые определены средние назначаемые дозы (prescribed daily dose PDD) препаратов, применяемых для лечения COVID-19, сопутствующих заболеваний и состояний у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, позволяющие проводить контроль за рациональным применением ЛС в условиях стационара и соответствие проводимой терапии действующим рекомендациям. Проанализированы расхождения и их причины между PDD и средними суточными дозами (defined daily dose DDD), рекомендованными ВОЗ. Впервые предложен алгоритм оптимизации затрат на лекарственную терапию на основании анализа стоимости 1 PDD в дополнение к проведению ABC-анализа.

Впервые получены данные сопоставимой эффективности ремдесивира и фавипиравира у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 по

данным реальной клинической практики и более высокий риск повышения активности АЛТ на фоне терапии ремдесивиром по сравнению с фавипиравиром.

Впервые доказана взаимосвязь между одновременным применением 3 и более потенциально гепатотоксичных ЛС и риском повышения активности АЛТ у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, находящихся на стационарном лечении. Впервые разработаны и предложены алгоритмы снижения риска развития лекарственных поражений печени у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Впервые установлена взаимосвязь между применением противовоспалительных ГИБП и риском развития вторичных бактериальных инфекций у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, находящихся на стационарном лечении. Впервые определены преимущества олокизумаба, блокатора свободно циркулирующего интерлейкина-6, перед блокаторами рецепторов к интерлейкину-6 левелимабом и тоцилизумабом, на фоне терапии которых риск развития вторичных бактериальных инфекций значимо выше, чем при применении олокизумаба.

Теоретическая и практическая значимость работы

Получены данные и доказательства эффективности, безопасности и стоимости лекарственной терапии COVID-19, в том числе лекарственных средств, прошедших ускоренную процедуру регистрации у пациентов COVID-19 (ремдесивир, фавипиравир, олокизумаб, левелимаб), а также назначаемых вне инструкции к медицинскому применению (off-label) (тоцилизумаб, низкомолекулярные гепарины в высоких дозах), в условиях реальной клинической практики.

Анализ данных и доказательств, полученных в условиях реальной клинической практики Волгоградской области, и сравнение их с результатами

РКИ и клиническими рекомендациями позволили разработать алгоритмы повышения эффективности и безопасности использования лекарственных средств ускоренной регистрации, а также назначаемых вне инструкции к медицинскому применению (off-label) в условиях стационара у пациентов с COVID-19 с учётом стоимости терапии.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование носило наблюдательный характер, осуществлялось в условиях реальной клинической практики и включало в себя фармакоэпидемиологическое и клинико-экономическое исследование потребления лекарственных средств, когортные исследования и исследования «случай-контроль» с применением методов подбора пар. Фармакоэпидемиологическое исследование потребления лекарственных средств проводилось с использованием методологии, рекомендованной ВОЗ в качестве международного стандарта для предоставления статистических данных о потреблении ЛС и проведения сравнительных анализов, а именно DDD-анализа с расчётом показателей PDD/100 койко-дней (PDD-средняя суточная назначаемая доза). На основании отчётно-учётной документации по закупкам выдаче лекарственных средств в инфекционные отделения Волгоградской области за 2020-2022 гг. оценивались расходы на ЛС с проведением ABC-анализа, выделением групп ЛС, на которых было потрачено 80% всех средств (сегмент А), 15% всех средств (сегмент В) и 5% всех средств (сегмент С), рассчитывалась стоимость среднесуточной назначаемой дозы ЛС, применяемых для лечения COVID-19, с дальнейшим проведением анализа «минимизации затрат», в том числе проводимого на основании расчёта стоимости 1 PDD.

В исследованиях «случай-контроль» в качестве случая выступали летальный исход, появление признаков вторичной бактериальной инфекции, нарушения функции печени (повышение активности АЛТ). Оценивалось

отношение шансов развития случая и приёма отдельных ЛС, их групп и комбинаций. В когортных исследованиях оценивалось отношение шанса летального исхода и нежелательных реакций в зависимости от проводимой терапии у пациентов старше 60 лет, а так же сравнивалась эффективность и безопасность терапии в когортах пациентов, получающих ремдесивир и фавипиравир, олокизумаб и левилимаб, олокизумаб и тоцилизумаб.

Положения, выносимые на защиту

1. Комплексный анализ PDD и стоимости 1 PDD формирует критерий для рационализации лекарственной терапии, позволяя одновременно оценивать соответствие клиническим рекомендациям (PDD/100 койко-дней и сегмент DU-90) и экономическую целесообразность (стоимость 1 PDD), что является основой для разработки мер по оптимизации лекарственного обеспечения в стационаре.

2. В условиях реальной клинической практики лечения госпитализированных пациентов с COVID-19 и пневмонией терапия противовирусными препаратами ремдесивиром и фавипиравиром, прошедшими ускоренную регистрацию, характеризуется сопоставимой эффективностью по критерию летальности, что подтверждает их равнозначность в отношении влияния на данный исход заболевания.

Установлены различия в профилях безопасности изучаемых препаратов: применение ремдесивира ассоциировано со статистически значимо более высоким риском развития нежелательной реакции - повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), что требует обязательного мониторинга печёночных показателей в ходе лечения.

3. Разработанный в исследовании перечень потенциально гепатотоксичных лекарственных средств, применяемых при COVID-19, позволяет идентифицировать пациентов высокого риска развития лекарственного поражения

печени и может быть использован для обоснования мониторинга лабораторных показателей.

4. Назначение иммуносупрессоров - противовоспалительных генно-инженерных препаратов - ассоциировано с повышением риска развития вторичных бактериальных инфекций у пациентов с COVID-19 в условиях реальной клинической практики.

5. В условиях реальной клинической практики терапия олокизумабом (моноклональным антителом к свободно циркулирующему интерлейкину-6), зарегистрированным по ускоренной процедуре для лечения COVID-19, ассоциирована со статистически значимо более низким риском развития вторичных бактериальных инфекций по сравнению с терапией блокаторами рецептора интерлейкина-6 (левилимабом с ускоренной регистрацией и тоцилизумабом, назначаемым off-label).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным объёмом клинических данных и использованием адекватных, общепринятых методов и критериев статистической обработки. Использованные методы соответствуют целям и задачам диссертационного исследования. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, логически вытекают из результатов исследований.

Осуществлялась апробация результатов научно-исследовательской деятельности на IV Межрегиональной научно-практической конференции «Июльские росы» (Волгоград, 2023), XXX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2023), V Межрегиональной научно-практической конференции «Июльские росы» (Волгоград, 2024), Ежегодной IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «От клинических

рекомендаций к клиническим алгоритмам» (Волгоград, 2024), III Российском конгрессе «Безопасность фармакотерапии 360°: Noli posere!» (Москва, 2025), Межрегиональной научно-практической конференции «Рациональная фармакотерапия и клинические рекомендации: просто о сложном» (Волгоград, 2025), X Всероссийской с международным участием научно-практической конференции «От клинических рекомендаций – к клиническим алгоритмам» (Волгоград, 2025).

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в реализации данного исследования на всех этапах от постановки проблемы, её научного анализа, постановки цели и задач, разработки методологических подходов, обработке, анализе и обобщении полученных результатов. Все разделы диссертационной работы написаны лично автором.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.3.6. «Фармакология, клиническая фармакология» (медицинские науки) по следующим направлениям исследований:

пункт 16. Изучение научных подходов к совершенствованию системы фармаконадзора. Мониторинг безопасности лекарственных средств, изучение нежелательных реакций лекарственных средств, разработка методов их профилактики и коррекции.

пункт 18. Фармакоэпидемиологические (ретроспективные и проспективные) исследования, включая изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний.

пункт 19. Фармакоэкономические исследования (анализ стоимости болезни, анализ «минимизации затрат», анализ «затраты-эффективность», анализ «затраты-полезность», анализ «затраты-выгода», моделирование, ABC-, VEN- и частотный анализы в здравоохранении) и другие виды исследований.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую деятельность ГБУЗ "Городская клиническая больница № 3" г. Волжского, ЧУЗ КБ «РЖД-Медицина» г. Волгоград. Полученные результаты внедрены в образовательный процесс по учебной дисциплине «Клиническая фармакология» для студентов, ординаторов и слушателей курсов постдипломного образования в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, 11 в ведущих рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 231 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, трех глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, приложений, списка литературы, включающего 173 источника (отечественных - 70, зарубежных - 103). Работа проиллюстрирована 49 таблицами и 15 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 как вызов системе здравоохранения и доказательной медицине

Новая коронавирусная болезнь человека COVID-19, названная так Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) 12 февраля 2020 г., стала пятой зарегистрированной пандемией после пандемии гриппа 1918 года и первой, вызванной коронавирусом. Международный комитет по таксономии вирусов официально назвал возбудителя COVID-19 коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus SARS-CoV-2) (Liu Y.C. et al., 2020). Из-за близкой генетики и эволюционной истории SARS-CoV-2 был назван в честь SARS-CoV, который был причиной вспышки атипичной пневмонии в Китае в 2002–2003 годах. Характерной особенностью инфекции SARS-CoV-2 явилось поражение лёгких с тяжёлой дыхательной недостаточностью и высокой летальностью (Chung Y.S. et al., 2024).

Стремительное распространение SARS-CoV-2 привело к заболеванию миллионов людей по всему миру и разрушению не только системы общественного здравоохранения, но и социальной, образовательной и экономической инфраструктуры (Мабиала Ж. и соавт., 2024; Senevirathne T.H. et al., 2024). По состоянию на конец 2023 года в мире было зарегистрировано более 700 миллионов случаев заражения и 7 миллионов смертей в результате COVID-19 (Chung Y.S. et al., 2024).

Одной из проблем, существовавших с первых дней этой пандемии, были клинические симптомы, сходные с обычной простудой и гриппом (Khodaei A. et al., 2023). На ранних стадиях инфекции COVID-19 вирусы обходят действие факторов иммунитета, прежде всего подавляя индукцию интерферона. Показана

так же способность SARS-CoV-2 вызывать потенциально летальную реакцию иммунной системы, связанную с избыточной активацией иммунокомпетентных клеток и выработкой большого количества воспалительных цитокинов - «цитокиновый шторм» (Сергеев О.В. и соавт., 2024). Другой значимой проблемой новой инфекции явились высокая скорость и распространение мутаций с появлением новых штаммов коронавируса. За четыре года с 2020-го вирус претерпел значительные генетические изменения, особенно в гене поверхностного белка S (spike-шип), что привело к уклонению от иммунного ответа у людей, ранее переболевших или вакцинированных, снижению эффективности вакцин и новых противовирусных препаратов — моноклональных антител к S-белку коронавируса (Пылаева С.К. и соавт., 2024).

Заболевание COVID-19 связано и с наличием тяжёлых внелёгочных проявлений, таких как нарушения свертываемости крови, дисфункции миокарда, острый коронарный синдром, острая почечная недостаточность, желудочно-кишечные расстройства, гепатоцеллюлярное повреждение, гипергликемия и кетоацидоз, неврологические нарушения, глазные симптомы и дерматологические осложнения (Ниязов Р.М. и соавт., 2024).

Первый год пандемии COVID-19 характеризовался быстрым распространением инфекции, наличием большого количества случаев тяжёлого течения COVID-19, требующих госпитализации и респираторной поддержки, высокой летальностью, неготовностью систем здравоохранения к нагрузке в условиях пандемии и отсутствия эффективных методов лечения. Малейшее предположение о возможной эффективности того или иного метода лечения, включая антимикробные препараты, витамины и микроэлементы, дыхательные гимнастики, распространялось среди врачей и населения и широко применялось в амбулаторной практике и в стационарах, в том числе вне существующих рекомендаций. В XXI веке протоколы лечения и клинические рекомендации большинства развитых стран, включая Российскую Федерацию, составляются с

учётом данных многочисленных клинических исследований с соблюдением принципов доказательной медицины. Отсутствие эффективной изученной терапии, нацеленной на нейтрализацию вируса SARS-CoV-2, весной 2020 г. явилось серьёзным вызовом для практического здравоохранения и системе доказательной медицины (Costanzo M. et al., 2020; Jean S.S. et al., 2020).

Глобальное исследовательское и фармацевтическое сообщество быстро мобилизовалось для разработки методов лечения COVID-19. Существующие методы лечения были перепрофилированы, появились новые препараты, прошедшие ускоренную процедуру регистрации и вошедшие во временные протоколы лечения новой инфекции, включая препараты, воздействующие на жизненный цикл вируса; моноклональные антитела против SARS-CoV-2; иммуномодуляторы; антикоагулянты; препараты для лечения нейропатии, вызванной COVID-19 и вакцины (Choi H.S. et al., 2024).

Пандемия COVID-19 продемонстрировала необходимость в исследованиях для информирования о принятии решений в сфере здравоохранения и разработки клинических протоколов ведения пациентов, основанных на принципах доказательной медицины (Cooper A. et al., 2024). Несмотря на официальное завершение пандемии, объявленное ВОЗ в мае 2023 г., наличие разработанных тестов для диагностики, новых методов лечения и вакцин для COVID-19, появление новых вариантов SARS-CoV-2 может сделать эти технологии менее эффективными. В настоящее время COVID-19 приобретает черты сезонной инфекции. Продолжающаяся эволюция SARS-CoV-2 подчеркивает необходимость постоянного обновления научных знаний и методов лечения новых и старых вирусных инфекций (Chung Y.S. et al., 2024).

1.2. Эволюция этиотропной терапии COVID-19 во время пандемии

Снижение вирусной нагрузки и ранний контроль репликации возбудителя в результате применения направленной противовирусной терапии является важнейшим элементом улучшения прогноза острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), таких как грипп (Chan R.W.Y. et al., 2022) и COVID-19 (Wu J. et al., 2020). Изучение строения и физиологии коронавирусов в целом и SARS-CoV-2 показало, что прямым этиотропным действием для лечения COVID-19 могут обладать препараты, ингибирующие проникновение вируса в клетку через рецептор ангиотензин превращающего фермента (АПФ) 2 и трансмембранную сериновую протеазу 2, подавляющие слияние вирусных мембран и эндоцитоз, а также снижающие активность 3-химотрипсиноподобной протеазы (^{3CL}pro) и РНК-зависимой РНК-полимеразы SARS-CoV-2 (Anka A.U. et al., 2020).

Первые версии рекомендаций по лечению COVID-19 основывались на консенсусном экспертном мнении и включали препараты, применяемые для лечения сезонных ОРВИ и препараты, предположительно эффективные в отношении SARS-CoV-2, такие как противомаларийные средства, азитромицин и комбинированное антиретровирусное лекарство лопинавир/ритонавир¹ (таблица 1.1). Интраназальное введение интерферонов и применение их индукторов, таких как имидазолилэтанамид пентандиовой («Ингавирин®») и ранее относящийся к этой группе ингибитор слияния Умифеновир («Арбидол®»), рекомендовано в РФ для лечения сезонных ОРВИ¹ и стало применяться для лечения подтверждённых или предположительных случаев COVID-19, в том числе в составе комбинированной противовирусной терапии у госпитализированных пациентов с лёгким течением заболевания и амбулаторных пациентов (таблица 1.1).

¹ Временные методические рекомендации. Лекарственная терапия ОРВИ в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19. ВЕРСИЯ 1 (12.04.2020)

Таблица 1.1

Обновления рекомендаций по этиотропной терапии COVID-19 в Российской Федерации²

Препарат	Рекомендации Минздрава РФ																			
	Версия	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Дата выхода рекомендаций	12.04.2020	16.04.2020	3.03.2020	27.03.2020	08.04.2020	28.04.2020	03.06.2020	03.09.2020	26.10.2020	08.02.2021	07.05.2021	21.09.2021	13.10.2021	27.12.2021	22.02.2022	18.08.2022	14.12.2022	26.10.2023	27.05.2025	
Гидрохлорохин	+	+		+	+	+	+	+	+	+										
Хлорохин	+	+		+	+	+														
Мефлохин	+	+			+	+	+													
Азитромицин					+	+	+	+	+											
Лопинавир+ритонавир	+	+	+	+																
Нилматревивир+ритонавир																	+	+	+	+
Рекомбинантный интерферон альфа	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Рекомбинантный интерферон бета-1b	+	+	+	+	+	+	+													
Рекомбинантный интерферон гамма	ОРВИ																			
Умифеновир	ОРВИ	ОРВИ				+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Имидазолилэтанам ид пентанд.к-ты	ОРВИ																+	+	+	+
Рибавирин			+																	
Фавипиравир							+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ремдесивир									+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Молнупиравир														+	+	+	+	+	+	+
Имуноглобулин человека COVID-19											+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Касиривимаб + имдевимаб														+	+	+	+	+	+	
Бамланивимаб + этесевимаб														+	+	+	+	+	+	
Сотровимаб														+	+	+	+	+	+	
Регданвимаб														+	+	+	+	+	+	
Тиксагевимаб + Цилгавимаб***															+	+	+	+	+	
Синтетическая малая интерферирующая РНК														+	+	+	+	+	+	+
Риамилловир																				+
Энисамия йодид																				+

1,2 версии - Лекарственная терапия ОРВИ в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19
 С 3 версии - Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)
 ОРВИ (острые респираторные вирусные инфекции) — рекомендованы как препараты для лечения сезонных ОРВИ, *** - не зарегистрирован в РФ, рекомендован для профилактики

2 Временные методические рекомендации Минздрава РФ. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

В начале пандемии COVID-19 в Китае в качестве перспективных терапевтических средств против инфекции SARS-CoV-2 наряду с лопинавир/ритонавиром, хлорохином и ремдесивиром, интерфероны и умифеновир так же были предложены и активно изучались (Amani B., et al., 2021). Исследования *in silico* показали, что **умифеновир** может ингибировать адгезию SARS-CoV-2 к рецепторам АПФ2 клетки-хозяина, препятствуя тримеризации S-протеина (Vankadari N., 2020). Однако последующие РКИ и мета-анализы, выполненные в Иране (Amani B. et al., 2021) и Китае (Huang D. et al., 2020) не показали преимуществ умифеновира по сравнению с другими противовирусными препаратами. Умифеновир не вошёл в Рекомендации национального института здравоохранения США (Gulick R.M. et al., 2024) и Рекомендации ВОЗ по лечению COVID-19 ³. Однако авторы российского мета-анализа 2022 г., включающего 16 исследований с общей выборкой в 1843 пациента, пришли к выводу о том, что умифеновир статистически значимо ускоряет элиминацию вируса и снижает риск летального исхода по сравнению с гидроксихлорохином и лопинавир/ритонавиром при лёгком и среднетяжелым течением COVID-19 (Журавлев А.С. и соавт., 2022), что позволило оставить его в последней актуальной версии методических рекомендаций Минздрава РФ 2023 г. (таблица 1.1).

Наличие у отечественного препарата **Имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты** (Ингавирин®), производитель – АО «Валента Фарм», Россия) противовирусного и противовоспалительного эффектов стало предпосылкой для изучения его эффективности в лечении пациентов с COVID-19 (Горелов А.В. и соавт., 2022; Малявин А.Г. и соавт., 2022). Последние версии рекомендаций Минздрава РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» в качестве возможных препаратов этиотропной терапии рекомендует применение умифеновира в комбинации с интраназальным интерфероном-альфа пациентам, находящимся на амбулаторном лечении с

³ Рекомендации ВОЗ Коронавирусная болезнь (COVID-19). - [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance-publications>

установленным диагнозом COVID-19, в то время как применение Имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты возможно до подтверждения диагноза инфекции SARS-CoV-2 и он входит в список возможных препаратов для COVID-19, но не в схемы лечения амбулаторных и стационарных пациентов.

Интерфероны являются важным компонентом врождённой иммунной системы и отвечают за элиминацию вирусов на ранней стадии инфекционного процесса. К концу 2021 г. в мире зарегистрировано около 200 исследований по изучению влияния интерферонов на заболеваемость новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (Ершов Ф.И. и соавт., 2022). В нашей стране в начале пандемии рассматривалось как интраназальное, так и парентеральное применение различных типов интерферонов с лечебной и профилактической целью (таблица 1.1). Многие из ранних исследований, оценивающих парентеральное введение интерферонов для лечения COVID-19, были проведены в начале 2020 года, до широкого распространения ремдесивира и кортикостероидов, при этом интерфероны применялись совместно с другими препаратами, такими как лопинавир/ритонавир и гидроксихлорохин (Hung I.F., et al., 2020; Rahmani H., et al., 2020; Alavi Darazam I., et al., 2021). Более поздние исследования не продемонстрировали эффективности парентерального введения интерферонов при лечении COVID-19, а некоторые из исследований предположили потенциальный вред для пациентов с тяжёлым заболеванием, например, тех, кто находился на высокопоточной оксигенотерапии, неинвазивной вентиляции легких или искусственной вентиляции легких (WHO Solidarity Trial Consortium, 2021; Kalil A.S., et al., 2021). Применение парентеральных интерферонов у госпитализированных пациентов с COVID-19 не рекомендовано в настоящее время ни Национальным институтом здравоохранения США (Gulick R.M. et al., 2024], ни ВОЗ ⁴, ни Минздравом РФ (таблица 1.1).

⁴ Рекомендации ВОЗ Коронавирусная болезнь (COVID-19) . - [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance-publications>

В марте 2020 г. в Международном журнале антимикробных препаратов (International Journal of Antimicrobial Agents) были опубликованы результаты нерандомизированного исследования применения **гидроксихлорохина** у 20 пациентов с COVID-19, шесть из которых получали гидроксихлорохин совместно с **азитромицином** (Gautret P. et al., 2020). В качестве контрольной группы были отобраны пациенты, отказавшиеся от лечения гидроксихлорохином или не леченные пациенты из других клиник (всего 16 человек). В своём заключении авторы указали, что несмотря на небольшой размер выборки, лечение гидроксихлорохином в значительной степени связано со снижением/исчезновением вирусной нагрузки у пациентов с COVID-19, и его эффект усиливается азитромицином. Дизайн исследования изначально не позволял делать выводы об эффективности терапии, однако эта работа запустила бум применения противомаларийных препаратов и азитромицина для лечения COVID-19. В январе 2025 г. статья Gautret P. и соавт. была ретрагирована, хотя в том же 2020 г. ряд публикаций подвергали критике применение противомаларийных препаратов и доказывали не только отсутствие эффекта, но и повышение риска развития фатальных нарушений ритма сердца и смертности у больных COVID-19, получающих гидроксихлорохин и азитромицин (Bonny A. et al., 2020; Lebeaux D. et al., 2020).

Применение противопаразитарного средства **ивермектин**, используемого в ветеринарии, распространилось среди населения в некоторых странах Европы, Южной Америки и Африки после публикаций данных компьютерного моделирования и лабораторных исследований по скринингу лекарств, предполагающих возможную активность ивермектина в отношении возбудителя новой инфекции, в последствие признанных ошибочными (Kaur H. et al., 2021; Low Z.Y. et al., 2022). Крупное РКИ ACTIV-6 в 2022 г. показало, что ивермектин неэффективен при лечении COVID-19 (Naggie S. et al. 2022).

Репликация вируса SARS-CoV-2 зависит от активности двух протеаз: 3-химотрипсिनоподобной протеазы (^{3CL}pro или M_{pro}) и папаиноподобной протеазы (P_{pro}) (Choi H.S. et al., 2024). Комбинированный антиретровирусный препарат **лопинавир/ритонавир**, содержащий в своем составе два ингибитора протеаз вируса иммунодефицита человека, один из которых, ритонавир, является сильным ингибитором CYP3A и замедляет метаболизм лопинавира, в начале пандемии являлся возможным кандидатом для эффективного лечения COVID-19 и вошёл в первые версии клинических рекомендаций (таблица 1.1). Однако последующие РКИ у госпитализированных пациентов с COVID-19 не показали преимуществ лопинавира/ритонавира по сравнению со стандартным лечением и данный препарат был исключен из схем лечения новой инфекции (Cao B. et al. 2020; RECOVERY Collaborative Group, 2020]. В конце 2021 г. в США был разработан и прошёл ускоренную процедуру регистрации новый комбинированный препарат, содержащий ингибитор основной протеазы SARS-CoV-2 (^{3CL}pro) нирматрелвир в комбинации с ритонавиром, не действующим непосредственно на вирус, но замедляющим элиминацию нирматрелвира так же, как и лопинавира (Lamb Y.N., 2022). В середине 2022 г. **нилматревир+ритонавир** был зарегистрирован на территории Российской Федерации под торговым названием Миробивир (АО «Фармсинтез») и вошёл в клинические рекомендации Минздрава РФ (таблица 1.1). В 2024 г. после ряда клинических исследований, выполненных в нашей стране, была разрешена к применению фиксированная комбинация нилматревира и ритонавира Скайвира® (ООО «Промомед Рус») (Балыкова Л.А. и соавт., 2022). Нилматревир/ритонавир в настоящее время является основным рекомендованным препаратом для лечения амбулаторных пациентов с COVID-19 в США (Gulick R.M. et al., 2024) и одним из трёх возможных противовирусных препаратов, рекомендованных ВОЗ (таблица 1.2).

Таблица 1.2

Рекомендации по противовирусной терапии COVID-19 Всемирной Организации здравоохранения⁵

Номер версии	1*	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13*	14
Дата выхода	02.09.20	20.11.20	17.12.20	31.03.21	06.06.21	24.09.21	07.12.21	14.01.22	03.03.22	22.04.22	14.07.22	19.09.22	13.01.23	10.11.23
Ремдесивир		условно против								за ^T	за ^T	за ^T	за ^T	
Гидроксихлорохин		?	против											
Лопинавир/ритонавир		?	против											
Ивермектин				?	против**									
Касиривимаб + имдевимаб						?	условно за						против	
Сотровимаб								условно за					против	
Реконвалесцентная плазма								против**						
Молнупиравир									?	за ^L				
Нилматревир+ ритонавир										за ^L				

* отсутствует раздел этиотропной терапии, ? рекомендации за или против применения обещают написать в следующей версии, ** за исключением клинических исследований, T - только при тяжёлом течении и при риске тяжёлого течения, L - при нетяжёлом течении

Как уже было сказано, в начале пандемии в условиях отсутствия специфичной противовирусной терапии все потенциально эффективные методы лечения представляли интерес. История пассивной терапии антителами восходит к XIX в. (лечение столбняка и дифтерии). В ряде случаев **плазма реконвалесценто** была единственным средством лечения некоторых инфекционных заболеваний до развития антимикробной терапии и применялась в период пандемии гриппа 1918 г. (Островская Е.А. и соавт., 2022). Сложности с доступностью реконвалесцентой плазмы, потенциальные риски инфицирования другими патогенами, непредсказуемый уровень вирус нейтрализующих антител при заготовке плазмы, риск развития синдрома трансфузионного поражения

⁵ Рекомендации ВОЗ Коронавирусная болезнь (COVID-19). - [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance-publications>

лёгких делали терапию реконвалесцентной плазмой трудно доступной и небезопасной, однако возможной в отсутствие биоинженерных вируснейтрализующих антител и эффективной этиотропной терапии (Баклаушев В.П. и соавт., 2020; Солдатов А.А. и соавт., 2022).

С начала пандемии на основании очень ограниченных данных начались разработки и исследования генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) - **моноклональных антител к S-белку коронавируса**. В Российской Федерации на 2023 г. для лечения COVID-19 было рекомендовано 4 препарата на основе моноклональных антител к S-белку коронавируса: касиривимаб/имдевимаб, бамланивимаб/этесевимаб, сотровимаб, регданвимаб. Ещё один препарат тиксагевимаб/цилгавимаб (не зарегистрирован в РФ в 2023 г.) рекомендован для профилактики, однако в 2025 г. их исключили из 19 версии методических рекомендаций (таблица 1.1). Связывание S-белка SARS-CoV-2 моноклональными антителами блокирует его взаимодействие с рецепторами клетки-хозяина и ингибирует проникновение вируса в клетку (Солдатов А.А. и соавт., 2022). В РКИ у негоспитализированных пациентов с лёгкими или умеренными симптомами COVID-19 и определенными факторами риска прогрессирования заболевания использование анти-SARS-CoV-2 моноклональных антител снижало риск госпитализации и смерти по сравнению с плацебо (Gottlieb R.L. et al., 2021; Gonzalez-Rojas Y., et al., 2022). Эти исследования проводились до широкого распространения штаммов SARS-CoV-2 Дельта и Омикрон. Три подвида варианта B.1.1.529 (Омикрон) SARS-CoV-2 последовательно перешли в доминирующие в мире формы — сначала BA.1, затем BA.2, а затем BA.5. По состоянию на октябрь 2022 года большинство циркулирующих вариантов омикрон относились к BA.5. Первый случай заражения штаммом Омикрон в России отмечен в начале декабря 2021 г. Облегчение симптомов заболевания и снижение показателя летальности среди инфицированных штаммом Омикрон позволило предположить преобразование COVID-19 в сезонную инфекцию (Зимилова А.А. и соавт., 2024),

однако одобренные терапевтические моноклональные антитела к S-белку коронавируса не смогли нейтрализовать ни один из подвидов Омикрон из-за механизма иммунного уклонения (Imai M., et al., 2023) и в настоящее время не рекомендуются для лечения COVID-19 ВОЗ (таблица 1.2) и в США (таблица 1.3).

Таблица 1.3

Хронология решений Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств в США в отношении препаратов этиотропной терапии COVID-19

Разрешение на использование в экстренных случаях				Последующие решения	Дата изменений
Дата разрешения	Препарат	Группа			
2020 г.	март	гидроксихлорохин*	противомалярийный препарат	разрешение отозвано	Июнь 2020
	май	ремдесивир	аналог нуклеозидов	разрешение на использование одобрено	Октябрь 2020
	август	реконвалесцентная плазма*	плазма, содержащая антитела		
	ноябрь	касиривимаб + имдевимаб	моноклональные антитела к S-белку коронавируса	разрешение приостановлено	Январь 2022
бамланивимаб		разрешение отозвано		Апрель 2021	
2021 г.	февраль	бамланивимаб + этесевимаб		разрешение отозвано	Декабрь 2023
	май	сотровимаб			
декабрь	тиксагевимаб + цилгавимаб			разрешение приостановлено	Январь 2023
	молнупиравир	аналог нуклеозидов			
	нилматревир+ ритонавир	ингибиторы протеаз	разрешение на использование одобрено	Май 2023	

* не рекомендовались к применению в версиях 1 (20.04.2020) - 72 (29.02.2023) рекомендаций Национального института здоровья США по лечению COVID-19 [Gulick R.M., Pau A.K., Daar E. et al., 2022]

Одним из новых направлений биологической терапии, перспективных и в отношении лечения вирусных инфекций, является использование феномена РНК-интерференции, заключающейся в целенаправленном подавлении экспрессии генов при помощи малых молекул РНК (Мотринчук А.Ш. и соавт., 2024). В

декабре 2021 г. Министерством здравоохранения РФ был зарегистрирован⁶ препарат, предположительно обладающий противовирусным действием за счёт подавления образования фермента РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса SARS-CoV-2 и белка-носителя - **синтетическая малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота** («МИР 19®», ФГУП СБНИИВС ФМБА России), исследования эффективности которого в клинической практике продолжаются и после окончания пандемии COVID-19 (Хайтов М.Р. и соавт., 2023].

С начала 1960-х гг. **аналоги нуклеозидов** рассматриваются как возможные противовирусные средства, способные ингибировать репликацию вирусов, основным компонентом которых являются нуклеиновые кислоты. За прошедшие годы более 90 соединений были одобрены в качестве лекарственных средств (Катаев В.Е. и соавт., 2021). Среди противовирусных средств, аналогов нуклеозидов-ингибиторов вирусных полимераз для лечения COVID-19 в нашей стране рассматривались следующие препараты: рибавирин, риамилловир, фавипиравир, ремдесевир и молнупиравир.

Рибавирин совместно с кортикостероидами входил в протокол лечения вспышки тяжёлого респираторного синдрома (ТОРС), вызванного коронавирусом SARS-CoV в 2003 г. (Peiris J.S. et al., 2003) и показал активность в отношении SARS-CoV-2 *in vitro*, в связи с чем вошёл в одну из ранних версий рекомендаций Минздрава РФ (таблица 1.1), он же применялся для лечения COVID-19 в начале пандемии и в других странах мира. В ранних ретроспективных когортных исследованиях не было выявлено преимуществ рибавирина перед стандартной терапией у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 (Tong S., et al., 2020), интерес к рибавирину быстро пропал и его вытеснили другие более перспективные препараты этой группы.

6 ГЛРС: справочник РУ. - [Электронный ресурс]. - Режим доступа: https://grls.pharm-portal.ru/grls?filters%5Btrade_name%5D%5B0%5D%5Btext%5D=%D0%9C%D0%98%D0%A0%2019&filters%5Btrade_name%5D%5B0%5D%5Bexact%5D=0&search=%D0%9C%D0%98%D0%A0%2019

В 2014 г. на российский рынок был выпущен отечественный препарат с предположительно широким спектром противовирусного действия «Триазаверин®» (Медсинтез), в последующем фармацевтическая субстанция которого была перерегистрирована под названием «**Риамиловир**» (Гайсёнок О.В., 2020; Сабитов А. У. и соавт., 2021). В начале пандемии в Китае было выполнено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование применения триазаверина (сейчас риамиловира) у 52 госпитализированных взрослых с COVID-19, которое не выявило достоверных различий между группами по показателям клинического улучшения и отрицательного теста на COVID-19 (Wu X. et al., 2020). В Российском ретроспективном исследовании применения риамиловир по сравнению с терапией умифеновиром и рибавирином статистически значимо повышал вероятность клинического улучшения и отрицательного результата теста на РНК SARS-CoV-2 у 34 стационарных пациентов (Касьяненко К.В. и соавт, 2021). В октябре 2024 г. Росздравнадзор выдал разрешение на применение риамиловира по показаниям «в составе комплексной терапии гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у взрослых» и «для профилактики инфекции COVID-19 у взрослых, совместно проживающих с лицом с симптоматическими проявлениями подтвержденной инфекции COVID-19»⁷, а в 2025 г. он был включен в 19 версию методических рекомендаций для амбулаторного лечения COVID-19 вместе с российским препаратом энисамия йодидом (таблица 1.1).

Фавипиравир, производное противотуберкулёзного препарата пипразинкарбоксамид, был разработан в Японии для лечения гриппа в 2002 г. компанией Toyama Chemical Co., Ltd. Эффективен против широкого спектра типов и подтипов вирусов гриппа, включая штаммы, устойчивые к существующим

7 ГЛРС: справочник РУ . - [Электронный ресурс]. - Режим доступа: https://grls.pharm-portal.ru/grls/46f06eee-7892-48b1-bb49-ccfa624dbbfe?filters%5Btrade_name%5D%5B0%5D%5Btext%5D=%D0%A2%D0%A0%D0%98%D0%90%D0%97%D0%90%D0%92%D0%98%D0%A0%D0%98%D0%9D&search=%D0%A2%D0%A0%D0%98%D0%90%D0%97%D0%90%D0%92%D0%98%D0%A0%D0%98%D0%9D#summary

противогриппозным препаратам. Несмотря на возможную высокую эффективность применения фавипиравира для лечения гриппа, профиль безопасности нового препарата (эмбриотоксическое и тератогенное действие у животных в дозах, эквивалентных предлагаемым схемам лечения людей, гиперуриемия и увеличение интервала QT) не позволил включить фавипиравир в схемы лечения ОРВИ (Pilkington V. et al., 2022) и данный препарат не рекомендовано ВОЗ для лечения гриппа на 2024 г⁸. Помимо возможного эмбриотоксического и тератогенного действия, серьёзных опасений вызывал риск развития митохондриальной токсичности, характерной для ряда нуклеозидных аналогов, возникающей за счёт включения рибозо-5'-трифосфатной формы в митохондриальную РНК. В исследовании *in vitro* (Jin Z. et al., 2017) было показано включение активной формы фавипиравира в митохондриальную РНК, однако это не оказало существенного токсического действия на митохондрии человека, т.е. не приводило к обрыву цепи или ингибированию активности ДНК-зависимой РНК-полимеразы. Тем не менее, необходимо с осторожностью применять фавипиравир из-за возможного воздействия на митохондрии (Константинова И.Д., и соавт., 2022).

Следует отметить, что фавипиравир проявил противовирусную активность против других РНК-содержащих вирусов, таких как аренавирусы, буньявирусы и филовирусы (Furuta Y. et al., 2007), в связи с чем он рассматривался как потенциальное средство для лечения опасных вирусных инфекций в ряде исследований, однако к проведённому исследованию применения фавипиравира при лечении пациентов с вирусом Эбола у медицинского сообщества возникло много вопросов в отношении дизайна и интерпретации полученных результатов (Гайсёнок О.В., 2020). При высоких концентрациях фавипиравира основным механизмом ингибирования репродукции вируса предполагают прерывание синтеза РНК, а при низких концентрациях – способность индуцировать летальный

8 Клинические рекомендации ВОЗ по лечению гриппа 2024. - [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240097759>

мутагенез, что было показано было показано в опытах с вирусами гриппа типа А (H1N1), гепатита С, Западного Нила, Денге и Эбола. *In vitro* SARS-CoV-2 оказался менее чувствительным к фавипираву, чем вирус гриппа, что потребовало использовать более высокие концентрации препарата (Константинова И.Д. и соавт., 2022). Усиление синтеза мутантных форм вирионов под действием фавипиравура, помимо вирусно-ингибирующего эффекта, может нести угрозу появления новых штаммов вируса с повышенной патогенностью и приобретённой устойчивостью к нуклеозидным аналогам (Жирнов О.П. и соавт., 2021).

С начала пандемии фавипиравир в форме для перорального приёма, обладающий высокой противовирусной активностью в отношении РНК-содержащих вирусов, изучался в Китае и, после его появления на рынке, в Российской Федерации, но не рассматривался в качестве возможных препаратов США и ВОЗ (табл.1.2, 1.3).

Ремдесивир, механизм действия которого идентичен фавипираву и рибавирину, в отличие от других противовирусных средств, представляет собой препарат для парентерального введения и на момент начала пандемии COVID-19 относился к экспериментальным препаратам одной из американской фармацевтических компаний и не был одобрен для клинического применения. Ремдесивир также обладает широким спектром действия против РНК-содержащих вирусов, включая коронавирусы, филовирусы и респираторно-синцитиальный вирус, что было показано на клеточных культурах и животных моделях, а в ряде клинических испытаниях при лихорадке Эбола в Гвинее 2014-2015 гг. Ремдесивир был признан подходящим препаратом для лечения лихорадки Эбола, но действие его уступало эффективности новым разработанным препаратам на основе моноклональных антител к вирусу Эбола (Beigel J.H. et al., 2020; Grundeis F. et al., 2023).

Так же как и в отношении фавипиравура, безопасность применения ремдесивура вызывала серьёзную настороженность, в связи с чем ВОЗ в первых

версиях рекомендаций советовала против применения данного ЛС (табл. 1.2). Данные 3 фазы клинического испытания применения ремдесивира у тяжёлых пациентов COVID-19, госпитализированных в отделения интенсивной терапии, не были обнадеживающими (Ader F. et al., 2022), однако последующие исследования применения в комбинации с дексаметазоном (Mozaffari E. et al., 2025) или барицитинибом (Das D. et al., 2022) подтвердили эффективность данной терапии, что позволило включить ремдесивир в схемы лечения тяжёлого течения COVID-19, рекомендованные ВОЗ, США и Минздравом РФ (табл. 1.1-1.3).

N-гидроксицитидин, представляющей активную форму, а в последующем его пролекарство **молнупиравир** разрабатывался в США для лечения гриппа с 2003 г., однако большие опасения вызывали мутагенные свойства и способность N-гидроксицитидина встраиваться в митохондриальную РНК (Wallace K.B. et al., 2022). В начале пандемии COVID-19 исследования *in vitro* и на животных моделях показали способность молнупиравира вызывать летальный мутагенез вируса SARS-CoV-2, последующие исследования подтвердили эффективность и показали хорошую безопасность нового препарата у пациентов с лёгким и средне-тяжёлым течением COVID-19 (Singh A.K. et al., 2021; Kamal L. et al., 2022; Zarenezhad, E. et al., 2022). Первой страной, где молнупиравир был разрешён к применению в ноябре 2021 г., стала Великобритания, в нашей стране он был одобрен в апреле 2022 г. под торговым наименованием «Ковипир» (АО «Фармсинтез»)⁹.

Молнупиравир оказался одним из трёх рекомендованных ВОЗ для лечения COVID-19 препаратов с прямым противовирусным действием на конец пандемии (13 версия рекомендаций ВОЗ от 10 ноября 2023 г.). Как и нилматревир/ритонавир, ВОЗ рекомендует использовать молнупиравир при лёгком течении COVID-19 у амбулаторных пациентов со средним и высоким

9 Государственный реестр лекарственных средств. - [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://grls.minzdrav.gov.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%9c%d0%be%d0%bb%d0%bd%d1%83%d0%bf%d0%b8%d1%80%d0%b0%d0%b2%d0%b8%d1%80&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&token=8d067640-2149-4081-826c-c99846b3be76&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1>

риском перехода в тяжёлую форму, а ремдесивир — при тяжёлом течении у госпитализированных пациентов, а так же при лёгком течении у амбулаторных пациентов с высоким риском перехода в тяжёлую форму. Однако при выборе препарата у амбулаторных пациентов, согласно ВОЗ, следует отдавать предпочтение нилматревиру/ритонавиру, так как он оказался более эффективным по сравнению с молнупиравиром и более удобен для приёма, чем парентеральный ремдесивир¹⁰.

Таким образом, за 3 года пандемии COVID-19 этиотропная терапия SARS-CoV-2 прошла большой путь от хорошо знакомых, доступных но неэффективных, перепрофилированных препаратов с неясным механизмом действия в отношении SARS-CoV-2 через дорогостоящие высокоэффективные в начале применения моноклональные антитела к S-белку коронавируса, утратившие своё значение в отношении новых штаммов коронавируса, до специально разработанных во время пандемии ингибиторов протеаз (нирматревир/ритонавир) и новых аналогов нуклеозидов. Новые аналоги нуклеозидов - препараты, обладающие широким спектром действия в отношении РНК-содержащих вирусов, вызывающие опасения из-за возможных побочных эффектов, прошедшие ускоренную процедуру регистрации и не применяемые ранее на широких популяциях людей. Несмотря на официальное завершение пандемии, случаи заболевания и сезонные вспышки COVID-19 возможны, а эффективность и безопасность применения новых противовирусных препаратов требует дальнейшего изучения, оценки и, возможно, переосмысления.

10 Клинические рекомендации ВОЗ Коронавирусная болезнь (COVID-19). - [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2023.2>

1.3. Роль иммуносупрессоров в патогенетической терапии COVID-19

В начале пандемии COVID-19 была характерна высокая частота развития тяжёлой острой дыхательной и полиорганной недостаточности, приводящих к летальному исходу. Повреждение органов, особенно лёгких, в виде острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС) при COVID-19 связаны как с прямой цитотоксичностью вируса, так и с дисрегуляцией иммунного ответа (Соловейчик Е.Ю. и соавт., 2024). В большинстве исследований учёные отмечают, что неуправляемое течение новой инфекции возникает вследствие именно нарушения иммунного ответа (Хаманова Ю.Б. и соавт., 2024). Массивная, неконтролируемая и нередко фатальная активация иммунной системы с высвобождением провоспалительных цитокинов, протекающая как вирус-индуцированный вторичный гемофагоцитарный синдром или цитокиновый шторм, является одним из характерных проявлений COVID-19 (Тумаш О.Л. и соавт., 2023). Новый штамм вируса, с которым организм ранее не сталкивался, может запускать мощный иммунный ответ и способствовать выработке большого количества провоспалительных цитокинов (Расказова Н.Д. и соавт., 2024). Как показал опыт лечения больных COVID-19, тяжесть заболевания и исход COVID-19 связаны с тяжестью «цитокинового шторма», в связи с чем профилактика и лечение «цитокинового шторма» и ОРДС у пациентов с COVID-19 может иметь решающее значение для снижения смертности (Лебедев Д.А. и соавт., 2023).

Кортикостероиды (ГКС) обладают выраженным противовоспалительным действием, однако иммуносупрессия в респираторном эпителии может сказываться негативно на течении инфекционного процесса (Скворцов В.В. и соавт., 2023). Лечение кортикостероидами вирусной инфекции до пандемии COVID-19 являлось весьма спорным, тем не менее они широко использовались в качестве адьювантной терапии при эпидемической вирусной пневмонии во время

вспышек вируса гриппа, тяжелого острого респираторного синдрома коронавируса (SARS-CoV) и ближневосточного респираторного синдрома коронавируса (MERS-CoV). Наблюдательные исследования показали связь с увеличением смертности и внутрибольничных инфекций при гриппе и замедленным выведением вирусов SARS-CoV и MERS-CoV у пациентов, получающих ГКС (Yang J.W. et al., 2020), в связи с чем применение их при пандемической вирусной пневмонии считалось не обоснованным и первые версии отечественных рекомендаций по ведению больных COVID-19 выступали против применения кортикостероидов. Тем не менее, эти препараты были широко изучены ранее при ОРДС. Различные РКИ и мета-анализы показали способность ГКС уменьшать воспаление, значительно улучшать функцию легких, уменьшать потребность в кислороде, длительность госпитализации и смертность пациентов с ОРДС при их раннем назначении (Lin P. et al., 2021; El-Saber Batiha G. et al., 2022; Wu D. et al., 2024).

В июле 2020 года ВОЗ рассмотрела доказательства восьми РКИ (7184 пациента), оценивающих системные ГКС по сравнению с обычным лечением при COVID-19, крупнейшим из которых (6425 пациентов) было исследование RECOVERY (Randomised Evaluation of Covid-19 Therapy, Рандомизированная оценка терапии COVID-19), широкомасштабное британское национальное клиническое исследование потенциальных методов лечения пациентов, госпитализированных с тяжелой формой COVID-19. Исследование включало применение дексаметазона, тоцилизумаба, азитромицина, гидроксихлорохина, лопинавира/ритонавира и реконвалесцентной плазмы. Лечение низкими дозами дексаметазона (6 мг 1 раз в день внутрь в течение 10 дней) снижало уровень смертности на треть среди госпитализированных больных, нуждавшихся в искусственной вентиляции легких, и на одну пятую — среди людей, получавших кислородотерапию (Sterne J.A.C. et al., 2020). Среди пациентов, которые не нуждались в проведении кислородотерапии (3514 человек) в крупном

наблюдательном исследовании, включившем около 20 тысяч госпитализированных пациентов с COVID-19, кортикостероиды, преимущественно дексаметазон, повышали риск смерти в течение 90 дней (ОШ 1,76; 95% ДИ, 1,47–2,12) (Crothers K. et al., 2021), в связи с чем применение ГКС было рекомендовано ВОЗ только пациентам с дыхательной недостаточностью и показаниями к оксигенотерапии. Не смотря на то, что результаты этих исследований вызвали бурную дискуссию и имели ряд ограничений, они легли в основу последующих версий рекомендаций по ведению пациентов с новой коронавирусной инфекцией в России и в мире. Суточные дозы ГКС, кратность введения и показания к применению не были едины в рекомендациях различных сообществ, при этом наиболее высокими они были в наших рекомендациях (таблица 1.4).

Возможность применения более высоких доз ГКС, чем в исследовании RECOVERY, рассматривалась в нескольких международных исследованиях. Так крупное РКИ, проводимое на базе 26 госпиталей Европы и Индии в 2020-2021 гг., сравнивало эффективность внутривенного введения дексаметазона в течение 10 дней у пациентов с COVID-19, нуждающихся в проведении оксигенотерапии или вентиляции лёгких в дозе 12 мг (503 пациента) и 6 мг (497 пациентов). Среди пациентов с COVID-19 и тяжелой гипоксемией более высокая доза дексаметазона не привела к статистически значимому увеличению количества дней жизни без респираторной поддержки на 28-й день. Серьёзные побочные реакции, такие как септический шок и инвазивные грибковые инфекции, наблюдались у 11,3% пациентов в группе, принимавшей 12 мг дексаметазона, по сравнению с 13,4% пациентов в группе, принимавшей 6 мг дексаметазона (относительный риск 0,83, 99% ДИ, 0,54–1,29) (Munch M.W. et al., 2022).

Не было выявлено достоверных различий между группами больных COVID-19 с тяжёлой гипоксемией, получающих дексаметазон фосфат в дозе 6 мг 10 дней (276 пациентов) и 20 мг (270 пациентов) в течение первых 5 дней с переходом на

10 мг внутривенно в течении следующих 5 дней в исследовании, выполненном во Франции. В этой стране, так же как и в России, дексаметазон назначается внутривенно в форме дексаметазона фосфата, поэтому пациенты, которым назначался дексаметазона фосфат 20 мг/сут, фактически получали чистый дексаметазон в дозе 16,6 мг/сут (Bouadma L. et al., 2022).

Таблица 1.4

Схемы введения кортикостероидов при COVID-19 согласно рекомендациям

Препараты	ВОЗ версия 14 от 10.11.23	НИН США версия 72 от 29.02.24	Минздрав РФ версия 19 от 27.05.25
Системные ГКС у пациентов, не требующих оксигенотерапии	против применения кроме беременных женщин с риском преждевременных родов на сроке от 24 до 34 недель беременности	не использовать дексаметазон или другие, если только эти средства не используются для лечения другого заболевания	при средне тяжелом течении без дыхательной недостаточности -дексаметазон 6-20мг/сутки в/в за 2 введения -метилпреднизолон 125 мг в/в каждые 12 ч/250 мг в/в 1 р/сут
Дексаметазон у пациентов с дыхательной недостаточностью	6 мг внутрь или в/в 1 р/сут	6 мг внутрь 1 р/сут в течении 10 дней если дексаметазон недоступен, можно использовать альтернативные кортикостероиды	6-20 мг/сутки (без блокаторов ИЛ при тяжёлом течении — 20 мг/сутки) в/в за 2 введения 3-4 суток, далее снижение дозы на 20-25% каждые 1-2 суток и 50% каждые 1-2 суток до отмены
Метилпреднизолон у пациентов с дыхательной недостаточностью	32 мг/сут (8 мг каждые 6 часов или 16 мг каждые 12 часов) внутрь или в/в	32 мг внутрь в 1-2 приёма	60 мг в/в каждые 8 ч с блокаторами ИЛ 125 мг в/в каждые 6-8 ч или 250 мг в/в 1 р/сут без блокаторов ИЛ. За 12 ч до начала снижения дозы метилпреднизолона для в/в введения - 6-12 мг внутрь 1 р/сут утром
Гидрокортизон у пациентов с дыхательной недостаточностью	150 мг/сут (50 мг каждые 8 ч) внутрь или в/в	160 мг/сут внутрь в 2-4 приёма	при развитии надпочечниковой недостаточности 50-100 мг в/в болюс, затем 200 мг/сут в/в кап
Преднизон у пациентов с дыхательной недостаточностью	40 мг внутрь или в/в	40 мг внутрь в 1-2 приёма	-
Ингаляционные кортикостероиды	-	Недостаточно доказательств	при лёгком течение с высоким индексом коморбидности или среднетяжёлом течении будесонид 800мкг 2 р/сут до 14 сут.

Помимо дексаметазона одним из шести изучаемых препаратов в исследовании RECOVERY был **тоцилизумаб** (Sterne J.A.C. et al., 2020). Минздрав РФ рекомендовал возможность его применения даже раньше, чем были включены кортикостероиды (табл. 1.5). Тоцилизумаб относится к **генно-инженерным биологическим препаратам (ГИБП)**, применяемым в ревматологической практике, и представляет собой моноклональные антитела к растворимым и мембранным рецепторам интерлейкина (ИЛ)-6.

Первый ГИБП в ревматологической практики инфликсимаб, представляющий собой моноклональные антитела к фактору некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа), появился в 1998 году. Принципиальным отличием нового класса противовоспалительных ГИБП от химиопрепаратов явилась возможность блокирования специфических путей и сигналов воспалительного процесса, а также избирательность повреждающего действия на клетки-мишени при минимальном негативном влиянии на нормальные ткани и органы хозяина (Smolen J. S., 2013). Помимо ФНО-альфа, в настоящее время в патогенезе воспалительных заболеваний хорошо изучена роль и других цитокинов, в первую очередь, ИЛ-6, и разработан ряд ГИБП, блокирующих действие этих факторов. ИЛ-6 - это многофункциональный цитокин, вырабатываемый различными типами клеток, который играет важную роль в развитии «цитокинового шторма» при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Продукция ИЛ-6 усиливается под действием ИЛ-1. ИЛ-17А - провоспалительный цитокин, стимулирует Т-клеточный иммунитет и усиленную продукцию других медиаторов воспаления: ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа и других (Aliyu M. al., 2022).

Тоцилизумаб был первым анти-интерлейкиновым препаратом, одобренным для лечения ревматоидного артрита в 2009 году в Европе, затем появились другие препараты, являющиеся антителами к самому ИЛ-6, рецептору ИЛ-6 и другим провоспалительным ИЛ и их рецепторам. Надо отметить тот факт, что в 2017 г. в США впервые тоцилизумаб был одобрен для лечения синдрома высвобождения

цитокинов (Le R.Q. al., 2018), в связи с чем именно его стали рассматривать в качестве возможной патогенетической терапии «цитокинового шторма» при COVID-19. Альтернативой тоцилизумабу выступили другие новые антицитокиновые препараты и их биосимиляры, в том числе в 2020 году два отечественных препарата олокизумаб и левилимаб прошли ускоренную процедуру регистрации и стали применяться для лечения COVID-19 в России (таблица 1.5).

Внедрение ГИБП в ревматологическую практику позволило значительно повысить эффективность противовоспалительной терапии, однако высокая стоимость препаратов, парентеральный путь введения и феномен «ускользания эффекта» при повторных применениях привело к поиску альтернативных путей блокады интерлейкинов и открытию ингибиторов янус-киназ.

Ингибиторы янус-киназ относятся к новому классу «малых молекул», непосредственно действующих на внутриклеточные сигнальные пути и блокирующих передачу сигналов интерлейкинов, в первую очередь ИЛ-6. Избирательное действие на определенные внутриклеточные мишени сближает ингибиторы янус-киназ с ГИБП, однако в отличие от последних, ингибиторы янус-киназ не являются белками, а представляют собой низкомолекулярные вещества, предназначенные для приёма внутрь. Тофацитиниб, неселективный ингибитор янус-киназ, был первым препаратом этой группы, получившим одобрение для лечения ревматоидного артрита в США в 2012 г., однако для лечения COVID-19 в США стали чаще применять другой препарат — барицитиниб, получивший одобрение для лечения ревматоидного артрита в 2017 г. в Европе и в 2018 г. в США. Барицитиниб, по сравнению с тофацитинибом, обладает более избирательным действием в отношении 1 и 2 типа янус-киназ (Белоглазов В.А. и соавт., 2018; Новиков П.И. и соавт., 2021). Рекомендации по применению ингибиторов янус-киназ при COVID-19 были опубликованы ВОЗ 14 января 2022 года и обновлены 15 сентября 2022 года чтобы отразить, что

барицитиниб, блокаторы рецепторов ИЛ-6 и кортикостероиды могут назначаться одновременно.

Таким образом, вслед за кортикостероидами, для лечения COVID-19 стали применяться другие препараты, называемые в ревматологии таргетными или новыми базисными противовоспалительными средствами, в первую очередь тоцилизумаб и барицитиниб, а в США в том числе в октябре 2022 года рекомендовали применение инфликсимаба и абатацепта. Последний представляет собой рекомбинатный белок - цитотоксический Т-лимфоидный антиген 4. Несмотря на большое количество возможных противовоспалительных препаратов, только некоторые из них получили одобрение ВОЗ и США для лечения COVID-19, что было связано с отсутствием точных доказательств их влияния на смертность, потребность в искусственной вентиляции лёгких и длительность пребывания в стационаре (таблица 1.5).

В связи с наличием большого количества противовоспалительных препаратов с разным механизмом действия, применяемых для профилактики и лечения цитокинового шторма у больных с тяжёлым течением COVID-19, остаётся открытым вопрос сравнительной эффективности и безопасности указанных препаратов. Ghosn L. и соавт. в 2023 г. опубликовали результаты мета-анализа 32 РКИ применения противовоспалительных ГИБП по сравнению с плацебо или стандартной терапией у 12160 пациентов с COVID-19. Двадцать РКИ оценивали эффективность и безопасность тоцилизумаба, девять — сарилумаба и два — клазакизумаба (новый экспериментальный препарат МА к ИЛ-6), по одному исследованию было включено для каждого из других блокаторов ИЛ-6 (силтуксимаба, МА к ИЛ-6, зарегистрированное в США для лечения болезни Кастлемана в 2014 г., олокизумаба и левилимаба), в двух испытаниях оценивалось более одного метода лечения.

Таблица 1.5

Рекомендации по применению иммуносупрессоров при COVID-19

Препарат	Группа	ВОЗ	НИН США	Минздрав РФ
		номер версии, дата выхода первой рекомендации в пользу применения препарата		
Дексаметазон и другие СКС	Системный кортикостероид	1 от 02.09.2020	5 от 25.06.2020	6 от 28.04.2020
Тоцилизумаб	МА к рецептору ИЛ-6	5 от 06.06.2021	23 от 05.03.2021	5 от 08.04.2020
Сарилумаб	МА к рецептору ИЛ-6	5 от 06.06.2021	23 при недоступности тоцилизумаба	6 от 28.04.2020 (нет в 19 от 27.05.2025)
Барицитиниб	Ингибитор янускиназ	8 от 14.01.2022	26 от 27.05.2021	6 от 28.04.2020
Тофацитиниб	Ингибитор янускиназ	Против (возможно только при отсутствии барицитиниба и МА к ИЛ-6)	26 при недоступности барицитиниба	7 от 03.06.2020
Левелимаб	МА к рецептору ИЛ-6	-	-	7 от 03.06.2020
Олокизумаб	МА к ИЛ-6	-	-	7 от 03.06.2020
Канакинумаб	МА к ИЛ-1 β	-	против	7 от 03.06.2020 (нет в 19 от 27.05.2025)
Нетакимаб	МА к ИЛ17a	-	-	10 от 08.02.2021 (нет с 15 от 22.02.2022)
Анакинра	МА к рецептору ИЛ-1 α и ИЛ-1 β	-	недостаточно данных для рекомендаций	12 от 21.09.2021
Упадацитиниб	Ингибитор янускиназ	-	-	16 от 18.08.2022
Инфликсимаб	МА к ФНО α	-	69 от 10.10.2022	-
Абатацепт	цитотоксический Т-лимфоидный антиген 4	-	69 от 10.10.2022	-

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, НИН — национальный институт здоровья США, СКС-системный кортикостероид), МА — моноклональное антитело, ИЛ — интерлейкин, ФНО-фактор некроза опухоли

Согласно полученным результатам только тоцилизумаб снижал 28-дневную летальность по сравнению со стандартным лечением или плацебо (относительный риск RR 0,88, 95% ДИ 0,81–0,94; 18 РКИ, 7428 участников; доказательства с высокой степенью достоверности), не оказывая достоверного влияния на показатели 60-дневной летальности и клинического улучшения. Влияние сарилумаба на показатели 28-дневной летальности были весьма неопределёнными (RR 1,06, 95% ДИ 0,86–1,30; 9 РКИ, 3305 участников; доказательства с очень низкой степенью достоверности). Тоцилизумаб, вероятно, приводил к незначительной или нулевой разнице в риске развития нежелательных явлений (RR 1,03, 95% ДИ 0,95–1,12; 9 РКИ, 1811 участников; доказательства средней степени достоверности), в то время как доказательства нежелательных явлений для сарилумаба были неопределёнными (RR 1,12, 95% ДИ 0,97–1,28; 4 РКИ, 860 участников; доказательства низкой степени достоверности). Данные об эффектах клазакизумаба, олокизумаба, силтуксимаба и левилимаба получены только в одном или двух исследованиях для каждого препарата и являлись неопределёнными или очень неопределёнными (Ghosn L. et al., 2023). Таким образом, несмотря на широкое применение противовоспалительных ГИБП, спустя 3 года пандемии только тоцилизумаб показал преимущества в лечении пациентов с COVID-19 при проведении мета-анализа РКИ.

В ретроспективном обсервационном исследовании Peterson J.H. и соавт. не было выявлено достоверных различий между группами с подобранными парами пациентов с тяжёлым течением COVID-19 (291 пара), получавшими барицитиниб или тоцилизумаб, по показателям летальности, однако частота возникновения побочных эффектов была значительно выше в группе тоцилизумаба по сравнению с барицитинибом: вторичные инфекции (32% против 22%; $p < 0,01$); тромботические события (24% против 16%; $p < 0,01$); и острое повреждение печени (8% против 3%; $p < 0,01$) (Peterson J.H. et al., 2023).

В ретроспективном мультицентровом когортном исследовании Walker С.Р. и соавт., охватившем 5638 пациентов с тяжёлым течением COVID-19 в 16 госпиталях штата Техас, внутригоспитальная летальность оказалась выше при применении тоцилизумаба (отношение шансов ОШ 1,56; $p = 0,001$; 95% ДИ от 1,19 до 2,008) по сравнению с барицитинибом (ОШ 0,65; $p = 0,001$; 95% ДИ от 0,50 до 0,84). Что касается одного из вторичных результатов, пациенты, получавшие тоцилизумаб, в 3,75 раза чаще попадали в отделение интенсивной терапии, чем те, кто получал барицитиниб ($p = 0,001$; 95% ДИ от 2,89 до 4,85). Продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии была ниже среди пациентов, получавших барицитиниб, со средней разницей в 4,42 дня и медианной разницей в 2,54 дня по сравнению с пациентами, получавшими тоцилизумаб ($p < 0,0001$; 95% ДИ от -5,97 до -2,62) (Walker С.Р. et al., 2024). Однако, при анализе результатов данного наблюдательного исследования нельзя исключить тот факт, что пациенты, получавшие тоцилизумаб, могли иметь изначально более тяжёлое течение, чем пациенты, получавшие барицитиниб.

Преимущества применения как тоцилизумаба, так и барицитиниба, были продемонстрированы только при совместном применении их с дексаметазоном или другим кортикостероидом (Albuquerque А.М. et al., 2022; Ferro F. et al., 2024). Несмотря на большое количество публикаций, посвящённых фармакотерапии COVID-19, много вопросов возникает к достоверности полученных результатов. Только небольшая часть результатов были получены в результате проведения РКИ, изучающих преимущественно применение тоцилизумаба, дексаметазона и барицитиниба, большинство же других исследований носили характер наблюдательных. Так Ferro F. и соавт. сравнивают показатели летальности в двух когортах пациентов, получающих дексаметазон+ремдесивир и барицитиниб+метилпреднизолон в виде пульс-терапии, однако первая группа пациентов находилась на лечении с COVID-19 в 2020 году, а вторая группа — в

2021 г. (Ferro F. et al., 2024), при этом показатели летальности в 2020 г. были ожидаемо выше, чем в 2021 г.

В нашей стране, помимо труднодоступного тоцилизумаба, широко применялись ГИБП отечественного производства, прошедшие ускоренную процедуру регистрации в начале пандемии — олокизумаб и левилимаб, а так же другие противовоспалительные препараты. Изучение тенденций в назначении иммуносупрессоров у пациентов, госпитализированных с COVID-19 в региональные стационары, оценка эффективности и безопасности применения новых препаратов и новых схем лечения вирусной пневмонии, а так же экономическая оценка проводимой терапии является одним из актуальных вопросов для отечественного здравоохранения.

1.4 Коагулопатия и антитромботическая терапия у госпитализированных пациентов с COVID-19

Отличительной чертой COVID-19 является быстрое развитие коагулопатии с формированием тромбозов, которые поражают не только магистральные сосуды, но и систему микроциркуляции (Мадонов П. Г. и соавт., 2023). Оказывая значительное влияние на систему гемостаза, COVID-19 вызывает нарушения параметров свёртывания крови, приводя к возникновению артериальных и венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Заметно повышенный уровень D-димера также свидетельствует о повышенном риске микротромбозов, связанных с высокой смертностью при COVID-19 (Петров В.И., Шаталова О.В., и соавт. 2023). Коагулопатия и эндотелиальная дисфункция при COVID-19 приводит не только к повышению риска ВТЭО и острых артериальных тромбозов, но и к прогрессированию дыхательной недостаточности вследствие формирования микротромбов в сосудах лёгких. У пациентов с SARS-CoV-2 тяжелого течения, несмотря на проведение антикоагулянтной терапии, на аутопсии обнаруживаются тромбы венозного, капиллярного русла и артериального русла (Бурдиенко Т.О., Гайдукова Т.В. и соавт., 2024). Дыхательная недостаточность у пациентов с COVID-19 во многом обусловлена нарушениями в системе гемостаза и фибринолиза, о чём свидетельствуют увеличение уровня тканевого фактора и D-димера, «потребление» тканевого активатора и ингибитора активатора плазминогена (Бурдиенко Т. О., 2024).

Семь обсервационных исследований с участием пациентов, не находящихся в критическом состоянии, госпитализированных по поводу COVID-19, продемонстрировали снижение риска летального исхода при применении профилактических доз низкомолекулярного гепарина или нефракционированного

гепарина (НМГ/НФГ) по сравнению с отсутствием профилактики (Schulman S. et al., 2022).

В начале пандемии назначение антикоагулянтов в профилактической дозе было показано всем пациентам с высоким риском ВТЭО и пневмонией, находящимся на постельном режиме и не имеющим противопоказания к применению, однако терапевтические дозы антикоагулянтов могли быть назначены в основном по показаниям при развитии ВТЭО и острых артериальных тромбозов. Высокая частота тромботических событий, множественные микротромбозы в лёгких и других тканях по данным аутопсии пациентов с COVID-19, в том числе получающих профилактическую терапию антикоагулянтами, привела к рассмотрению вопроса о возможности применении высоких (терапевтических) доз у пациентов с COVID-19 без острых тромботических событий. Была выдвинута гипотеза о том, что, учитывая антитромботические, противовоспалительные и, возможно, противовирусные свойства, терапия нефракционированным и низкомолекулярными гепаринами (НФГ и НМГ), вводимыми в дозах, превышающих традиционно используемые для профилактики ВТЭО, может улучшить результаты лечения пациентов с COVID-19. Три объединённых крупных РКИ, посвящённых применению разных дозы антикоагулянтов у госпитализированных пациентов,

-АТТАСС (Antithrombotic Therapy to Ameliorate Complications of COVID-19/Анти тромботическая терапия для уменьшения риска осложнений COVID-19;

-АСТIV-4а (Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines/ Ускорение терапевтических вмешательств и вакцинации против COVID-19, раздел 4а анти тромботические препараты в стационаре,

-РЕМАР-САР/ Рандомизированное, встроенное, многофакторное, адаптивное платформенное исследование внебольничной пневмонии, раздел антикоагулянты)

были досрочно завершены в связи с тем, что у госпитализированных больных с COVID-19 первоначальная стратегия применения терапевтических доз НФГ и НМГ увеличила вероятность выживания до выписки из больницы при снижении необходимости в сердечно-сосудистой или респираторной поддержке у условиях палаты интенсивной терапии (ПИТ) по сравнению с обычной тромбопрофилактикой. При этом наибольший эффект от терапии наблюдался среди пациентов с высокой концентрацией D-димера (в 2 раза превышающей верхнюю границу нормы ВГН) (ATTACC Investigators; ACTIV-4a Investigators; REMAP-CAP Investigators: Lawler P.R. et al., 2021).

В крупном РКИ у госпитализированных пациентов средней тяжести с COVID-19 и повышенным уровнем D-димера, применение терапевтических доз НФГ и НМГ было в значимой степени связано со снижением риска летального исхода в течение 28 дней (ОШ 0,22, 95% ДИ 0,07-0,65; $p=0,006$) и низком риске серьёзного кровотечения (0,9% в группе, получающей терапевтические дозы и 1,7% в группе профилактической дозы, $p=0.69$) (Sholzberg M. et al., 2021).

В мультицентровом РКИ HEP-COVID (HEP — Heparin, гепарин) по сравнению с стандартной профилактической дозой НФГ и НМГ терапевтическая доза эноксапарина снизила риск ВТЭО/артериального тромбоза и/или летального исхода у госпитализированных пациентов с высоким уровнем D-димера, не находившихся на лечении в ПИТе (36,1% в группе профилактической дозы против 16.7% в группе терапевтической дозы, $p=0,004$) (Spyropoulos A.C. et al., 2021).

Особого внимания заслуживает тромбопрофилактика у госпитализированных беременных и родильниц с COVID-19 (таблица 1.6). Беременность вызывает протромботическое состояние и во время ранних волн данной инфекции наблюдалось почти трехкратное увеличение частоты тромбоемболических осложнений у беременных пациенток COVID-19, по сравнению с беременными без COVID-19 (Слуханчук Е.В. и соавт., 2022).

Пациенты с COVID-19, которым не требовалась стационарная помощь, имели в целом низкие риски тромботических событий. Применение аспирина и апиксабана в профилактической (2,5 мг 2 р/день) и лечебной (5 мг 2 р/день) дозе у клинически стабильных пациентов, находящихся на амбулаторном лечении, АСТIV-4b не повлияло на исходы заболевания по сравнению с плацебо (Connors J.M. et al., 2021).

Эти данные легли в основу рекомендаций по применению антикоагулянтов у пациентов, госпитализированных с COVID-19 в России и США. Большинство версий рекомендаций ВОЗ, за исключением версии 13 от 13.01.23, не содержало разделов, посвящённых тромбопрофилактике. В октябре 2021 г. Международное общество по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Hemostasis, ISTH) собрало группу экспертов для разработки 12 позиций рекомендаций: трёх для негоспитализированных пациентов; пяти для пациентов, госпитализированных в некритическом состоянии; трёх для пациентов, госпитализированных в критическом состоянии; одной для пациентов после выписки. Эти рекомендации легли в основу руководства по антитромботической терапии (таблица 1.6) (Слуханчук Е.В. и соавт., 2022).

Таблица 1.6

Показания для применения терапевтических и профилактических доз антикоагулянтов у госпитализированных пациентов с COVID-19 согласно последним версиям рекомендаций

Рекомендации	Формулировка показаний/ группа пациентов	Препараты/дозы
ВОЗ версия 13 от 13.01.23	если у госпитализированных пациентов с COVID-19 нет установленных показаний к назначению антикоагулянтов в более высоких дозах, рекомендовано назначать стандартные дозы антикоагулянтов для тромбопрофилактики, а не терапевтические или промежуточные дозы (условная рекомендация, очень низкая достоверность)	эноксапарин 40 мг п/к каждые 24ч при ИМТ>40 кг/м ² /МТ>120 кг - 40 мг п/к каждые 12ч НФГ 5000 ЕД п/к каждые 8 или 12 ч: при ИМТ>40 кг/м ² /МТ>120 кг: 7500 ЕД п/к каждые 12ч или 5000 ЕД каждые 8ч тинзапарин 4500 ед/сут при ИМТ < 40 кг/м ² /МТ< 120 кг; 9000 ед/сут при ИМТ > 40 кг/м ² /МТ> 120 кг. дальтепарин 5000 ед/сут при ИМТ < 40 кг/м ² /МТ< 120 кг; 5000 ЕД каждые 12 ч, если ИМТ > 40 кг/м ² /МТ> 120 кг. фондапаринукс 2,5мг п/к каждые 24ч

Продолжение таблицы 1.6

Рекомендации	Формулировка показаний/ группа пациентов	Препараты/дозы
ISTH* 29.06.2022	<p>Пациенты, не находящиеся в критическом состоянии, госпитализированным с COVID-19</p> <ul style="list-style-type: none"> - рекомендуются низкие (профилактические) дозы НМГ или НФГ, - у отдельных пациентов, терапевтические дозы НМГ или УФГ предпочтительнее низких (профилактических) или промежуточных доз - не рекомендуется назначать НМГ в промежуточных дозах, отдавая предпочтение низким (профилактическим) дозам НМГ или НФГ - дополнительное лечение антитромбоцитарными препаратами потенциально опасно и не должно применяться - терапевтическая доза ПОАК неэффективна для снижения риска тромбозов и других неблагоприятных исходов 	<p>Низкие (профилактические) дозы</p> <p>НФГ 5000 ЕД п/к 2-3 р/сут эноксапарин 40 мг п/к 1 р/сут далтепарин 5000 МЕ п/к 1 р/сут тинзапарин 4500 МЕ п/к 1 р/сут бемипарин 3500 МЕ п/к 1 р/д р/сут ПОАК ривароксабан 10 мг 1 р/сут апиксабан 2,5 мг 2 р/сут</p> <p>Промежуточные дозы</p> <p>НФГ 7500 ЕД пк 2-3 р/сут Эноксапарин 40 мг п/к 2 р/сут или 80 мг п/к 1 р/сут или 0,5 мг/кг п/к 1 р/сут</p>
	<p>Пациенты в критическом состоянии, госпитализированные по поводу COVID-19</p> <ul style="list-style-type: none"> - не рекомендуются промежуточные дозы НМГ/НФГ по сравнению с профилактической дозой НМГ/НФГ для снижения риска нежелательных явлений, включая смертность и тромбоз. - не рекомендуются терапевтические дозы НМГ/НФГ по сравнению с профилактической дозой - у отдельных пациентов дополнительное лечение антитромбоцитарными препаратами к профилактической дозе НМГ/НФГ еще не доказано, но может рассматриваться как способ снижения смертности 	<p>Терапевтические дозы</p> <p>НФГ внутривенно под контролем АЧТВ или анти Ха-активности эноксапарин 1 мг/кг п/к 2 р/сут далтепарин 200 МЕ/кг п/к 1 р/сут тинзапарин 175 МЕ / п/к 1 р/сут бемипарин 115 МЕ/кг п/к 1 р/сут ПОАК ривароксабан 20 мг 1 р/сут апиксабан 5 мг 2 р/сут</p>
НИН США версия 72 от 29.02.24	<p>небеременные пациенты с уровнями D-димера выше ВГН, которым требуется оксигенотерапия и которые не имеют повышенного риска кровотечения</p>	<p>терапевтическая доза НФГ или НМГ (согласно инструкции)</p>
	<p>пациенты, которые не соответствуют критериям назначения гепаринов в терапевтической дозе или не получают терапевтическую дозу гепарина по другим причинам, если нет противопоказаний</p>	<p>профилактическая доза НФГ или НМГ (согласно инструкции)</p>
	<p>беременные, госпитализированные по поводу проявлений COVID-19, если нет противопоказаний</p>	<p>профилактическая доза НФГ или НМГ (согласно инструкции)</p>

Продолжение таблицы 1.6

Рекомендации	Формулировка показаний/ группа пациентов	Препараты/дозы
<p>Минздрав РФ версия 19 от 27.05.25</p>	<p>Назначение НМГ или фондапаринукса натрия как минимум в профилактических дозах показано ВСЕМ госпитализированным пациентам и должно продолжаться до выписки. При недоступности НМГ возможно использование НФГ. У больных с ИМТ >30 кг/м² следует рассмотреть увеличение профилактической дозы на 50%. Рутинное увеличение дозы НМГ/НФГ до промежуточной или лечебной не улучшает клинических исходов заболевания. У отдельных больных, находящихся в ОРИТ, преимущественно не нуждающихся в поддержке функций жизненно важных органов, лечебные дозы НМГ/НФГ могут способствовать снижению частоты ВТЭО ценой увеличения риска кровотечений. У госпитализированных больных, не нуждающихся в пребывании в ОРИТ, данные 3х РКИ указывают на преимущество лечебных доз НМГ/НФГ. В случае развития ТГВ/ТЭЛА у пациента с COVID-19 следует использовать лечебные дозы НМГ/НФГ/фондапаринукса натрия.</p>	<p>Низкие (профилактические) дозы НФГ 5000 ЕД п/к 2-3 р/сут далтепарин 5000 МЕ п/к 1 р/сут надропарин 3800 МЕ п/к 1 р/сут, при МТ >70 кг 5700 п/к 1 р/сут эноксапарин 40 мг п/к 1 р/сут парнапарин 3200/4250 МЕ п/к 1 р/сут бемипарин 2500 МЕ п/к 1 р/день фондапаринукс 2,5 мг п/к 1 р/сут ривароксабан 10 мг 1 р/сут апиксабан 2,5 мг 2 р/сут дабигатран 110 мг 2 р/сут</p> <p>Промежуточные дозы НФГ 7500 ЕД п/к 2-3 р/сут далтепарин 5000 МЕ п/к 2 р/сут надропарин 5700 п/к 1 р/сут эноксапарин 40 мг п/к / 0,5 мг/кг п/к 2 р/сут парнапарин 3200 МЕ п/к 2 р/сут бемипарин 3500 МЕ п/к 1 р/день</p> <p>Лечебные дозы НФГ в/в инфузия под контролем анти-Ха ВТЭО 80 ЕД/кг в/в болюс (максимально 5000 ЕД) и инфузия 18 ЕД/кг/ч далтепарин 100 МЕ/кг п/к 2 р/сут надропарин 86 МЕ/кг п/к 2 р/сут эноксапарин 1 мг/кг п/к 2 р/сут парнапарин 6400 МЕ п/к 2 р/сут фондапаринукс 5 мг п/к 1 р/сут < 50 кг, 7,5 мг п/к 1 р/сут 50-100 кг, 10 мг п/к 1 р/сут >100 кг ривароксабан 15 мг 2 раза/сут 21 сутки, затем 20 мг 1 раз/сут апиксабан 10 мг 2 раза/сут 7сут. затем 5 мг 2р/сут дабигатран 150 мг 2 р/сут после 5 суток парентерального введения антикоагулянтов</p>

ISTH- Международное общество по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Hemostasis) (Schulman S. et al.2022), НФГ — нефракционированный гепарин, НМГ — низкомолекулярные гепарины, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, АЧТВ — активированные частичное тромбoplastинное время, ВГН — верхняя граница нормы, ИМТ — индекс массы тела

Таким образом, применение парентеральных антикоагулянтов у госпитализированных пациентов с COVID-19 может быть ограничено только индивидуальными рисками развития кровотечений, а использование высоких доз вне известных острых тромботических событиях, является терапией «off-label» и может вызывать настороженность в отношении развития таких нежелательных реакций, как большие кровотечения.

1.5 Проблемы антибактериальной терапии в период пандемии COVID-19

Нерациональное избыточное применение антибиотиков, их назначение при острых вирусных респираторных инфекциях отмечалось и до пандемии COVID-19. Отсутствие эпидемиологических данных в начале 2020 г., экстраполяция опасений по поводу увеличения смертности пациентов при бактериальной суперинфекции, как это было ранее при гриппе, тактика лечить «пневмонию» антибиотиками, трудности в дифференциальной диагностике вирусного и бактериального поражения лёгких способствовали избыточному использованию антибактериальных препаратов для эмпирического лечения больных с COVID-19 как в амбулаторной практике, так и в стационаре. Результаты отдельных исследований и систематические обзоры свидетельствуют, что более 70% пациентов с COVID-19 получали антибактериальную терапию и нередко до получения подтверждения диагноза COVID-19 (Кароли Н.А., Ребров А.П., 2022). Работа врачей разных специальностей с пациентами с COVID-19 показала, что медицинские работники в начале пандемии переоценивали значимость применения антибиотиков при описании инфильтрации или консолидации на компьютерной томографии (КТ) лёгких, а ранние версии рекомендаций по ведению пациентов с COVID-19 отражали традиционный подход к лечению вирусной инфекции, которая была направлена на предупреждение присоединения бактериального поражения (Визель А.А. и соавт., 2023). Так в версии №3 Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» от 03.03.2020 рекомендовалось назначение антибиотиков всем пациентам, поступающим с диагнозом "пневмония тяжелого течения", до момента уточнения этиологии пневмонии (вирусная, бактериальная, вирусно-бактериальная), в режиме упреждающей терапии.

После получения новых эпидемиологических и клинических данных концепция рекомендаций изменилась в сторону ограничения применения антибактериальных препаратов в случаях отсутствия достоверных признаков бактериальной ко- и суперинфекции.

Первые сообщения наблюдательных исследований и последующие мета-анализы показали, что для течения COVID-19 не характерно раннее присоединение бактериальной инфекции. Так, по данным мета-анализа 148 исследований с участием 362 976 пациентов, распространенность бактериальной ко-инфекции при COVID-19 составила всего 5,3% (95% ДИ 3,8-7,4), в то время как распространенность вторичной бактериальной инфекции была выше — 18,4% (95% ДИ 14,0-23,7) (Langford B.J. et al., 2023).

Развитие процесса, именуемого в настоящее время «вирусная пневмония» и представляющего собой по сути вирусную интерстициопатию или вирусный пневмонит с синдромом гиперкоагуляции, потребовало нового подхода, в котором применение антибиотиков смещалось на поздние сроки заболевания при условии подтвержденного присоединения бактериальной инфекции (появление гнойной мокроты, лейкоцитоза, высокие значения С-реактивного белка, пресепсина и прокальцитонина) (Визель А.А. и соавт., 2023).

Избыточное применение антибиотиков пациентами с COVID-19, чаще всего наблюдаемого в начале пандемии, привело к усилению устойчивости к противомикробным препаратам. По данным некоторых исследователей, частота антибиотикорезистентности в период пандемии увеличилась в 6 раз по сравнению с доковидным периодом (Кароли Н.А., Ребров А.П., 2022). В мета-анализе Langford B.J. и соавт. 42 исследования включали данные о распространенности устойчивости к противомикробным препаратам среди бактериальных патогенов у пациентов с COVID-19. Среди людей с бактериальными инфекциями доля пациентов с устойчивостью к антибиотикам составила 60,8% (95% ДИ 38,6-79,3), а доля резистентных изолятов - 37,5% (95% ДИ 26,9-49,5) (Langford B.J. et al., 2023).

В мета-анализе 2024 г. (173 исследования, 892 312 госпитализированных с COVID-19) у 42,9% пациентов лечебных учреждений были выделены штаммы бактерий с множественной лекарственной устойчивостью:

- 41,0% - карбапенем-резистентные грам-отрицательные бактерии,
- 19,9% - метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA),
- 24,9% - грам-отрицательные бактерии, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра (ESBL),
- 22,9% - ванкомицин-резистентные *Enterococcus*.

В целом, 76,2% пациентов с COVID-19 лечились антибиотиками в стационаре. Распространенность штаммов с множественной лекарственной устойчивостью и использование антибиотиков были значительно выше в странах с низким и средним уровнем дохода, чем в странах с высоким уровнем дохода, с самой низкой долей использования антибиотиков (60,1%) и распространенностью множественной лекарственной устойчивости (29,1%) в Северной Америке, самой высокой распространенностью микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью на Ближнем Востоке и в Северной Африке (63,9%) и самой высокой долей использования антибиотиков в Южной Азии (92,7%). Регрессионный мета-анализ определил использование антибиотиков и госпитализацию в отделение интенсивной терапии как значимый предиктор более высокой распространенности штаммов с множественной лекарственной устойчивостью у пациентов с COVID-19 (Yang X. et al., 2024).

На фоне прошедшей пандемии COVID-19 в России, как и во всём мире, был отмечен значительный рост продажи антибактериальных препаратов в аптечной сети и закупок их лечебными учреждениями. Микробиологический мониторинг, проведенный в одном из стационаров г. Москва, выявил преобладание грамотрицательных бактерий с множественной лекарственной устойчивостью у пациентов с инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи в 2020–2021 гг. (Митрохин С.Д. и соавт., 2023).

Вторичная бактериальная инфекция является одним из важных факторов риска развития тяжелого течения и летального исхода больных COVID-19. Наибольшему риску развития вторичных инфекций, вызванных патогенами с множественной лекарственной устойчивостью, подвержены пациенты отделений реанимации и интенсивной терапии (Малыгин А.С. и соавт., 2022). В одном из многопрофильных стационаров г. Москва было проведено сравнительное исследование изменения чувствительности выделенных штаммов микроорганизмов в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) к значимым группам антимикробных препаратов для соматических и инфекционных больных с COVID-19. Обнаружено, что во всех ОРИТ в 2020–2021 гг. более чем в 70% случаев преобладали грамотрицательные микроорганизмы. В 2021 г. в ОРИТ у инфекционных больных с COVID-19 выявлено стойкое доминирование микроорганизма *Acinetobacter baumannii* с нарастанием количества поли- и панрезистентных штаммов до 48,7%, в то время как в ОРИТ для соматических больных среди грамотрицательных микроорганизмов преобладала *Klebsiella pneumoniae* (Эсауленко Н.Б. и соавт., 2023).

Увеличение доли резистентных возбудителей в период пандемии COVID-19 было продемонстрировано в г. Воронеж. В отделениях, которые были перепрофилированы для оказания помощи больным COVID-19, отмечалось преобладание полирезистентной флоры, у которой выявлен рост резистентности к цефалоспорином III поколения, респираторным фторхинолонам и аминогликозидам III поколения. Аналогичного роста антибиотикорезистентности в отделениях, не оказывавших непосредственно помощь больным с COVID-19, не наблюдалось (Абрамян А.А. и соавт., 2023).

Несмотря на то что на сегодняшний день наблюдается спад заболеваемости COVID-19, так или иначе это заболевание продолжает существовать, а методы лечения только начинают изучаться в должной мере. В настоящее время известно, что при лёгком и средне-тяжёлом амбулаторном течении COVID-19

антибактериальная терапия не представляется необходимой, так как частота бактериальной ко-инфекции очень низкая, однако при тяжелом течении инфекции и попадании пациента в стационар возможно развитие вторичной бактериальной пневмонии, вызванной возбудителями с множественной лекарственной устойчивостью (Теплова Н.В. и соавт., 2024). Проведение рациональной антибиотикотерапии является одним из краеугольных камней для снижения смертности пациентов с COVID-19, а так же является необходимым мероприятием для снижения формирования антибиотикорезистентности, и использования методики DDD-анализа и подсчёта показателей DDD (PDD)/100 койко-дней для антибактериальных препаратов рекомендовано в рамках программы Минздрава РФ «Стратегия Контроля Антимикробной Терапии».

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационное исследование выполнено на базе кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО Волгоградского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации (президент университета, заведующий кафедрой – заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, д.м.н., профессор В.И. Петров) в соответствии с перспективным планом научно-исследовательских работ.

Исследование носило наблюдательный характер и одобрено Локальным Этическим Комитетом ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России №2023/195 от 11.09.2023 г. Работа выполнена в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики GCP (Guideline for good clinical practice E6 (R2), 2016), этическими принципами Хельсинской Декларации и Правилами проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации (ОСТ 42-511-99).

На **I этапе** проведёны фармакоэпидемиологическое и клинико-экономическое исследования фармакотерапии 9896 пациентов, госпитализированных в инфекционный стационар Волгоградской области в 2020-2022 гг. с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19» (U07.1 и U07.2), включающие в себя PDD-анализ, ABC-анализ и анализ «минимизации затрат». На **II этапе** проведены исследования «случай-контроль» с использованием метода подбора пар для оценки эффективности и безопасности проводимой фармакотерапии и сравнительные проспективные (2022 г.) и ретроспективные (2020, 2021 гг.) когортные исследования эффективности и безопасности наиболее часто применяемых препаратов для лечения больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 с оценкой риска летального и исхода/выздоровления и риска развития нежелательных лекарственных реакций и вторичных бактериальных инфекций.

2.1 Методология проведения PDD и ABC-анализа потребления лекарственных средств с анализом «минимизации затрат»

Фармакоэпидемиологическое и клинико-экономическое исследования фармакотерапии 9896 пациентов, госпитализированных в инфекционный стационар Волгоградской области в 2020-2022 гг. с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19» (U07.1 и U07.2) проводилось на основании отчётно-учётной документации по выдаче лекарственных препаратов в отделения Волгоградской области, перепрофилированные для лечения COVID-19 в 2020, 2021 и 2022 гг. и 1296 медицинских карт пациентов этих отделений.

Фармакоэпидемиологическое исследование. Для расчёта средних назначаемых доз ЛС PDD (prescribed daily dose) проводился выборочный анализ 1296 медицинских карт пациентов инфекционного стационара.

Критерии включения медицинских карт для анализа листов назначений:

- госпитализация в отделения, перепрофилированные для лечения COVID-19 с подтверждённым и не подтвержденным диагнозом COVID-19 в сентябре 2020 года, марте, сентябре 2021 года, марте, сентябре и ноябре 2022 г.

Критерия не включения:

- иной окончательный диагноз основного заболевания, помимо «Новая коронавирусная инфекция COVID-19» (U07.1 и U07.2)

Критерии исключения:

- госпитализация в другие отделения стационара, не перепрофилированные для лечения COVID-19.

Для часто назначаемых ЛС отбиралось не менее 100 медицинских карт с назначением изучаемого ЛС, для редко назначаемых ЛС отбирались все возможные назначения данного препарата из 1296 проанализированных медицинских карт. Если у одного пациента в течение госпитализации суточная

доза изучаемого ЛС варьировала, рассчитывалась средне-арифметическая доза ЛС для этого пациента. Далее назначаемые пациентам дозы ЛС ранжировались от минимальных к максимальным и в качестве PDD выбиралась доза в середине вариационного ряда (Медиана) или средне-арифметическая между двумя дозами в середине вариационного ряда.

Противовоспалительные ГИБП назначались большинству пациентов однократно в дозах, соответствующих рекомендованным Минздравом РФ при средне-тяжёлом течении COVID-19. DDD тоцилизумаба, указанная на сайте межлекарственной статистике ВОЗ, определялась как рекомендованная для введения по массе тела средняя доза при ревматоидном артрите для однократного введения, разделённая на 28 дней исходя из режима дозирования 1 раз в месяц¹¹. В связи с тем, что для лечения COVID-19 ГИБП вводились однократно с возможностью повторного введения, средне-суточная назначаемая доза (PDD) тоцилизумаба и других ГИБП рассчитывалась как стандартная (средняя) доза СД/средний койко-день.

После определения PDD проводилось сравнение их с DDD (англ. defined daily dose – установленная суточная доза), указанными на сайте лекарственной статистике ВОЗ, а так же с дозами, указанными в инструкциях к медицинскому применению ЛС¹² и временные методических рекомендаций МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». На основании отчётно-учётной документации по выдаче лекарственных препаратов в отделения определяли сумму PDD (NPDD), израсходованных в отделениях в 2020, 2021 и 2022 гг. для каждого ЛС с рассчитанным PDD. Рассчитанные NPDD сортировали от большего к меньшему с определением доли каждого ЛС в общем количестве всех NPDD. В результате определения кумулятивного процента выделялась группа ЛС, составляющих

11 Сайт межлекарственной статистики ВОЗ. - [Электронный ресурс]. - Режим доступа: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/

12 Государственный реестр лекарственных средств. - [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.

сегмент DU-90 (англ. drug utilization) и сегмент DU-10. Показатель PDD/100 койко-дней рассчитывался по формуле $NPDD \times 100 / \text{суммарный койко-день за год}$.

Клинико-экономическое исследование включало в себя ABC-анализ расходования средств на ЛС на основании отчётно-учётной документации по выдаче лекарственных препаратов в отделения в 2020, 2021 и 2022 гг. и анализ «минимизации затрат» на основные ЛС, рекомендованные для лечения COVID-19 на основании закупочных цен аптеки изучаемого стационара и Государственного реестра предельных отпускных цен.

Для проведения ABC-анализа расходования ЛС все МНН ЛС ранжировались по сумме затраченных средств от большего к меньшему значению, рассчитывалась доля каждого ЛС от общей суммы затраченных средств и определялся кумулятивный процент. Выделяли группы ЛС, на которых было потрачено 80% всех средств (сегмент А), 15% всех средств (сегмент В) и 5% всех средств (сегмент С), определялся процент от объёма потребления внутри сегментов для препаратов разных групп.

Для основных ЛС, применяемых для лечения COVID-19 и его осложнений, рассчитывали стоимость 1PDD и сравнительных анализ стоимости 1PDD основных ЛС, применяемых для лечения больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в изучаемых отделениях Волгоградской области в 2020-2022 гг.

На основании Временных методических рекомендаций Минздрава РФ и Государственного реестра предельных отпускных цен на 2022 г., рассчитывали стоимость 1 курса терапии противовирусными средствами; стоимость 1 суток терапии профилактическими, средними и терапевтическими дозами антикоагулянтов; стоимость 1 введения ГИБП или курса терапии ингибиторами янус-киназ в зависимости от степени тяжести COVID-19 с последующим сравнением затрат и выделением вариантов терапии, требующей меньших затрат на закупку ЛС при сопоставимой эффективности указанных препаратов.

2.2. Методология проведения исследований «случай-контроль» и когортных исследований

Для оценки эффективности и безопасности проводимой терапии, в том числе ЛС, назначаемых вне инструкции к медицинскому применению («off-label») или прошедших ускоренную процедуру регистрации в период пандемии COVID-19, проводился выборочный анализ медицинских карт пациентов и отбор их для проведения когортных исследований и исследований «случай-контроль». Отдаленные результаты терапии и исходы заболевания пациентов после выписки или перевода в другое лечебное учреждение оценивались с помощью федерального регистра лиц, больных COVID-19¹³.

Эффективность проводимой терапии определялась в когорте пожилых пациентов и пациентов, получающих в стационаре фавипиравир, ремдесивир, олокизумаб, левилимаб и тоцилизумаб с расчётом показателей летальности, а так же в исследовании «случай-контроль» (летальный исход).

Безопасность терапии оценивалась на основании анализа информации в медицинских картах пациентов в когортных исследованиях и исследованиях «случай-контроль». Рассматривалось наличие карты извещения о развитии нежелательной лекарственной реакции, описание жалоб пациентов, аллергических реакций и геморрагических осложнений в записях медицинских карт, динамика лабораторных показателей на фоне проводимой фармакотерапии и данные аутопсии пациентов с летальным исходом.

13 Федеральный регистр больных COVID-19. - [Электронный ресурс]. - Режим доступа: https://covid.egisz.rosminzdrav.ru/#nr.reg_list

2.2.1. Дизайн исследований «случай-контроль» с использованием метода подбора пар (летальный исход, бактериальная инфекция, нарушение функции печени)

Исследования «случай-контроль» проводились на основе анализа медицинской документации. В качестве случая выступали следующие события:

- летальный исход (основное заболевание - COVID-19),
- развитие клинически-, лабораторно- и патологоанатомически подтверждённых вторичных бактериальных инфекций,
- нарушения функции печени - повышение активности аланиновой трансаминазы (АЛТ).

Исследования «случай-контроль» с использованием метода подбора пар проводилось в 2 этапа. На 1 этапе проводился отбор медицинских карт, соответствующих критериям включения и исключения в группы «случай» и «контроль» с последующим подбором пар 1:1, сопоставимых по полу, возрасту (\pm 2 года) для всех исследований «случай-контроль» и сопоставимых по периоду нахождения на стационарном лечении (2020, 2021 или 2022 гг.) для исследования «случай-контроль» (летальный исход), имеющих одинаковую степень тяжести и исход COVID-19 для исследований «случай-контроль» (бактериальная инфекция, нарушения функции печени). При наличии нескольких медицинских карт групп «случай» и «контроль», совпадающих по всем параметрам, пары подбирались случайным образом.

На 2 этапе в подобранных парах для расчета отношения шансов (ОШ), проводился подсчет

-количества пар, в которых присутствовал фактора риска (назначение отдельного ЛС, группы ЛС и их сочетаний) как у пациента группы «случай», так и у пациента группы «контроль» - «+ +»;

-количества пар в которых фактор риска (назначение отдельного ЛС, группы ЛС и их сочетаний) присутствовал только в группе «случая», но не было в группе «контроля» «+ -»;

-количества пар, у которых фактор риска (назначение отдельного ЛС, группы ЛС и их сочетаний) отсутствовал в группе «случая», но присутствовал в группе «контроля» «- +»;

-количества пар, в которых отсутствовал фактор риска (назначение отдельного ЛС, группы ЛС и их сочетаний) как у пациента группы «случай», так и у пациента группы «контроль» «- -».

Критерии включения медицинских карт пациентов в исследование «случай-контроль» (летальный исход):

- госпитализация в отделения, перепрофилированные для лечения COVID-19 с подтверждённым диагнозом COVID-19 тяжёлого или крайне-тяжёлого течения в сентябре 2020 года, марте, сентябре 2021 года и марте, сентябре и ноябре 2022 г., завершившееся выздоровлением (группа «контроль»);

- госпитализация в отделения, перепрофилированные для лечения COVID-19, в сентябре 2020 года, в марте, сентябре, октябре, ноябре 2021 года и в феврале, марте, сентябре, октябре, ноябре 2022 г., с основным посмертным диагнозом в патологоанатомическом заключении: коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19 (группа «случай»).

Критерия не включения:

- иной окончательный диагноз основного заболевания, помимо «Новая коронавирусная инфекция COVID-19» (U07.1 и U07.2);

- лёгкое и средне-тяжёлое течение COVID-19 (0, 1 и 2 степень поражения лёгких по данным компьютерной томографии (КТ) или рентгенографии (РГ) лёгких (группа «контроль»).

Критерии исключения:

- наличие сопутствующих заболеваний и состояний, оказывающих существенное влияние на исход: бронхиальная астма, ХОБЛ, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, 3 стадия хронической сердечной недостаточности, онкология в активной стадии, цирроз печени, синдром зависимости от алкоголя, рассеянный склероз, спинальная атрофия, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, склеродермия, тиреотоксикоз, несахарный диабет, ВИЧ, туберкулёз, вирусные гепатиты, беременность (рисунок 2.1).

Дизайн исследования

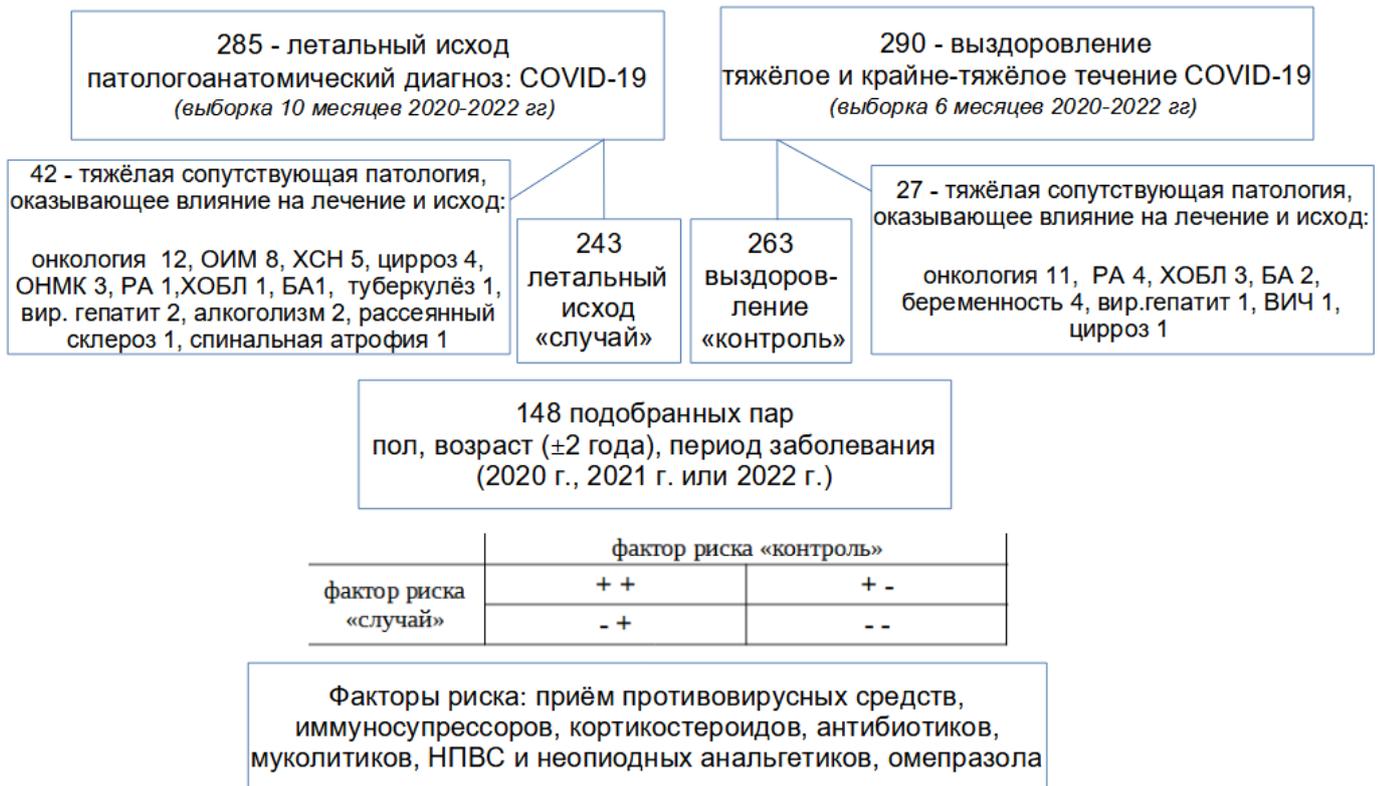


Рисунок 2.1

Дизайн исследования «случай-контроль» с использованием метода подбора пар (летальный исход)

На 1 этапе в исследовании «случай-контроль» (**бактериальная инфекция; нарушения функции печени**) отбирались медицинские карты пациентов, госпитализированных в инфекционный госпиталь Волгоградской области с диагнозом COVID-19 в сентябре 2020 года, марте, сентябре 2021 года и марте, сентябре и ноябре 2022 г., находящиеся на стационарном лечении не менее 5 суток (1296 пациентов).

Критерии включения медицинских карт в исследование «случай-контроль» («бактериальная инфекция», «нарушения функции печени»):

- госпитализация в отделения, перепрофилированные для лечения COVID-19 с подтверждённым или предположительным диагнозом COVID-19 в сентябре 2020 г., марте, сентябре 2021 г. и марте, сентябре и ноябре 2022 г.;

- нахождение на стационарном лечении не менее 5 дней.

Критерии не включения:

- наличие клинических признаков бактериальной инфекции в первые 48 ч нахождения в стационаре (для исследования «бактериальная инфекция»);

- исходная активность АЛТ выше 2 ВГН, исходная активность АСТ выше 2 ВГН, общий билирубин при поступлении выше 1 ВГН и/или диагноз хронического заболевания печени (вирусный гепатит, цирроз, новообразование печени, синдром Жильбера) по данным медицинских карт (для исследования «нарушения функции печени»).

Критерии исключения:

- отсутствие данных общего анализа крови или прокальцитонина в динамике (на 5-е и последующие сутки после назначенной фармакотерапии; лейкоцитоз $11-12 \times 10^9/\text{л}$ в динамике на 5-е и последующие сутки после назначенной фармакотерапии («бактериальная инфекция»);

- отсутствие данных об активности АЛТ на 5 и/или последующие сутки пребывания пациента в стационаре; активность АЛТ в динамике 2-3 ВГН на 5-е и

последующие сутки после назначенной фармакотерапии («нарушения функции печени»).

В исследовании «случай-контроль» (бактериальная инфекция) пациентов, имеющих признаки бактериальной инфекции в первые 2 суток после поступления в стационар, исключали из исследования на первом этапе (5,9%, 77/1296). Ещё 5,6% пациентов (73/1296) были исключены из исследования в виду трудностей трактовки клинических данных. Среди оставшихся 1146 пациентов у 512 были признаки вторичной бактериальной инфекции (более 2 суток с момента поступления в стационар): лейкоцитоз $\geq 12 \cdot 10^9/\text{л}$, прокальцитонин $\geq 0,5$ нг/мл и/или данные аутопсии (вирусно-бактериальная пневмония). У 389 пациентов на протяжении всей госпитализации уровень лейкоцитов составлял $< 11 \cdot 10^9/\text{л}$, прокальцитонин $< 0,5$ нг/мл и в медицинской карте отсутствовало описание клинических признаков бактериальной инфекции.

Для каждого пациента с признаками вторичной бактериальной инфекции («случай») подбирали пару среди пациентов без признаков бактериальной инфекции («контроль»), совпадающую со случаем по полу, возрасту (± 2 года), степени поражения лёгких (нет/0-1/3-4 степени по данным компьютерной томографии КТ или рентгенографии РГ лёгких), исходу (выздоровел/умер) и наличию/отсутствию нарушений углеводного обмена. На 2 этапе в подобранных парах проводился расчёт ОШ и 95ДИ приёма противовоспалительных ГИБП и развития вторичной бактериальной инфекции у пациентов, госпитализированных в изучаемые отделения, перепрофилированные для лечения COVID-19 (рисунок 2.2).

Дизайн исследования

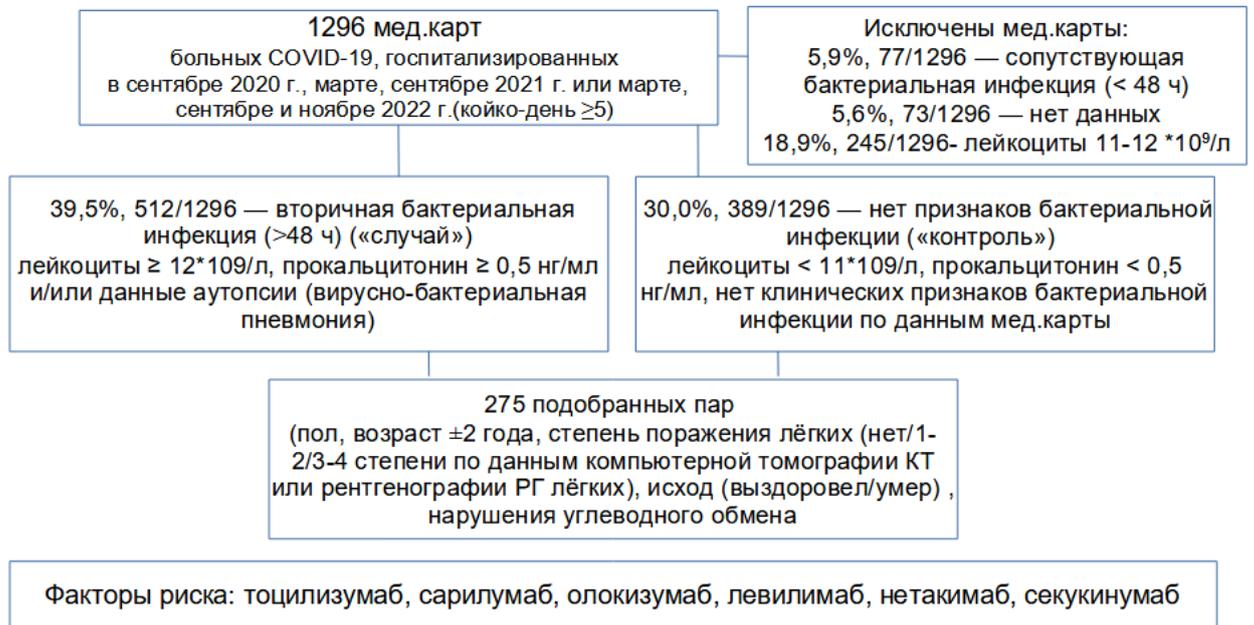


Рисунок 2.2

Дизайн исследования «случай-контроль» с использованием метода подбора пар (бактериальная инфекция)

В исследовании «случай-контроль» (нарушения функции печени) повышение активности АЛТ > 1 ВГН (42 Ед/л для мужчин, 30 Ед/л для женщин) при поступлении в стационар наблюдалось у 670/1296 (51,7%) больных COVID-19, ≥ 2 ВГН — у 145/1296 (11,2%). Среди пациентов с исходной активностью АЛТ < 1 ВГН проводили поиск пациентов с повышением активности АЛТ ≥ 3 ВГН на 5-е или последующие сутки от начала фармакотерапии (группа «1 случай») и пациентов, у которых активность АЛТ не превышала 2 ВГН на протяжении всей госпитализации (группа «1 контроль»). Среди пациентов с исходной активностью АЛТ < 2 ВГН проводили поиск пациентов с повышением активности АЛТ ≥ 5 ВГН на 5-е или последующие сутки от начала фармакотерапии (группа «2 случай») и пациентов, у которых активность АЛТ не превышала 2 ВГН (группа «2 контроль»).

Для каждого пациента с повышением активности АЛТ («случай») подбирали пару среди пациентов, у которых активность АЛТ не превышала 2 ВГН

на протяжении всей госпитализации («контроль»), совпадающую со случаем по полу, возрасту (± 2 года), степени поражения лёгких (нет/0-1/3-4 степени по данным компьютерной томографии КТ или рентгенографии РГ лёгких) и исходу (выздоровел/умер). На 2 этапе в подобранных парах проводился расчёт ОШ приёма гепатотоксических ЛС и повышения активности АЛТ у пациентов, госпитализированных в изучаемые отделения, перепрофилированные для лечения COVID-19 (рисунок 2.3.).



Рисунок 2.3

Дизайн исследования «случай-контроль» с использованием метода подбора пар (нарушения функции печени)

Поиск информации о гепатотоксичности лекарственных препаратов для всех ЛС, применяемых в стационаре как для терапии COVID-19, так и для лечения осложнений и сопутствующих заболеваний, проводился в государственном реестре ЛС Министерства здравоохранения России¹⁴, базе данных США по изучению лекарственно-индуцированных поражений печени LiverTox¹⁵, глобальной базе данных ВОЗ о нежелательных реакциях на лекарственные средства и вакцины VigiBase¹⁶.

Среди всех потенциально гепатотоксичных препаратов выделяли ЛС с высоким риском развития ЛПП (ЛС ВР ЛПП) и лекарственные средства возможного риска ЛПП.

Критериями включения лекарственного препарата в группу высокого риска ЛПП послужили наличие клинически выраженного поражения печени по данным базы LiverTox и/или повышение активности печеночных ферментов у $\geq 0,1\%$ пациентов по данным отчетов о безопасности лекарственных средств и инструкций по медицинскому применению ЛП.

Критериями включения лекарственного препарата в группу возможного риска ЛПП: наличие поражение печени по данным базы LiverTox и повышение активности печеночных ферментов у 0,01-0,1% пациентов по данным отчетов о безопасности лекарственных средств и инструкций по медицинскому применению ЛС.

14 Государственный реестр лекарственных средств. - [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://grls.minzdrav.gov.ru/default.aspx>

15 База данных США по изучению лекарственно-индуцированных поражений печени LiverTox . - [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>

16 База данных ВОЗ о нежелательных реакциях на лекарственные средства и вакцины - [Электронный ресурс]. - Режим доступа: VigiBase <https://vigiaccess.org/>

2.2.2. Дизайн исследования влияния проводимой фармакотерапии на исход COVID-19 в когорте пациентов старших возрастных групп и сравнительных когортных исследований эффективности и безопасности противовирусных и противовоспалительных генно-инженерных биологических препаратов у больных COVID-19

Когортные исследования проводились на основе анализа медицинских карт. Выделялись когорты пациентов, получающие фавипиравир, ремдесивир, генно-инженерные биологические препараты с оценкой эффективности и безопасности терапии на основании в том числе оценки относительного риска выздоровления/неблагоприятного исхода и развития нежелательных реакций, а так же выделяли группы пациентов до 45 лет (молодые), 46-59 лет (средний возраст), и пациенты старших возрастных групп - 60-74 года (пожилые), 75-89 лет (старческий возраст) и 90 лет и старше (долгожители).

Критерии включения медицинских карт для когортного исследования:

- госпитализация в отделения, перепрофилированные для лечения COVID-19 с подтверждённым и не подтвержденным диагнозом COVID-19 в сентябре 2020 г., марте, сентябре 2021 г. и марте, сентябре и ноябре 2022 г. (возрастные группы);

- госпитализация в отделения, перепрофилированные для лечения COVID-19 в 2022 г. с подтверждённым и не подтвержденным диагнозом COVID-19 и назначением в стационаре фавипиравира, ремдесивира, олокизумаба и/или левилимаба (сравнительные когортные исследования);

- госпитализация в отделения, перепрофилированные для лечения COVID-19, в марте, августе-ноябре 2021 г., сентябре 2020 г. с подтверждённым и не подтвержденным диагнозом COVID-19 с назначением в стационаре тоцилизумаба или олокизумаба (сравнительные когортные исследования);

Критерия не включения:

- иной окончательный диагноз основного заболевания, помимо «Новая коронавирусная инфекция COVID-19» (U07.1 и U07.2)

Критерии исключения:

- госпитализация в другие отделения стационара, не перепрофилированные для лечения COVID-19 (таблица 2.1).

Таблица 2.1

Дизайн когортных исследований эффективности и безопасности фармакотерапии

<p>Когорта пациентов старших возрастных групп 1073 мед.карты (сентябрь 2020 г., март и сентябрь 2021 г. март, сентябрь и ноябрь 2022 г.) пациенты 60 лет и старше</p>	
<p>Когорта пациентов, получающих противовирусные препараты в 2022 г. (проспективное) Фавипиравир — 277 пациентов Ремдесивир — 282 пациентов</p>	
<p>Когорта пациентов, получающих противовоспалительные генно-инженерные биологические препараты</p>	
<p>2022 г. (проспективное)</p> <p>Левелимаб — 63 мед.карты Олокизумаб — 119 мед.карты</p>	<p>сентябрь 2020 г. март, август-ноябрь 2021 г. Тоцилизумаб — 87 мед.карт Олокизумаб — 142 мед.карты</p>
<p>Показатели летальности и улучшения в зависимости от проводимой фармакотерапии Оценка шанса развития нежелательных реакций на фоне назначенной фармакотерапии (Отношение шансов, 95% доверительный интервал)</p>	

Эффективность фармакотерапии COVID-19 в когортных исследованиях оценивали по показателям летальности и улучшения. Отдаленные результаты терапии и исходы заболевания пациентов после выписки или перевода в другое лечебное учреждение оценивались с помощью федерального регистра лиц, больных COVID-19¹⁷. Безопасность фармакотерапии COVID-19 в когортных исследованиях оценивалась на основании анализа медицинских карт пациентов, наличия данных о нежелательных реакциях в медицинской документации и на основании анализа динамики лабораторных показателей. Оценка и классификация причинно-следственной связи между повышением активности АЛТ \geq 5ВГН и

17 Федеральный регистр больных COVID-19. - [Электронный ресурс]. - Режим доступа: https://covid.egisz.rosminzdrav.ru/#nr.reg_list

приёмом гепатотоксичных препаратов проводилась по шкале RUCAM (Danan G. et al., 2015) (таблица 2.2).

Таблица 2.2

Суммарная оценка и классификация причинно-следственной связи повышения активности АЛТ \geq 5ВГН и приёма гепатотоксичных препаратов по шкале RUCAM.

Параметры для гепатоцеллюлярного повреждения	Баллы
1. Временной интервал между началом приема ЛС и началом реакции 5-90 дней	+2
2. Изменение уровня АЛТ после прекращения приема ЛС снижение \geq 50 % за 8 дней \geq 50 % за 30 дней	+3
	+2
3. Факторы риска: возраст \geq 55 лет	+1
4. Сопутствующий прием гепатотоксического ЛС, совпадающий или близкий по времени к началу ЛПП	-2
5. Альтернативная причина высоко вероятна (<i>COVID-19</i>)	-3
6. Предшествующая гепатотоксичность ЛС: реакция маркирована в инструкции к продукту	+2
7. Реакция на непреднамеренное повторное воздействие: другие ситуации	0
Суммарный балл по шкале RUCAM: 3–5 баллов — возможно, 1–2 балла — маловероятно, \leq 0 баллов — исключено	

2.3. Статистическая обработка результатов исследования

Обработка результатов исследования проводилась методами параметрической и непараметрической статистики. Для количественных признаков, если распределение признака принималось приближенно нормальным, результаты представлялись в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее, σ – среднее квадратическое отклонение, для анализа использовался параметрический критерий (t – критерий Стьюдента).

Для качественных признаков анализ проводился с помощью методов непараметрической статистики. Для проверки статистической значимости между исследуемыми группами для качественных переменных использовали критерий χ^2 Пирсона.

В исследованиях «случай-контроль» с применением метода подбора пар в использовали критерий Мак-Немара при наличии 20 и более дискордантных пар и точный критерий Фишера при наличии менее 20 дискордантных пар.

Для оценки связи между приёмом ЛС и развитием «случая» в исследованиях «случай-контроль» и в когортных исследованиях рассчитывали Отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программ Excel 2019 и Epi Info TM1¹⁸.

18 Статистическое программное обеспечение для эпидемиологии, разработанное Центрами по контролю и профилактике заболеваний США. - [Электронный ресурс]. - Режим доступа: [_ https://www.cdc.gov/epiinfo/index.html](https://www.cdc.gov/epiinfo/index.html)

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО И КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ПОТРЕБЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ БОЛЬНЫМИ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 В ИНФЕКЦИОННЫХ ОТДЕЛЕНИЯХ ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

3.1. PDD-анализ потребления лекарственных средств больными с COVID-19 в инфекционных отделениях Волгоградской области

Для лечения 9896 больных, госпитализированных в отделения Волгоградской области, перепрофилированные для лечения больных COVID-19 в 2020-2022 гг., закупалось и выдавалось в отделения 154 ЛС согласно международно-непатентованным названиям (МНН), из них для 102 МНН на сайте ВОЗ были указаны средне-суточные определённые дозы DDD (defined-daily dose)¹⁹.

При анализе медицинских карт были выявлены расхождения между средними дозами в листах назначений и рекомендованными для определения объёма потребления DDD для 36/102 (35,3%) МНН ЛС:

- препараты этиотропной терапии: гидроксихлорохин, рибавирин (DDD рассчитаны для лечения малярии и гепатита С);

- глюкокортикостероиды: дексаметазон, метилпреднизолон, преднизолон (применяемые средние дозы для лечения COVID-19 в 10-30 раз превышали DDD), будесонид ингаляционно;

- ингибиторы янус-киназ и ГИБП: барицитиниб, тоцилизумаб, сарилумаб, секукинумаб (DDD рассчитаны для ревматоидного артрита);

19 Сайт межлекарственной статистики ВОЗ. - [Электронный ресурс]. - Режим доступа: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/

- антикоагулянты: нефракционированный гепарин (НФГ), эноксапарин, надропарин (применяемые средние дозы в 2-4 раза превышали DDD);

- антибиотики: азитромицин перорально (закупались таблетки 250 и 500 мг, назначался по 500 мг внутрь при DDD 0,3 г внутрь), левофлоксацин (назначался большинству пациентов по 500 мг 2 раза в день при DDD 0,5 г внутрь и парентерально), цефепим, цефотаксим, цефоперазон/сульбактам, ципрофлоксацин (применяемые дозы в 2 раза ниже DDD);

- ацетилцистеин: назначался внутривенно, ингаляционно и внутрь по 300-600 мг 1-2 раза в сутки при DDD 0,5 г внутрь, 1,6 г ингаляционно. DDD для парентерального введения отсутствовало;

- омепразол: назначался большинству пациентов по 20 мг 2 раза в день внутрь или 40-80 мг/сут парентерально при DDD 20 мг внутрь и парентерально;

- препараты других групп: аминокaproновая кислота, витамин К, фолиевая кислота, пиридоксин, аминофиллин, амиодарон (назначался парентерально в нагрузочной дозе при DDD, соответствующей поддерживающей дозе), дигоксин, морфин, трамадол, индапамид (закупался и назначался в таблетках по 1,5 мг при DDD 2,5 мг), метопролол парентерально, дифенгидрамин, дидрогестерон, флуконазол внутрь (таблица 3.1) .

Среди 52 МНН ЛС, не имеющих DDD, невозможно было рассчитать средне-суточные определённые дозы в связи с особенностями дозирования и пути введения ЛС для 30 МНН ЛС, их потребление оценивалось только при проведении ABC-анализа:

- средства для анестезиологического пособия — азаметония бромид, кетамин, лидокаин, пипекурония бромид, прокаин, пропофол, рокурония бромид, ропивакаин, суksamетонния хлорид, фентанил;

- растворы для внутривенного введения и средства для парентерального питания — альбумин, аминокислоты для парентерального питания, глюкоза, желатин, калия хлорид, кальция глюконат, магния сульфат, меглюмина натрия

сукцинат, натрия гидрокарбонат, натрия хлорид, натрия хлорида раствор сложный, реополиглюкин;

- препараты для местного применения — бриллиантовый зелёный, губка гемостатическая, йод, кислота борная, левомецетин, аммиак, перекись водорода, хлоргексидин.

Для 22 МНН ЛС, не имеющих DDD, были рассчитаны средне-суточные назначаемые дозы PDD на основании анализа медицинских карт пациентов и инструкций к медицинскому применению ЛС (таблица 3.1).

Таблица 3.1

Сравнение средне-суточных определённых доз DDD (defined daily dose) и средне-суточных назначаемых доз PDD (prescribed daily dose) у пациентов, госпитализированных в отделения Волгоградской области, перепрофилированные для лечения COVID-19 в 2020-2022 гг.

МНН, путь введения	DDD ¹	Рекомендуемая схема введения ²	PDD
Препараты этиотропной терапии			
гидроксихлорохин, внутрь	0,516 г	400 мг 2 р/1 день, 200 мг 2 р/день 6 дней	0,457 г*
интерферон альфа 2б, интраназально	-	По 3000 МЕ 5 раз/день 5 дней	15000 МЕ
интерферон бета-1b, подкожно	4 млн МЕ	По 8 млн МЕ через день 14 дней	<i>4 млн МЕ</i>
лопинавир/ритонавир, внутрь	-	По 400+100 мг (2 таб) 2 р/д	4 таб. (200+100)
рибавирин, внутрь	1 г	2000 мг, затем по 1200 мг 3 р/д 4 дня, затем 600 мг 3 р/день 4-6 дней	2,7 г
ремдесивир, внутривенно	0,12 г	1-й день 200 мг, со 2го 100 мг	<i>0,12 г*</i>
фавипиравир, внутрь	1,6 г	<75 кг: 1600 мг 2 р/1 день, 600 мг 2 р/сут; ≥ 75 кг: 1800 мг 2 р/1 день, 800 мг 2 р/сут всего 10 дней	<i>1,6 г*</i>
умифеновир, внутрь	0,8 г	200 мг 4 р/сут	<i>0,8 г</i>
имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты, внутрь	-	180 мг 1 р/день первые 3 дня, затем 1 р/день 4 дня	128 мг*
мегломина акридонатацетат, внутрь	-	4 таб. на 1, 2, 4, 6 и 8-е сутки	2,5 таб*
Иммуносупрессоры			
дексаметазон, внутривенно	1,5 мг	6-20 мг/сутки 3-4 дня, затем доза снижается на 20-25% каждые 1-2 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток	16 мг*
преднизолон, внутривенно	10 мг	До 1200 мг в сутки	300 мг*

Продолжение таблицы 3.1

МНН, путь введения	DDD ¹	Рекомендуемая схема введения ²	PDD
метилпреднизолон, внутривенно, внутрь	20мг 7,5 мг	125 мг в/в каждые 6-8-12 ч или 250 мг в/в 1 р/д 6-12 мг внутрь	250мг* в/в 16мг* внутрь
будесонид, ингаляционно	Суспензия 1,5 мг, порошок аэрозоль 0,8 мг	по 800 мкг 2 раза в сутки	1,6 мг (суспензия)
олокизумаб, подкожно	-	64 -128 мг однократно	5,6 мг
левилимаб, подкожно	-	324 мг однократно	28,2 мг
тоцилизумаб, внутривенно	20 мг	4-8 мг/кг, но не более 800 мг однократно	27,8 мг
сарилумаб, подкожно	14,3 мг	200 или 400 мг однократно	17,4 мг
секукинумаб,	10 мг	150-300 мг однократно	26,1 мг
барицитиниб, внутрь	3 мг	4 мг/сут	4 мг
циклофосфамид, внутривенно	-	< 60 кг 200 мг 1 день, затем 100 мг/сут, ≥ 60 кг 400 мг 1 день, затем 200 мг/сут	180 мг*
Антикоагулянты			
НФГ, парентерально	10 ТЕ	Профилактические, промежуточные и терапевтические дозы - (таблица 1.6 обзора литературы)	22,5 ТЕ
эноксапарин, парентерально	2 ТЕ		8 ТЕ (80 мг)
надропарин, парентерально	2,85 ТЕ		11,4 ТЕ
фондапаринукс, парентерально	2,5 мг		2,5 мг
ривароксабан, внутрь	20 мг		20 мг
Антибиотики			
азитромицин, внутрь	0,3 г	500 мг 1 р/день внутрь	0,5 г
левофлоксацин, внутрь и внутривенно	0,5 г	500 мг 1 р/день, при тяжёлой пневмонии 1-2 р/день	1,0 г
ципрофлоксацин, внутривенно	0,8 г	Инфекции дыхательных путей 400 мг 2-3 р/сут, мочевые инфекции 200-400 мг 2 р/сут	0,4 г
цефотаксим, парентерально	4 г	Инф.средней тяж. 1,0-2,0 каждые 8 ч	2 г
цефепим, парентерально	4 г	Инф. лёгкой/средней тяжести 1 г каждые 12 ч	2 г
цефоперазон сульбактам, парентерально	4 г	по 1,0-2,0 г по цефоперазону каждые 12 ч	2 г
ко-тримоксазол, внутрь	-	Таб. 400+80 мг по 2 таб. 2 раза в день	1920 мг

Продолжение таблицы 3.1

МНН, путь введения	DDD ¹	Рекомендуемая схема введения ²	PDD
Антибиотики, у которых DDD и PDD совпали:			
ципрофлоксацин внутрь 1 г, азитромицин внутривенно 0,5 г, амикацин 1 г, амоксициллин/клавуланат 3 г по амоксициллину, ванкомицин 2 г, линезолид 1,2 г, меропенем 3 г, метронидазол 1,5 г, цефтриаксон 2 г, тигециклин 0,1 г, эртапенем 1 г			
НПВС и нестероидные анальгетики, муколитики			
аспирин внутри 500 мг как НПВС, 50 мг как антиагрегант	3 г 1 таб.	500 мг -1000 мг однократно (не более 3,0 г в сутки) 75-100 мг 1 р/день	1 таб
кетопрофен, парентерально	0,15 г	100 мг 1-2 р/день	0,15 г
кеторолак, парентерально	30 мг	30 мг-60 (90) мг/сут	30 мг
метамизол натрия, парентерально	3 г	по 0,5-1 г до 2 г	1 г
парацетамол, в/в, внутри	3 г	Не более 4 г/сут при мт>50 кг	3 г
амброксол, внутри	0,12 г	По 30 мг 3 р/день	0,12 г
ацетилцистеин в/в, ингаляционно, внутри	1,6 г 0,5 г	300 мг 1-2 р/сут инг., 600 мг 1 р/день внутри	0,6 г
Препараты других групп			
омепразол, внутри и в/в	20 мг	20 мг 1-2 р/день, в/в до 80-120 мг/сут	40 мг
флуконазол, внутри	0,2г	150 мг 1 р/день	0,15 г
адеметионин, парентерально	-	400 мг 1 раз в день	400 мг
Глицирризиновая кислота + фосфолипиды, парентерально	-	По 2,5 г 2 р/день	5 г
инозин+меглюмин+метионин+н икотинамид+янтарная кислота, в/в	-	400 мл 1 р/день	400 мл
мельдоний, парентерально	-	0,5 — 1 г 1 р/день	0,5г (5 мл)
холина альфосцерат, парентерально	-	1000 мг/сут	1000 мг
этилметилгидроксипиридина сукцинат, парентерально	-	100-1200 мг/сут	225 мг
пиридоксин, парентерально	0,16 г	50-100 мг 1-2 р/сут	0,05 г
фолиевая к-та, внутри	0,4 мг	таб. 1 мг - 1 мг/сут	1 мг
аминофиллин, парентерально	0,6 г	0,12-0,24 мг до 3 р/сут	0,24 г
фенотерол/ипратропия бромид, небулайзер	-	0,25 мг+ 0,5 мг/мл, по 2 мл 4 р/день	8 мл

Продолжение таблицы 3.1

МНН, путь введения	DDD ¹	Рекомендуемая схема введения ²	PDD
сурфактант, эндотрахеально	-	12 мг/кг	840 мг
платифиллин, парентерально	-	По 2-4 мг 2-3 р/сут	4 мг
адреналин, парентерально	0,5 мг	1 мг каждые 3-5 мин	3 мг
аминокапроновая к-та, в/в	16 г	5-30 г/сут	1,5 г
витамин К, парентерально	2 мг	По 10-15 мг до 60 мг/сут	20 мг
пууролаза, в/в	-	6 млн ЕД по схеме	6 млн МЕ
амиодарон, внутривенно	0,2 г	5-20 мг/кг, до 1200 мг/сут	0,6 г
аллапинин, внутрь	-	По 25 мг 3 р/день	37,5 мг
дигоксин, внутрь	0,25 мг	0,125-0,375 мг/сут	0,125 мг
индапамид, внутрь	1,5 мг	1 таб. (1,5/2,5 мг) 1 р/день	2,5 мг
метопролол, в/в	0,15 г	5 мг каждые 5 мин до 15 мг	0,015 г
нитроглицерин, в/в	-	0,5-10 мг/ч	10 мг
дифенгидрамин, парентерально	0,2 г	10-50 мг 1-3 р/сут	0,01 г
бромдигидрохлорфенилбензо- дiazепин	-	0,5-1 мг, до 10 мг/сут	1 мг
морфин, парентерально	30 мг	0,05-0,1 мг/кг, 10-30 мг/сут	10 мг
промедол, парентерально	-	По 10-40 мг, до 160 мг/сут	20 мг
трамадол, парентерально	0,3 г	50-100 мг, до 400 мг/сут	0,1 г
дидрогестерон, внутрь	10 мг	По 10 мг 2-3 р/день	20 мг
ЛС, у которых DDD и PDD совпали:			
амиодарон внутрь 0,2 г, флуконазол внутривенно 0,2 г, альтеплаза 0,1 г, апротинин 500 ТЕ, аскорбиновая кислота 0,2 г, аторвасататин 20 мг, атропин 1,5 мг, бетагистин 24 мг, бисопролол 10 мг, диазепам 10 мг, допамин 0,5 г, дроперидол 2,5 мг, дротаверин 0,1 г, железо парентерально 0,1 г, инсулин растворимый 40 ЕД, инсулин НПХ 40 ЕД, ипратропия бромид аэрозоль 0,12 мг, клопидогрел 75 мг, лизиноприл 10 мг, лозартан 50 мг, лоперамид 10 мг, метоклопрамид 30 мг, мизопростол 0,2 мг, мифепристон 0,2 г, моксонидин 0,3 мг, неостигмин 2 мг, нифедипин 30 мг, норадреналин 6 мг, октреотид 0,7 мг, пентоксифиллин 0,3 г, периндоприл 4 мг, спиронолактон 37,5 мг, тиамин хлорид 50 мг, тикагрелол 0,18 г, торасемид 15 мг, транексамовая кислота 2 г, фенилэфрин 4 мг, фуросемид 40 мг, хлоропирамин 10 мг, хлорпромазин 0,1 г, эналаприл 10 мг			

¹ рекомендуемые средне-суточные дозы https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/

² рекомендуемая Минздравом РФ для лечения COVID-19 и/или инструкцией к медицинскому применению

* - соответствует рекомендуемой схеме применения, рассчитана средне-арифметическая на одного пациента с учётом схемы введения

В 2020 г. сегмент DU-90 был представлен 25 МНН ЛС, только 5 из которых (лопинавир/ритонавир, азитромицин как препарат этиотропной терапии с предположительной противовирусной активностью, НФГ, эноксапарин и дексаметазон) являлись основными препаратами этиотропной и патогенетической терапии COVID-19 согласно действующим на 2020 г. рекомендациям Минздрава РФ (**21,6% NPDD сегмента DU-90**). Из 16 применяемых в 2020 г. антибактериальных препаратов, помимо азитромицина, в сегмент DU-90 вошли 3 цефалоспорины 3-го поколения, левофлоксацин и меропенем (20,4% NPDD сегмента DU-90). Лидером сегмента DU-90 в 2020 г. был омепразол (18,9% NPDD сегмента DU-90), на третьем месте по частоте потребления после цефтриаксона оказался амброксол (10,2% NPDD сегмента DU-90). Три из 4-х применяемых в 2020 г. НПВС, включая аспирин в высоких дозах (таблетки по 500 мг) и неопиодных анальгетиков так же оказались в сегменте DU-90 вместе с антиагрегантами, препаратами инсулина и 5-ю гипотензивными ЛС. На средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, включая аспирин в низких дозах (таблетки по 50 и 75 мг) было израсходовано 10,1% NPDD сегмента DU-90. Применяемые в 2020 г. три ГИБП (тоцилизумаб, олокизумаб, левилимаб) и два ГКС (метилпреднизолон, преднизолон) не вошли в сегмент DU-90 (таблица 3.2).

В 2021 г. лидером сегмента DU-90 был дексаметазон, вместе с тремя антикоагулянтами, ещё двумя ГКС и олокизумабом указанные препараты патогенетической терапии составили **37,3% NPDD сегмента DU-90**. Противовирусные препараты в 2021 г. не вошли в сегмент DU-90, однако в сегменте DU-10 их количество увеличилось за счёт присоединения фавипиравира и ремдесивира к интерферону-альфа и умифеновиру. Так же с невысокой частотой (<0,3 PDD/100 койко-дней) применялись гидроксихлорохин, входивший в рекомендации в начале 2021 г., интерферон бета-1b, исключенный из рекомендаций в июне 2020 г., и два индуктора интерферона (мегломина акридонацетат и имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты), не рекомендованные

для лечения COVID-19, но разрешенных для применения при острых респираторных вирусных инфекциях.

На долю антибактериальных препаратов (цефтриаксон, цефоперазон/сульбактам, азитромицин, левофлоксацин) в 2021 г. пришлось 14,2% NPDD сегмента DU-90. В 2021 г. увеличивается общее количество МНН ЛС в сегменте DU-90 и доля препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (23,2% NPDD сегмента DU-90). Как и в 2020 и 2022 гг., небольшую долю сегмента DU-90 (2,4%) в 2021 г. занимают препараты инсулина. В сегменте DU-90 появляется фолиевая кислота, закупаемая только в 2021 г., антигистаминный препарат хлоропирамин и препарат метаболической терапии этилметилгидроксипиридина сукцинат, присутствующие так же в сегменте DU-90 в 2022 г. (таблица 3.2).

В 2022 г. омепразол, второй по частоте потребления в 2021 г, вновь оказывался на первом месте. Препараты этиотропной (ремдесевир, фавипиравир и умифеновир) и патогенетической терапии COVID-19 (антикоагулянты, кортикостероиды, ГИБП) составляют **34,3% NPDD сегмента DU-90**. В 2022 г. продолжает снижаться абсолютное количество и доля антибактериальных препаратов в сегменте DU-90 (6,8 % - цефтриаксон, левофлоксацин и азитромицин), уменьшается доля и количество НПВС и неопиодных анальгетиков в сегменте DU-90, парацетамол переходит в сегмент DU-10, как и в 2021 г., а доля препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается до 34,8% сегмента DU-90, что находит своё отражение и в суммарном показателе PDD/100 койко-дней, рассчитанным для всех препаратов сегмента DU-90 и DU-10.

Таблица 3.2

Анализ потребления лекарственных средств DU-90 у пациентов, госпитализированных в отделения Волгоградской области, перепрофилированные для лечения COVID-19 в 2020-2022 гг.

2020 г.			2021 г.			2022 г.		
МНН 93 ЛС	% в сегменте	PDD/1 00	МНН 104 ЛС	% в сегменте	PDD/ 100	МНН 80 ЛС	% в сегменте	PDD/ 100
Сегмент DU-90								
омепразол	18,9	77,3	дексаметазон	14,8	78,3	омепразол	11,2	71,0
цефтриаксон	12,2	49,7	омепразол	13,0	69,2	гепарин	8,3	53,0
амброксол	10,2	41,6	гепарин	11,3	60,0	дексаметазон	7,9	50,3
дексаметазон	10,0	40,7	эноксапарин	6,2	33,0	аторвастатин	7,3	46,2
<i>азитромицин</i>	5,0	20,6	левофлоксацин	5,5	29,3	надропарин	6,6	42,1
гепарин	5,0	20,3	аторвастатин	5,3	27,9	аспирин	6,0	38,5
аспирин	4,2	17,0	цефтриаксон	5,1	26,9	амлодипин	5,5	34,9
клопидогрел	3,8	15,7	эналаприл	3,7	19,6	амброксол	4,8	30,3
эналаприл	3,3	13,5	бисопролол	3,3	17,7	спиронолактон	4,4	27,7
инсулин Р	3,0	12,4	спиронолактон	3,3	17,6	цефтриаксон	3,2	20,5
цефопер.сульб.	3,0	12,3	азитромицин	2,7	14,3	<i>фавипиравир</i>	2,7	17,3
метамизол	2,9	11,9	амброксол	2,7	14,1	бисопролол	2,7	17,1
левофлоксацин	2,6	10,7	инсулин Р	2,4	12,6	ОЛОКИЗУМАБ	2,4	15,6
бисопролол	2,4	9,9	фолиевая к-та	1,7	9,2	моксонидин	2,4	15,2
кеторолак	2,1	8,5	клопидогрел	1,7	8,9	ЛЕВИЛИМАБ	2,1	13,5
индапамид	1,9	7,9	аспирин	1,7	8,8	левофлоксацин	2,1	13,2
эноксапарин	1,6	6,5	этилметилВ6	1,7	8,8	метилпредниз.н	1,9	11,8
цефотаксим	1,3	5,5	надропарин	1,6	8,7	фуросемид	1,7	10,9
инсулин НПХ	1,2	5,0	моксонидин	1,6	8,2	дифенгидрамин	1,6	9,9
меропенем	1,2	4,8	ОЛОКИЗУМАБ	1,5	8,1	инсулин р	1,5	9,6
периндоприл	1,0	4,0	метамизол	1,4	7,6	лизиноприл	1,5	9,4
торасемид	0,9	3,8	индапамид	1,4	7,2	азитромицин	1,5	9,3
<i>лопинавир/рито навир</i>	0,8	3,1	лозартан	1,2	6,2	лозартан	1,4	8,7
парацетамол	0,7	3,0	преднизолон	1,0	5,3	индапамид	1,3	8,4
моксонидин	0,7	2,9	торасемид	0,9	4,7	<i>ремдесивир</i>	1,3	8,2
			цефопер.сульб.	0,9	4,6	метамизол натрия	1,3	8,0
			метилпредниз.	0,9	4,6	кеторолак	1,2	7,6
			кеторолак	0,9	4,6	хлоропирамин	1,1	7,3
			хлоропирамин	0,8	4,3	эналаприл	1,1	7,3
						этилметилВ6	1,1	6,8
						<i>умифеновир</i>	1,0	6,5

Продолжение таблицы 3.2

2020 г.			2021 г.			2022 г.		
МНН 93 ЛС	% в сегменте	PDD/1 00	МНН 104 ЛС	% в сегменте	PDD/ 100	МНН 80 ЛС	% в сегменте	PDD/ 100
Сегмент DU-10 (противовирусные, иммуносупрессоры и антикоагулянты)								
метилпредниз.	2,8	6,4	ЛЕВИЛИМАБ	6,7	3,9	ривароксабан	8,7	5,9
преднизолон	2,6	5,8	<i>умифеновир</i>	5,3	3,1	интерферон альфа 2б !	5,4	3,7
ТОЦИЛИЗУМАБ	2,0	4,6	ривароксабан	4,7	2,7	циклофосфамид!	4,9	3,4
ОЛОКИЗУМАБ	1,9	4,4	циклофосфамид!	2,7	1,5	<i>имидазолилэтан амид пентан- диовой кислоты</i>	1,2	0,8
имидазолилэтан амид пентан- диовой к-ты!	1,6	3,6	<i>фавипиравир</i>	2,5	1,4	преднизолон	1,0	0,7
<i>умифеновир</i>	1,5	3,5	САРИЛУМАБ	2,4	1,4	барицитиниб	0,9	0,6
<i>интерферон альфа 2б</i>	1,4	3,1	барицитиниб	1,9	1,1	Гидроксихлорох ин !	0,4	0,3
<i>интерферон бета-1b</i>	1,4	3,1	ТОЦИЛИЗУМАБ	0,8	0,4	будесонид	0,3	0,2
<i>фавипиравир</i>	0,6	1,5	интерферон бета-1b !	0,4	0,3			
ЛЕВИЛИМАБ	0,3	0,6	<i>гидроксихлорох.</i>	0,3	0,2			
надропарин	0,2	0,5	<i>ремдесивир</i>	0,2	0,1			
барицитиниб	0,2	0,4	будесонид	0,2	0,1			
меглюмина акридоацетат!	0,1	0,2	фондапаринукс	0,2	0,1			
<i>рибавирин</i>	0,07	0,03	секукинумаб!	0,2	0,1			
			меглюмина акридоацетат !	0,1	0,1			
			<i>интерферон альфа 2б</i>	0,1	0,1			
			имидазолилэтана мид пентан- диовой к-ты!	0,04	0,02			

Примечание: препараты этиотропной терапии, входящие в действующие на период применения рекомендации Минздрава РФ выделены *курсивом*, препараты патогенетической терапии, входящие в действующие на период применения рекомендации Минздрава РФ (антикоагулянты, кортикостероиды) выделены **жирным** шрифтом, ГИБП — Заглавные Буквы, восклицательным знаком выделены противовирусные препараты и иммуносупрессанты, не вошедшие или исключенные из рекомендаций в действующие на период применения рекомендации Минздрава РФ по ведению пациентов COVID-19. ЭтилметилВ6-этилметилгидроксипиридина сукцинат

Суммарный показатель PDD/100 койко-дней позволил судить об общих тенденциях и подходах к терапии пациентов в изучаемых отделениях, перепрофилированных для лечения больных с COVID-19 в Волгоградской области за 3 года пандемии. Выявлен рост потребления препаратов этиотропной и патогенетической терапии и сокращение потребления антибактериальных препаратов (рисунок 3.1).

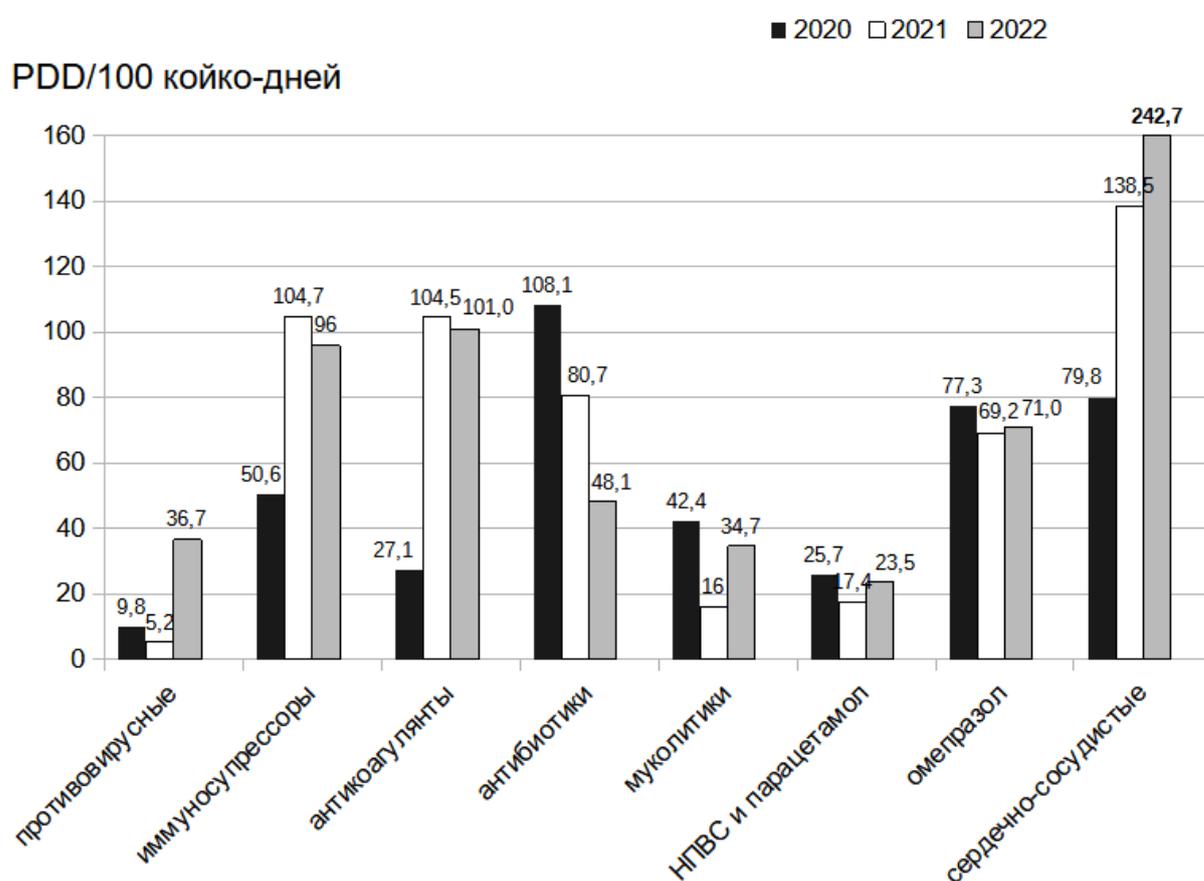


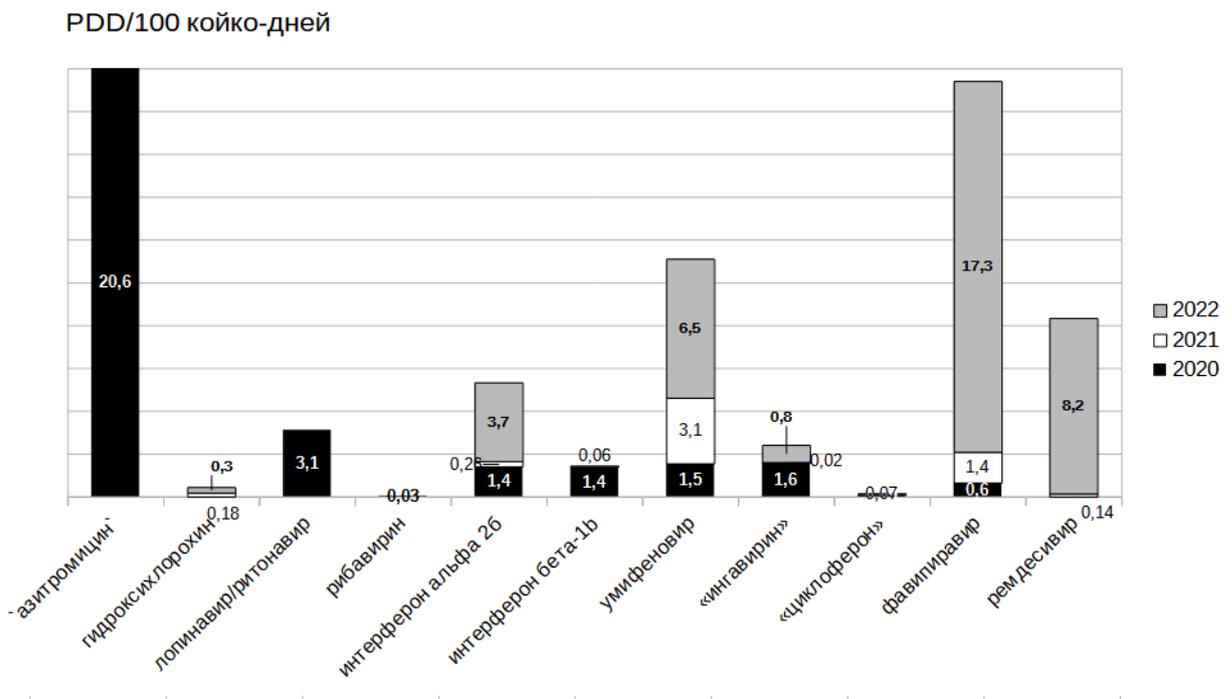
Рисунок 3.1

Суммарный объём потребления часто применяемых препаратов пациентами, госпитализированными в отделения Волгоградской области, перепрофилированные для лечения COVID-19 в 2020-2022 гг.

Среди 22 МНН ЛС предположительно этиотропного действия, входивших в разные версии временных рекомендаций Минздрава РФ, в 2020-2022 гг. в изучаемых отделениях закупалось и применялось 10 ЛС, включая антибиотик

группы макролидов азитромицин (рисунок 3.2), который в 5-9 версиях временных рекомендаций Минздрава РФ 2020 г. был рекомендован в качестве этиотропной терапии COVID-19 в комбинации с противомаларийными препаратами, однако при расчёте суммарного объёма потребления ЛС мы относили азитромицин к антибиотикам (рисунок 3.1).

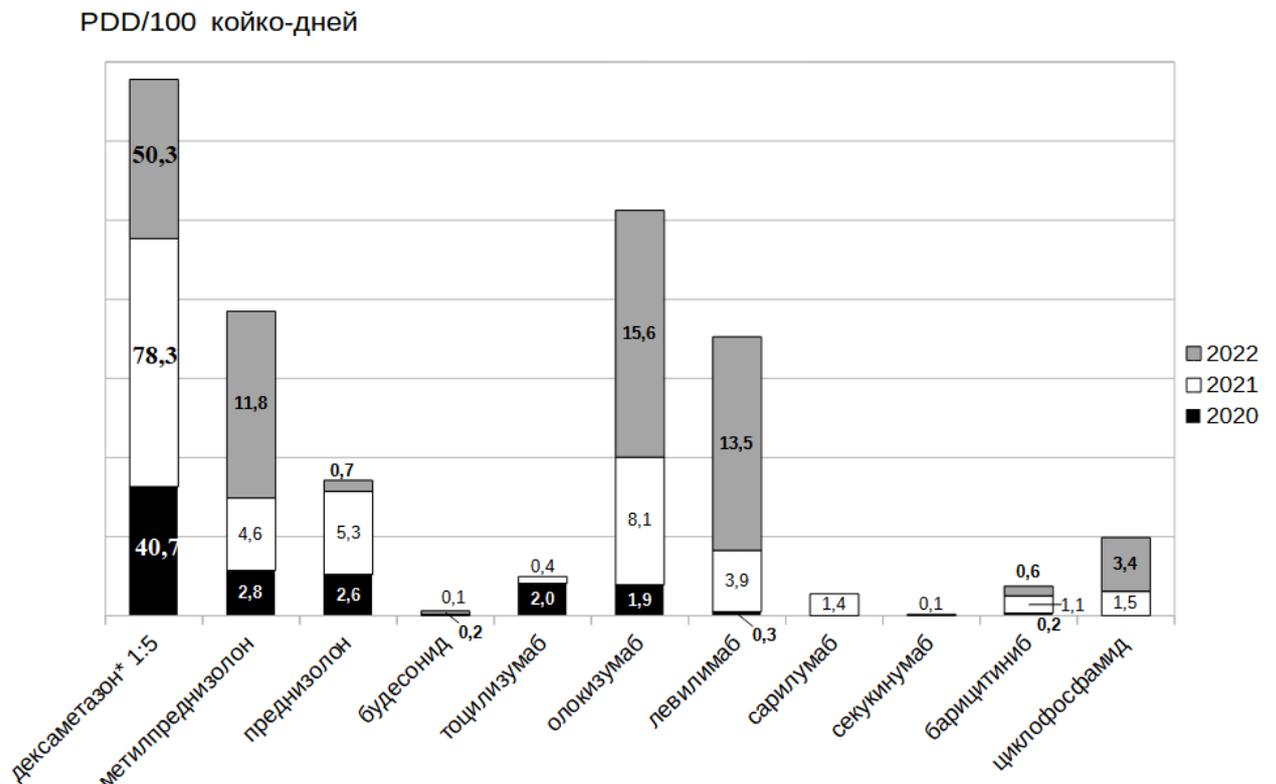
Лидерами среди противовирусных ЛС за 3 года пандемии по объёму потребления были фавипиравир, умифеновир и ремдесивир. Интерферон альфа 2б был основным препаратом этиотропного действия, применяемым для лечения COVID-19 на фоне беременности. Небольшое количество пациентов с признаками острого респираторного заболевания до подтверждения диагноза COVID-19 и в случае его исключения, получали интерфероногены - меглюмина акридонатацетат «Циклоферон» и имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты «Ингавирин»



(рисунок 3.2).

Рисунок 3.2
Объём потребления препаратов этиотропной терапии пациентами, госпитализированными в отделения Волгоградской области, перепрофилированные для лечения COVID-19 в 2020-2022 гг.

Лидерами потребления среди иммуносупрессоров были дексаметазон и олокизумаб. В 2020 г. в отделениях согласно методическим рекомендациям закупалось 3 ГИБП — олокизумаб, левилимаб и тоцилизумаб, в 2021 г. закупалось 4 ГИБП из 7 представленных во временных рекомендациях Минздрава РФ и секукинумаб, в 2022 г. были доступны только два отечественных препарата, однако их потребление выросло в 8 раз для олокизумаба и 53 раза для левилимаба по сравнению с 2020 г. В 2021 и 2022 гг. в случае неэффективности кортикостероидов и ГИБП некоторым пациентам по решению врачебной комиссии проводили терапию цитостатиком циклофосфамидом. Ингибиторы янус-киназ, представленные одним препаратом барицитинибом, назначались в течение трёх лет пандемии редко, их объём потребления не превышал 1 PDD/100 койко-дней (рисунок 3.3).



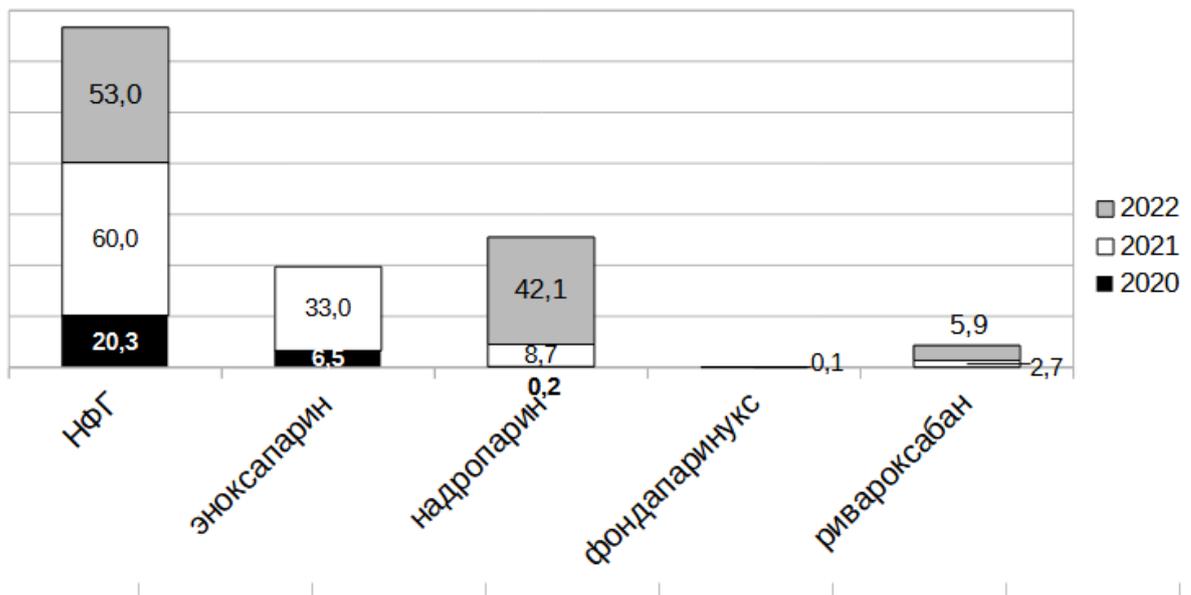
* - масштаб 1:5

Рисунок 3.3

Объём потребления иммуносупрессоров пациентами, госпитализированными в отделения Волгоградской области, перепрофилированные для лечения COVID-19 в 2020-2022 гг.

Наибольший объём потребления среди антикоагулянтов приходился на нефракционированный гепарин (НФГ). Низкомолекулярные гепарины были представлены эноксапарином (закупался только в 2020 и 2021 гг.) и надропарином, объём потребления которого в 2022 г. вырос более чем в 100 раз по сравнению с 2020 г. В 2021 г. небольшое количество пациентов получали синтетический пентасахарид фондапаринукс. В 2021 и 2022 гг. закупался ривароксабан, представитель новых оральных антикоагулянтов, применяемый в основном у пациентов с фибрилляцией предсердий, часто после курса парентеральных антикоагулянтов (рисунок 3.4).

PDD/100 койко-дней

**Рисунок 3.4**

Объём потребления антикоагулянтов пациентами, госпитализированными в отделения Волгоградской области, перепрофилированные для лечения COVID-19 в 2020-2022 гг.

Системная антибактериальная терапия была представлена 17 МНН ЛС, из них лидерами по потреблению были три препарата — цефтриаксон, левофлоксацин и азитромицин. Для лечения полирезистентных возбудителей применялись ванкомицин, линезолид, тигециклин и анисинегнойные бета-лактамы (меропенем, цефоперазон/сульбактам и цефепим) (рисунок 3.5).

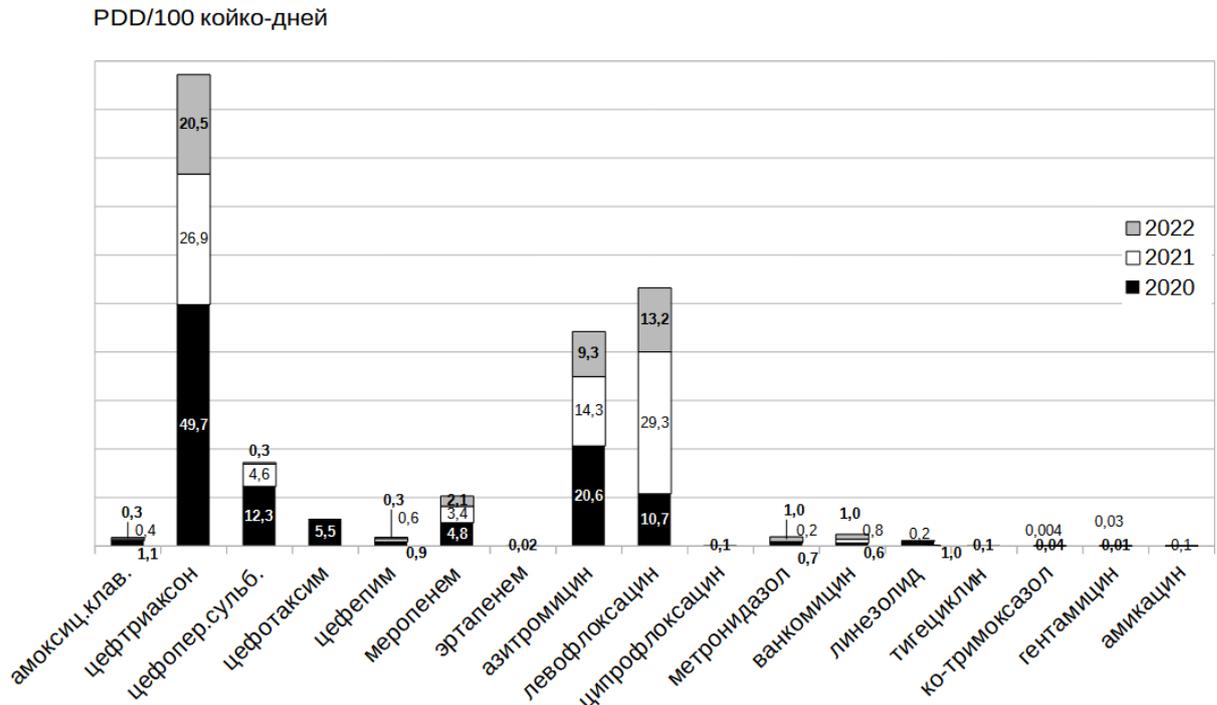


Рисунок 3.5

Объём потребления антибиотиков пациентами, госпитализированными в отделения Волгоградской области, перепрофилированные для лечения COVID-19 в 2020-2022 гг.

Проведённый анализ потребления ЛС с одной стороны отражает изменения в клинических рекомендациях и подходах к лечению COVID-19, произошедшие за 3 года пандемии, с другой стороны выявляет индивидуальные особенности, характерные для изучаемых отделений и связанные с выбором и доступностью конкретных МНН ЛС в пределах группы среди нескольких, рекомендованных для применения. Установлена динамика структуры фармакотерапии в отделениях Волгоградской области в 2020–2022 гг.: прогрессирующее увеличение доли препаратов для лечения COVID-19 (с 21,6% до 34,3%) и сердечно-сосудистых средств (с 10,1% до 34,8% NPDD) при значимом снижении использования антибиотиков (с 20,4% до 6,8%), что отражает оптимизацию подходов к ведению пациентов по мере накопления клинического опыта.

Отмечается экспоненциальный рост объёма потребления противовирусных препаратов в перепрофилированных отделениях: с 9,8 PDD/100 койко-дней в 2020 г. показатель возрос до 36,7 PDD/100 койко-дней в 2022 г., что свидетельствует о

стремительной интеграции данных средств в стандарты лечения. Качественная трансформация структуры потребления проявилась в смене лидирующих препаратов: в 2020–2021 гг. доминировал умифеновир (1,5 и 3,1 PDD/100 койко-дней соответственно), а к 2022 г. абсолютным лидером стал фавипиравир (17,3 PDD/100 койко-дней). Отмечено активное внедрение в 2022 г. ремдесивира (8,2 PDD/100 койко-дней) после его минимального использования в предыдущие периоды, что коррелирует с накоплением доказательной базы и обновлением федеральных клинических рекомендаций.

Объём потребления иммуносупрессоров в отделениях Волгоградской области достиг максимума в 2021 г. (104,7 PDD/100 койко-дней). Дексаметазон являлся доминирующим препаратом (40,7–78,3 PDD/100 койко-дней), однако к 2022 г. отмечен значительный рост применения таргетного ингибитора интерлейкина-6 олокизумаба (до 15,6 PDD/100 койко-дней), что указывает на оптимизацию и дифференциацию подходов к иммуносупрессивной терапии.

Объём потребления антикоагулянтов в отделениях Волгоградской области, перепрофилированных для лечения COVID-19, вырос с 27,1 PDD/100 койко-дней в 2020 г. до 104,5 PDD/100 койко-дней в 2021 г. и 101,0 PDD/100 койко-дней в 2022 г. Наибольший объём потребления среди антикоагулянтов приходился на нефракционированный гепарин (20,3 PDD/100 койко-дней в 2020 г., 60,0 PDD/100 койко-дней в 2021 г. и 53,0 PDD/100 койко-дней в 2022 г.).

За анализируемый период отмечается последовательное снижение объёма потребления антибиотиков в отделениях Волгоградской области с 108,1 PDD/100 койко-дней в 2020 г. до 48,1 PDD/100 койко-дней в 2022 г. Потребление цефтриаксона, левофлоксацина и азитромицина - лидеров антибактериального сегмента - сократилось в 1,5–2,5 раза, что отражает соответствие клиническим рекомендациям и рациональное применение антибактериальных препаратов.

3.2. Клинико-экономический-анализ потребления лекарственных средств больными с COVID-19 в инфекционных отделениях Волгоградской области

В 2020 г. на закупку 117 МНН ЛС было затрачено около 30 млн. рублей. В сегмент А вошло 11 МНН ЛС. Лидером сегмента А по затратам в 2020 г. был меропенем, всего на закупку антибактериальных препаратов было затрачено 51,9% сегмента А, на закупку иммуносупрессоров — 29,4% сегмента А, при этом на закупку дексаметазона было затрачено только 2,9% и 26,5% на 2 ГИБП (олокизумаб и тоцилизумаб). Затраты на антикоагулянты составили 14,5% сегмента А. Помимо антибиотиков, иммуносупрессоров и антикоагулянтов в сегмент А в 2020 г. вошёл также хлорид натрия, препарат, не имеющий PDD и не учитывающийся в PDD-анализе.

В 2021 г. на закупку 131 МНН ЛС было затрачено около 90 млн. рублей. Сегмент А сократился до 9 МНН ЛС, лидером сегмента А по затратам в 2021 г. был олокизумаб. На закупку 3 ГИБП (олокизумаб, левилимаб, сарилумаб) было затрачено 49,2% сегмента А. Так же, по сравнению с 2020 г., увеличилась доля затрат на антикоагулянты (37,2% сегмента А) и сократились затраты на антибиотики (28,2% сегмента А). Дексаметазон, как и натрия хлорид, перешли в сегмент В.

В 2022 г. на закупку 96 МНН ЛС было затрачено более 30 млн. рублей, при этом количество пролеченных пациентов снизилось в 5 раз по сравнению с 2021 г. Сегмент А был представлен только 4 МНН ЛС, лидером сегмента А был противовирусный препарат ремдесивир (32,1% сегмента А). На закупку 2 ГИБП (олокизумаб и левилимаб) было затрачено 46,1% сегмента А. Антикоагулянты в сегменте А в 2022 г. были представлены надропарином, а нефракционированный гепарин возглавил сегмент В. Всего в 2022 г. в сегмента В вошло 6 МНН ЛС —

НФГ, противовирусный препарат фавипиравир, 2 кортикостероида и 2 антибиотика (таблица 3.3).

Таблица 3.3

АВС-анализ расходов на ЛС в инфекционных отделениях Волгоградской области, перепрофилированных для лечения COVID-19 в 2020-2022 гг.

2020 г. 3750 больных 29,8 млн.руб.			2021 г. 5130 больных 87,7 млн. руб.			2022 г. 1016 больных 32,2 млн.руб.		
117 МНН	% в сегменте	1 PDD руб.	131 МНН	% в сегм..	1 PDD руб.	96 МНН	% в сегмент.	1 PDD руб.
Сегмент А (80% всех затрат на ЛС)								
меропенем	16,9	1882,4	олокизумаб	27,8	3753,8	ремдесивир	32,1	10744,8
олокизумаб	13,9	3799,2	левилимаб	17,9	5021,1	левилимаб	24,7	5019,4
тоцилизумаб	12,7	3314,4	НФГ	15,6	283,8	надропарин	21,8	1422,8
цефопер.сульб.	12,7	548	надропарин	10,9	1362,5	олокизумаб	21,3	3753,8
левофлоксацин	10,5	458,4	эноксапарин	10,6	349,7			
НФГ	10,5	276,1	меропенем	5,7	1800			
линезолид	6,6	364,8	левофлоксацин	5,4	200,6			
цефтриаксон	5,2	55,6	сарилумаб	3,5	2788,3			
натрия хлорид	4,2	-	цефопер.сульб.	2,5	600			
эноксапарин	4,0	323						
дексаметазон	2,9	37,6						
Сегмент В (15% всех затрат на ЛС)								
интерф. бета-1b	14,4	982,5	дексаметазон	13,8	33,7	НФГ	36,0	300,5
фавипиравир	13,5	1979,1	натрия хлорид	11,8	-	фавипиравир	23,9	612,2
левилимаб	13,3	4975,6	барицитиниб	10,0	1743,6	метилпредн.	20,3	760,6
азитромицин	12,2	56,4	цефтриаксон	10,0	71,3	меропенем	10,8	2300,0
лопинавир/рито навир	8,0	245,2	тоцилизумаб	8,0	3481,7	левофлоксацин	5,6	188,6
пропофол	6,8	-	ремдесивир	8,0	10744,8	дексаметазон	3,4	29,6
барицитиниб	5,6	3475,7	сурфактант	6,2	111385,5			
амоксиклав	4,1	360	фавипиравир	6,0	800,7			
омепразол	3,8	4,7	омепразол	6,0	16,6			
клопидогрел	3,8	23	азитромицин	4,6	61,2			
умифеновир	3,2	199,2	пропофол	4,4	-			
метилпредн.	3,1	103,1	преднизолон	3,9	141,3			
ванкомицин	3,0	495,6	секукинумаб	3,7	7297,6			
амброксол	2,6	5,9	метилпредн.	3,7	153			
цефепим	2,5	281,9						
Сегмент С (5% всех затрат на ЛС)								
91 МНН			108 МНН			86 МНН		

Расходы на ЛС из расчёта на 1 пролеченного больного в 2021 г. выросли в 1,9 раз, а в 2022 г. — в 4 раза по сравнению с 2020 г., при этом затраты на противовирусную терапию в 2022 г. по сравнению с 2020 г. выросли в 19,8 раз, на иммуносупрессоры — в 6 раз, на антикоагулянты — в 7,6 раз, при этом более чем в 3 раза сократились затраты на антибактериальную терапию в 2022 г. по сравнению с 2020 г. (рисунок 3.7).

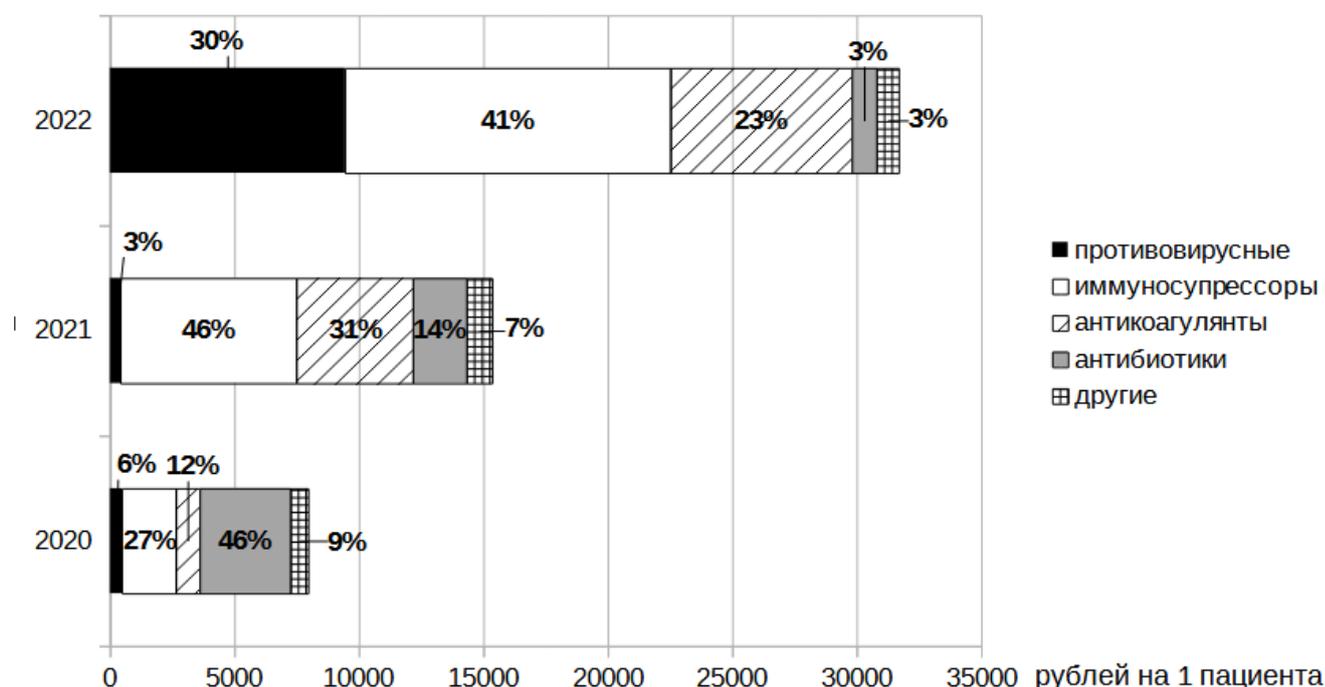


Рисунок 3.7

Структура расходов на лекарственные средства из расчёта на 1 пациента в отделениях Волгоградской области, перепрофилированных для лечения COVID-19 в 2020-2022 гг.

Результаты проведённого клинико-экономического анализа позволяют оценить потребление всех ЛС, включая препараты, не имеющие DDD или PDD, однако в первую очередь в этом исследовании мы оцениваем расходы на лекарственную терапию, которые зависят как от частоты применения ЛС/количества закупленных и выданных в отделения единиц, так и от стоимости ЛП. В результате такого анализа лидерами в структуре расходов могут оказаться не только часто используемые ЛС, но и наиболее дорогостоящие, в том числе

препараты из сегмента DU-10. Лидером сегмента А по затратам в отделениях Волгоградской области, перепрофилированных для лечения COVID-19, в 2020 г. был меропенем, в 2021 г. - олокизумаб и в 2022 г. - ремдесивир, в то время как при проведении DDD-анализа лидерами по потреблению в сегменте DU-90 были дексаметазон и омепразол. Изолированное проведение ABC-анализа в лечебных учреждениях не позволяет в полной мере оценить истинное количественное потребление ЛС с целью проведения аудита и контроля качества проводимой терапии для ее последующей оптимизации. При совместном проведении DDD и ABC-анализа возможно рассчитать стоимость 1 PDD для каждого МНН в пределах одной фармакологической группы и ЛС с сопоставимой эффективностью и провести анализ минимизации затрат, результаты которого помогут при принятии решений и эффективнее направлять средства при закупках ЛС в стационаре.

3.3. Анализ «минимизации затрат» на лекарственные средства, применяемые для лечения COVID-19 в инфекционных отделениях

Наиболее дорогостоящим препаратом из всех, назначаемых за 3 года пандемии, был сурфактант, применяемый в 2021г. в единичных случаях (таблица 4.2). Стоимость 1 PDD (12 мг/кг) для взрослого человека превышала 100 тыс. рублей, однако в связи с редким использованием этот препарат не вошёл в сегмент А (таблица 3.3). Наиболее дорогостоящий противовирусный препарат был представлен ремдесивиром, самый дорогой иммуносупрессант - секукинумаб, антикоагулянт — надропарин и антибиотик — тигециклин.

Противовирусные препараты, ГИБП, ингибиторы янус-киназ и антикоагулянты составляют основную долю затрат на лечение стационарных больных COVID-19. Не все противовирусные препараты, рекомендованные для лечения COVID-19, закупались в изучаемых отделениях. Для лечения COVID-19 рекомендовано несколько иммуносупрессоров, антикоагулянтов и режимов их дозирования, в связи с чем для разработки рекомендаций и снижения затрат на лечение COVID-19 при сопоставимой эффективности терапии так же целесообразен анализ минимизации затрат для препаратов, входящих в перечень жизненно-важных и необходимых ЛС, имеющих рекомендованные предельные отпускные цены в реестра ЖНВЛП, не закупаемых в изучаемых отделениях в 2020-2022 гг.²⁰. (таблица 3.4).

²⁰ Государственный реестр предельных отпускных цен. - [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://grls.minzdrav.gov.ru/pricelims.aspx?s=&m=mnn>

Таблица 3.4

Сравнительный анализ стоимости 1 PDD противовирусных препаратов, иммуносупрессоров, антикоагулянтов и антибиотиков по данным закупок в отделениях Волгоградской области, перепрофилированных для лечения COVID-19 в 2020-2022 гг.

МНН	Стоимость 1 PDD, руб.			МНН	Стоимость 1 PDD, руб.		
	2020	2021	2022		2020	2021	2022
Противовирусные				Антикоагулянты			
ремдесивир		10744,8	10744,8	надропарин	865,7	1362,5	1422,8
фавипиравир	1979,1	800,7	612,2	фондапаринукс		624,8	
интерфер. бета-1b	982,5	981,6		эноксапарин	323	349,7	
гидроксихлорохин		755,2	755,2	гепарин	276,1	283,8	300,5
лопинавир/ритонавир	245,2			ривароксабан		235,3	217,3
умифеновир	199,2	174	102,9	Антибиотики			
имидазоллэтанами д пентандиовой кислоты		100,1	105,3	тигекцилин	4290		
рибавирин	61,4			линезолид	3648	3375,4	
меглюмина акридонатацетат	45,3	45,3		меропенем	1882,4	1800	2300,0
интерфер.альфа 2b	42,3	42,3	42,7	эртапенем	1677,1		
Иммуносупрессоры				ванкомицин	495,6	571,2	574,0
				цефопер.сульб.	548	600	557,2
секукинумаб		7297,6		амоксиклав	360	396	297,0
левилимаб	4975,6	5021,1	5019,4	цефепим	281,9	210	241,3
олокизумаб	3799,2	3753,8	3753,8	цефтриаксон	55,6	71,3	
тоцилизумаб	3314,4	3481,7		цефотаксим	35,6		
сарилумаб		2788,3		левофлоксацин	458,4	200,6	188,6
барицитиниб	3475,7	1743,6	1745,4	ципрофлоксацин	182,4		
метилпреднизолон	103,1	153	760,6	метронидазол	49,2	54	56,4
преднизолон	73,3	141,3	126,3	азитромицин	56,4	61,2	116,0
циклофосфамид		100,8	100,8	Ко-тримоксазол		178	
будесонид		83,5	83,5	амикацин		73,5	
дексаметазон	37,6	33,7	29,6	гентамицин	9,7		

Препараты интерферон альфа и умифеновир имели наименьшую стоимость 1 курса терапии, однако эффективность их при COVID-19 недостаточно изучена и они рекомендованы для лечения только в амбулаторных условиях (таблица 3.5). Наибольшей стоимостью полного курса терапии COVID-19 у больных с тяжёлым течением COVID-19 обладал препарат ремдесивир, однако при его применении

возможно использование более коротких курсов, что, соответственно, снизит стоимость терапии. Среди таких препаратов, как фавипиравир, молнупиравир и нирматрелвир/ ритонавир наименьшей стоимостью обладал молнупиравир некоторых производителей, а наибольшей — фавипиравир некоторых производителей, но в целом в средняя стоимость курса терапии этими препаратами на 2022 г. была примерно сопоставима (таблица 3.5).

Таблица 3.5

Анализ «минимизации затрат» на противовирусную терапию COVID-19 по данным Государственный реестр предельных отпускных цен на 2022 г.

МНН, рекомендованный курс терапии	Торговое название, форма выпуска	Форма выпуска	Стоимость единицы	Стоимость 1 курса терапии	
			по данным Реестра ЖНВЛП на 2022 г. (рубли)		
Интерферон альфа по 3000 МЕ 5-6 р/сут 5 дней	Гриппферон, «Фирн М», Россия	капли назальные, 10000 МЕ/мл, 10 мл	230,86	173,14	
Умифеновир 200 мг 4 р/сут 5-7 дней	Арбидол, «Отисифарм», Россия	капсулы, 100 мг, 20 таб	431,21	862,42 (5 сут.) 1207,4 (7 сут.)	
	Арбидол максимум, «Отисифарм», россия	капсулы, 200 мг, 20 таб	859,09	859,09 (5 сут.) 1202,7 (7 сут.)	
Фавипиравир <75 кг: по 1600 мг 2 р/сут в 1-й день и далее по 600 мг 2 р/сут со 2 по 10 дни . ≥ 75 кг: по 1800 мг 2 раза/сут в 1-й день, далее по 800 мг 2 раза/сут со 2 по 10 день.	Арепливир, «Промомед Рус», Россия	таблетки 200 мг, 70 шт.	7000	<75 кг — 7000 ≥ 75 кг - 9000	
		лиофилизат для инфузий, 800 мг, (20)	36720	23868	
		Коронавир, «Технология лекарств», Россия	Таблетки 200 мг, 50 шт	5000	<75 кг — 7000 ≥ 75 кг - 9000
		Авифавир форте, «Кромис», Россия	Таблетки 400 мг, 45 шт.	6408	<75 кг — 4984 ≥ 75 кг - 6408
		Фавибирин-400, «Фармсинтез», Россия	Таблетки 400 мг, 45 шт.	6765,75	<75 кг — 5262,25 ≥ 75 кг - 6765,75
		Ковидолек, «Нанолек», Россия	Таблетки 200 мг, 40 шт	2916	<75 кг — 5103 ≥ 75 кг - 6561

Продолжение таблицы 3.5

МНН, рекомендованный курс терапии	Торговое название, форма выпуска	Форма выпуска	Стоимость	Стоимость 1
			единицы	курса терапии
			по данным Реестра ЖНВЛП ²¹ на 2022 г. (рубли)	
Молнупиравир 800 мг перорально каждые 12 часов, курс не более 5 дней	Молнупиравир ПСК, «ПСК Фарма», Россия	капсулы, 200 мг, 40 шт	4204,07	4204,07 (на 5 сут.)
	АЛАРИО-ТЛ, «Технология лекарств», Россия	капсулы, 200 мг, 40 шт	4453,24	4453,24 (на 5 сут.)
	Молнупиравир- ГЕРОФАРМ, «Герофарм», Россия	капсулы, 200 мг, 40 шт	4453,24	4453,24 (на 5 сут.)
	Молнупиравир, «ОХФК», Россия	капсулы, 200 мг, 40 шт	5800	5800
	Ковипир, «Фармсинтез», Россия	капсулы, 200 мг, 40 шт	5800	5800
	Эсперавир, «Промомед Рус», Россия	капсулы, 400 мг, 40 шт	11600	5800
Нирматрелвир/ ритонавир по 1 таб. (300/100 мг) 2 р/сут. 5 дней	Скайвир, «Промомед Рус», Россия	Таблетки 300мг+ 100 мг, 10 шт.	4950	4950
Ремдесивир 1-й день: 200 мг/сут, затем 100 мг в/в 1 р/сут. не более 10 дней	Ремдесивир, «Р-Фарм», Россия	лиофилизат для инфузий, 100 мг, 1 шт.	3840	23040 (5 сут.) 42240 (10 сут.)
	Ремдеформ, «Фармсинтез», Россия	лиофилизат для инфузий, 100 мг, 1 шт.	7400	44400 (5 сут.) 81400 (10 сут.)

Согласно Временным методическим рекомендациям Минздрава РФ выбор ГИБП и режима дозирования зависит от степени тяжести COVID-19. При анализе «минимизации затрат» при лёгком течении COVID-19 у пациентов с высоким индексом коморбидности наименьшей стоимостью на курс терапии обладал барицитиниб, ингибитор янус-киназ, являющийся альтернативой ГИБП только у данной группы пациентов. Среди ГИБП при лёгком течении наименьшей стоимостью 1 введения обладал нетакимаб, не применявшийся в изучаемых

21 Государственный реестр предельных отпускных цен. - [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://grls.minzdrav.gov.ru/pricelims.aspx?s=&m=mnn>

инфекционных отделениях и исключённый из рекомендаций Минздрава РФ в 15 версии от 22.02.2022. Наибольшей стоимостью при лёгком течении COVID-19 обладал отечественный препарат левелимаб. Введение одной стандартной дозы левелимаба в отделениях Волгоградской области по ценам закупки стоило более 57 тысяч рублей, при этом при неэффективности пациент мог нуждаться в повторном введении препарата, что удваивает стоимость затрат на ГИБП у данной категории больных (таблица 3.6).

При средне тяжёлом течении COVID-19 среди препаратов, закупаемых отделениями, наименьшей стоимостью 1 введения обладал сарилумаб, а среди всех рекомендованных ГИБП - анакинра, включенный в рекомендации в 21 сентября 2021 года (версия 12).

При тяжёлом и крайне тяжёлом течении COVID-19 среди препаратов, закупаемых отделениями, наименьшей возможной стоимостью 1 введения обладали тоцилизумаб, наиболее изученный препарат для лечения COVID-19, и сарилумаб. Среди всех рекомендованных ГИБП при средне-тяжёлом течении в 2022 г. меньших затрат требовало применение анакинры, однако и эффективность анакинры при COVID-19 в настоящее время не доказана.

Стоимость 1 введения канакинумаба при тяжёлом и крайне тяжёлом COVID-19 согласно предельным отпускным ценам Государственного реестра ЛС (Реестр ЖНВЛС 2022г.) превышала 1 миллион рублей, что не позволило включить указанный препарат в план закупок инфекционных отделений ввиду крайне высокой стоимости.

Таблица 3.6

Анализ «минимизации затрат» на ГИБП и ингибиторы янус-киназ в зависимости от степени тяжести COVID-19 по данным Государственный реестр предельных отпускных цен на 2022 г.

МНН	Форма выпуска	Рекомендуемая доза	При недостаточном эффекте повторная доза	Стоимость 1 введения или 1 курса по данным Реестра ЖНВЛП ²² на 2022 г. (рубли)
Легкое течение (пациенты с высоким индексом коморбидности)				
Нетакимаб	Шприц 60 мг/1 мл	2 шприца		18 181.82
Левилимаб	Шприц 162 мг (180 мг/мл-0,9 мл)	2 шприца	через 24 часа	47 531.10
Олокизумаб	Флакон 64 мг (160 мг/мл, 0,4 мл)	1 флакон	через 24 часа	39 000.00
<i>Барицитиниб</i>	Таблетки 4 мг (упаковки 14, 28, 56 таб.)	4 мг 1 р/сут в течение 7-14 дней		10 064.6 - 20 129.20
<i>Тофацитиниб</i>	Таблетки 5 и 10 мг (упаковка 56 таб.)	10 мг 2 р/сут в течение 7-14 дней		20 129.46 - 40 258.92
Средне тяжелое течение				
Левилимаб	Шприц 162 мг (180 мг/мл-0,9 мл)	2 шприца	через 24 часа	47 531.10
Олокизумаб	Флакон 64 мг (160 мг/мл, 0,4 мл)	1-2 флакона	через 12 ч	39 000.00 - 78 000.00
Тоцилизумаб	Шприц 162 мг/0.9 мл (4 шт.)	4 мг/кг 320 мг при весе 80 кг 2 шприца или 16 мл	через 12 ч	26 526.75
	Концентрат 20 мг/мл, 2 мл			28 139.984
	Концентрат 20 мг/мл, 4 мл			29 291.08
	Концентрат 20 мг/мл, 10мл			29 291.088
Сарилумаб	Шприц 200 мг (175 мг/мл, 1.14 мл)	1 шприц	через 12 ч	26 493.16
Анакинра	Шприц 100 мг (150 мг/мл, 0.67 мл)	100 мг/сут подкожно 7 дней		14 867.42

22 Государственный реестр предельных отпускных цен. - [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://grls.minzdrav.gov.ru/pricelims.aspx?s=&m=mnn>

Продолжение таблицы 3.6

Тяжелое и крайне тяжелое течение (пневмония с дыхательной недостаточностью, ОРДС)				
Тоцилизумаб	Шприц 162 мг/0.9 мл (4шт.)	4-8 мг/кг 320-640 мг при весе 80 кг 2-4 шприца или 16-32мл	через 12 ч	26 526.75 - 53 053.5
	Концентрат 20 мг/мл, 20мл			28 139.984 - 56 279,968
	Концентрат 20 мг/мл, 4мл			29 291.08 - 58 582,16
	Концентрат 20 мг/мл, 10мл			29 291.088 - 58 582,176
Сарилумаб	Шприц 200 мг (175 мг/мл, 1.14 мл)	2 шприца	через 12 ч	52 986.32
Канакинумаб	Флакон 150 мг/мл, 1 мл	4-8 мг/кг 2-4 флакона при весе около 80 кг		1 061 845.34 - 2 123 690.68
Анакинра	Шприц 100 мг (150 мг/мл, 0.67 мл)	200 — 400 мг/сут подкожно 7 дней		29 734.84 - 59 469.68
Левилимаб	Шприц 162 мг (180 мг/мл-0,9 мл)	4 шприца	Через 12 ч	95 062.2
Олокизумаб	Флакон 64 мг (160 мг/мл, 0,4 мл)	4 флакона		156 000

Согласно отечественным и зарубежным рекомендациям назначение парентеральных антикоагулянтов из группы низкомолекулярных гепаринов (НМГ) или фондапаринукса натрия как минимум в профилактических дозах показано всем госпитализированным пациентам и должно продолжаться до выписки. При недоступности НМГ или противопоказаниях к ним возможно использование нефракционированного гепарина (НФГ), эффективность которого уступает НМГ. Наименьшей стоимостью 1 суток терапии среди всех парентеральных антикоагулянтов при всех режимах дозирования по данным Государственного

реестра предельных отпускных цен на 2022 г. обладал НФГ (таблица 3.7), однако при применении НФГ кроме стоимости препарата следует учитывать необходимые затраты на шприцы, пробирки и реактивы для определения активированного тромбопластинового времени (АЧТВ). НМГ и фондапаринукс выпускаются в готовых шприц-ручках и при их применении нет необходимости в контроле АЧТВ для оценки эффективности терапии. Тем не менее коагулопатия, развивающаяся при COVID-19, требовала контроля АЧТВ не зависимо от выбранного антикоагулянта, поэтому расходами на определение АЧТВ можно было пренебречь. При назначении НФГ в профилактической или средней дозе согласно рекомендациям возможно как двухкратное, так и трёхкратное введение, однако учитывая короткий период полувыведения НФГ в инфекционных отделениях чаще встречалось назначение его 3 раза в день.

Среди всех НМГ наименьшей стоимостью 1 суток терапии при всех режимах дозирования обладал эноксапарин натрия, при этом стоимость оригинального препарата Клексан® так же была ниже стоимости других доступных НМГ. Наиболее дорогостоящим парентеральным антикоагулянтом оказался фондапаринукс (таблица 3.7).

Таблица 3.7

Анализ «минимизации затрат» на антикоагулянты в зависимости от рекомендованного режима терапии по данным Государственный реестр предельных отпускных цен на 2022 . и данным розничных цен в Волгоградской области в 2022 г.

Торговое наименование, Форма выпуска, производитель	Доза в 1 упаковке (1 ед.)	Стоимость упаковки (1 ед.)		Рекомендуемая доза	Потребность на 1 сутки Для пациента весом 70 кг при нормальной функции почек	Стоимость 1 суток терапии	
		по данным реестра (руб.)	по закупкам/розничным ценам (руб.)			по данным реестра (руб.)	по розничным ценам (руб.)
Нефракционированный гепарин*							
Нефракционированный гепарин раствор для инъекций 5 тыс.ЕД/мл (реестр - АО "Брынцалов-А", Россия)	5x5000 ЕД	535,79	1605,6 ³	П Подкожно 5000 ЕД 2-3 раза/сут	10000 - 15000 ЕД	42,86 — 64,29	128,45 - 192,69
				С Подкожно 7500 ЕД 2-3 раза/сут	15000 — 22500 ЕД	64,29 — 96,44	192,68 - 289,02
				Л при венозных тромбоэмболических осложнениях – в/в болюс 80 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД) и инфузия 18 ЕД/кг/ч с коррекцией дозы	5000 ЕД болюс+ 30240 ЕД в сутки	21,42 болюс + 129,62 в сутки	64,23 болюс + 388,06 в сутки
Далтепарин натрия							
Дальтеп 5000 Анти-Ха/0,2 мл р-р д/п/к введ (АО Фармасинтез, Россия)	10x5000 анти-Ха МЕ	-	3770 ^Р	П Подкожно 5000 анти-Ха МЕ 1 раз/сут	5000 анти-Ха МЕ	-	377
				С Подкожно 5000 анти-Ха МЕ 2 раза/сут	10000 анти-Ха МЕ	-	754
				Л Подкожно 100 анти-Ха МЕ/кг 2 раза/сут	14000 анти-Ха МЕ	-	1055,6
Надропарин кальция							
Надропарин кальция 9500 МЕ анти-Ха/мл, раствор для инъекций (Московский эндокринный завод, Россия)	5x3800 анти-Ха (0,4 мл) 5x5700 анти-Ха (0,6 мл)	-	2494 ^Р (0,4 мл) 2303 ^Р (0,6 мл)	П Подкожно 3800 анти-Ха МЕ (0,4 мл) 1 раз/сут при массе тела ≤70 кг или 5700 анти-Ха МЕ (0,6 мл) 1 раз/сут при массе тела >70 кг	3800 анти-Ха МЕ (0,4 мл)	-	498,8
				С Подкожно 5700 анти-Ха МЕ (0,6 мл) 2 раза/сут	11400 анти-Ха МЕ (2x0,6 мл)	-	921,2
				Л Подкожно 86 анти-Ха МЕ/кг 2 раза/сут	40 анти-Ха МЕ (1,27 мл)	-	974,9

Продолжение таблицы 3.7

Торговое наименование, Форма выпуска, производитель	Доза в 1 упаковке (1 ед.)	Стоимость упаковки (1 ед.)		Рекомендуемая доза	Потребность на 1 сутки Для пациента весом 70 кг при нормальной функции почек	Стоимость 1 суток терапии	
		по данным реестра (руб.)	по закупкам/розничным ценам (руб.)			по данным реестра (руб.)	по розничным ценам (руб.)
Эноксапарин натрия							
Эноксапарин натрия 10000 анти-Ха МЕ/мл, раствор для инъекций (ЗАО "БИОКАД", Россия)	10x4000 анти-Ха МЕ (0,4 мл)	1314,38 (0,4 мл)	1661,8 ^р (0,4 мл)	П Подкожно 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 1 раз/сут	4000 анти-Ха МЕ (0,4 мл)	131,4	166,2
				С Подкожно 40 мг 2 раза/сут; возможно увеличение до 50 МЕ (0,5 мг)/кг 2 раза/сут	8000 анти-Ха МЕ (2x0,4 мл)	162,8	332,4
	10x8000 анти-Ха МЕ (0,4 мл)	2294,25 (0,8 мл)	2840,0 ^р (0,8 мл)	Л Подкожно 100 анти-Ха МЕ (1 мг)/кг 2 раза/сут, при СКФ 15-30 мл/мин 100 анти-Ха МЕ (1 мг)/кг 1 раз/сут	14000 анти-Ха МЕ (1,4 мл)	401,3	497
Клексан 10000 анти-Ха МЕ/мл, раствор для инъекций (Санофи, Франция)	9x4000 анти-Ха МЕ (0,4 мл)	1308,1 (0,4 мл)	2392,8 ^р (0,4 мл)	П Подкожно 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 1 раз/сут	4000 анти-Ха МЕ (0,4 мл)	145,3	265,9
	9x8000 анти-Ха МЕ (0,4 мл)	2283,3 (0,8 мл)	4457,9 ^р (0,8 мл)	С Подкожно 40 мг 2 раза/сут; возможно увеличение до 50 МЕ (0,5 мг)/кг 2 раза/сут	8000 анти-Ха МЕ (2x0,4 мл)	290,7	531,7
				Л Подкожно 1 мг/кг 2 раза/сут, при СКФ 15-30 мл/мин 1 мг/кг 1 раз/сут	14000 анти-Ха МЕ (1,4 мл)	444,0	866,8
Парнапарин натрия							
Флюксум раствор для подкожного введения, шприцы - пачки картонные (Альфасигма, Италия)	6x3200 анти-Ха МЕ (0,3 мл)	1419,4 (0,3 мл)	1689 ^р (0,3 мл)	П Подкожно 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) или 0,4 мл (4250 анти-Ха МЕ) 1 раз/сут	0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) или 0,4 мл (4250 анти-Ха МЕ)	235,6 или 220,8	281,5
	6x 4250 анти-Ха МЕ (0,4 мл)	1325,19 (0,4 мл)	-	С Подкожно 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) 2 раза/сут	2x0,3 мл (6400 анти-Ха МЕ)	471,2	563
	6x 6400 анти-Ха МЕ (0,6 мл)	2519,12 (0,6 мл)	2965,9 ^р (0,6 мл)	Л Подкожно 0,6 мл (6400 анти-Ха МЕ) 2 раза/сут	2x0,6 мл (12800 анти-Ха МЕ)	839,7	988,6
Бемипарин натрия							
Цибор 2500 и 3500, раствор для инъекций 2500 МЕ и 3500 МЕ 0,2 мл шприцы (РОВИ, Испания)	10x2500 МЕ	-	2679 ^р (2500 МЕ)	П Подкожно 2500 анти-Ха МЕ 1 раз/сут	2500 МЕ	-	267,9
	10x3500 МЕ	-	4589 ^р (3500 МЕ)	С Подкожно 3500 анти-Ха МЕ 1 раз/сут	3500 МЕ	-	458,9

Продолжение таблицы 4.5

Торговое наименование, Форма выпуска, производитель	Доза в 1 упаковке (1 ед.)	Стоимость упаковки (1 ед.)		Рекомендуемая доза	Потребность на 1 сутки Для пациента весом 70 кг при нормальной функции почек	Стоимость 1 суток терапии	
		по данным реестра (руб.)	по закупкам/розничным ценам (руб.)			по данным реестра (руб.)	по розничным ценам (руб.)
Фондапаринукс натрия							
Арикстра р-р для в/в и п/к введения (Аспен Фарма, Ирландия)	10x2,5 мг	-	10506 ^р	П Подкожно 2,5 мг 1 раз/сут, при СКФ 20-50 мл/мин – 1,5 мг 1раз/сут	2,5 мг	-	1050,6
				Л 5 мг 1 раз/сут при массе тела до 50 кг; 7,5 мг 1 раз/сут при массе тела 50-100 кг; 10 мг 1 раз/сут при массе тела выше 100 кг	7,5 мг	-	3151,8
Ривароксабан							
Ксарелто таблетки, покрытые плёночной оболочкой (Байер, Германия)	30x10 мг	3035,25 (10 мг)	3716,8 ^р (10 мг)	П 10 мг 1 раз /сут	10 мг	101,16	123,89
	98x15 мг			9600,5 (15 мг)	10699,9 ^р (15 мг)	Л ТГВ/ТЭЛА: 15 мг 2 раза/сут 21 день, затем 20 мг 1 раз/сут не менее 3 месяцев	2 таб по 15 мг
Ривароксабан-СЗ таблетки, покрытые плёночной оболочкой (Северная Звезда, Россия)	30x15 мг	2125.20	-	Л ТГВ/ТЭЛА: 15 мг 2 раза/сут 21 день, затем 20 мг 1 раз/сут не менее 3 месяцев	2 таб по 15 мг	141,68	-
Апиксабан							
Эликвис таблетки, покрытые плёночной оболочкой (Пфайзер, США)	60x2,5 мг	2074,5 (2,5 мг)	2638,8 ^р (2,5 мг)	П 2,5 мг 2 раза/сут	2 таб по 2,5 мг	69,15	87,96
	60x5 мг	2070,1 (5 мг)	2597,9 ^р (5 мг)	Л ТГВ/ТЭЛА: 10 мг 2 раза/сут 7 суток, затем 5 мг 2 раза/сут как минимум 3 месяца	4 таб по 5 мг	138,0	173,2
Дабигатрана этексилат							
Прадакса капсулы (Берингер, Германия)	60x110 мг	3152,1 (110 мг)	3534,7 ^р (110 мг)	П 110 мг 2 раза/сут; 75 мг 2 раза/сут при СКФ 30-49 мл/мин	2 таб по 110 мг	105,07	117,8
	60x150 мг	3160,7 (150 мг)	3532,9 ^р (150 мг)	Л ТГВ/ТЭЛА: после как минимум 5 суток введения лечебных доз парентеральных АК 150 мг 2 раза/сут не менее 3 месяцев	2 таб по 150 мг	105,36	117,76

П — профилактическая доза, С — средняя (промежуточная) доза, Л — Лечебная доза, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия лёгочной артерии, з — средняя стоимость упаковки препарата по закупкам в инфекционных отделениях, р - средняя стоимость упаковки препарата по в аптеке Волгоградской области

Пероральные антикоагулянты рекомендованы для лечения больных COVID-19 дома и при наличии других показаний к их применению. В стационаре их назначение возможно при отсутствии парентеральных антикоагулянтов а также после курса парентеральных. Наименьшей стоимостью 1 суток терапии среди пероральных антикоагулянтов в профилактической дозе обладал апиксабан, а в лечебной - дабигатран, однако эффективность последнего в профилактике ТГВ/ТЭЛА изучена только при крупных ортопедических вмешательствах и назначение дабигатрана возможно только при отсутствии ривароксабана и апиксабана (рисунок 3.8).

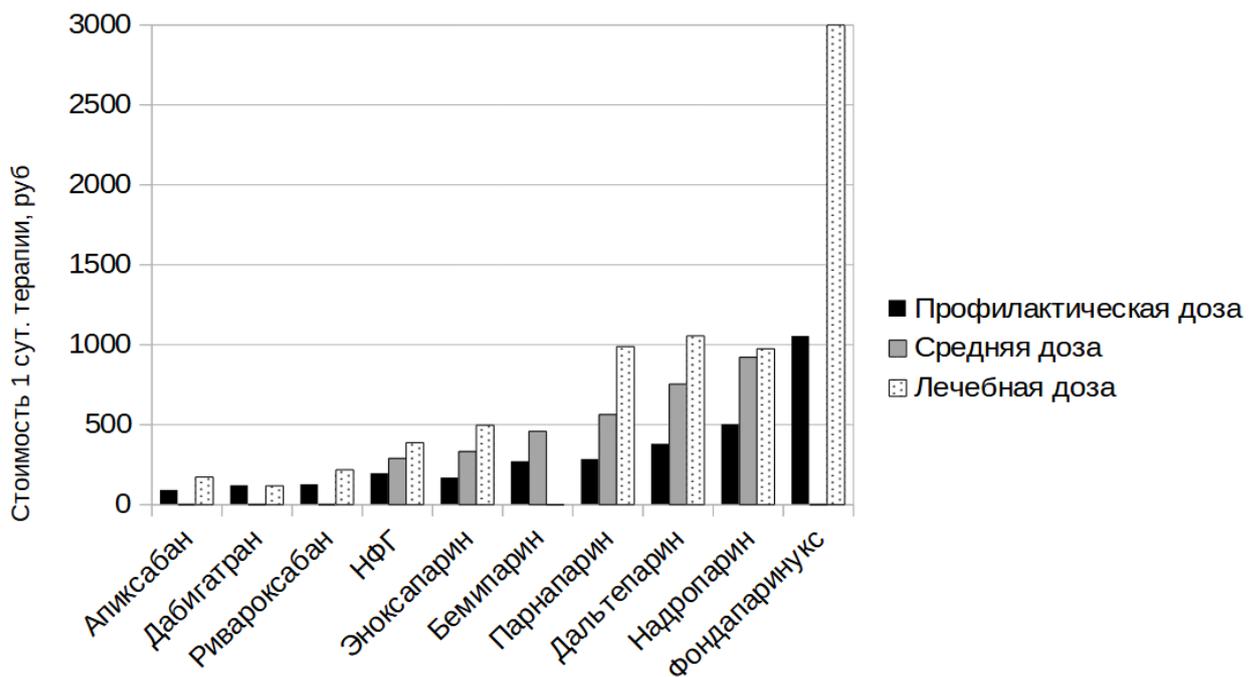


Рисунок 3.8

Анализ «минимизации затрат» на антикоагулянтную терапию у пациентов с COVID-19 по данным розничных цен в Волгоградской области в 2022 г.

Несмотря на то, что наименьшей стоимостью 1 суток терапии по данным реестра среди всех парентеральных антикоагулянтов при всех режимах дозирования обладал НФГ, применение его сопряжено с меньшей эффективностью и безопасностью по сравнению с эноксапарином. В связи с тем, что 3 из 5 НМГ (надрупарин, дальтепарин и бемипарин), а так же фундапаринукс

отсутствуют в реестре ЖНВЛП и для них не установлена предельная отпускная цена, тем не менее они входят в рекомендации по лечению COVID-19, для них рассчитывались средние цены в розничной сети по Волгоградской области. Для сравнения цен по данным закупок в инфекционных отделениях или в розничной сети стоимость 1 суток терапии НФГ была принята за единицу.

Стоимость профилактической дозы антикоагулянтов по соотношению к НФГ распределялась как: 0,46 (Апиксабан), 0,61 (Дабигатран), 0,64 (Ривароксабан), 0,86 (Эноксапарин, 1,38 — Клексан®), 1,39 (Бемипарин), 1,46 (Парнапарин), 1,95 (Дальтепарин), 2,58 (Надропарин) и 5,44 (Фондапаринукс).

Стоимость промежуточной дозы к НФГ: 1,15 (Эноксапарин, 1,84 — Клексан®), 1,59 (Бемипарин), 1,95 (Парнапарин), 2,61 (Дальтепарин), 3,19 (Надропарин).

Стоимость лечебной дозы к НФГ: 0,30 (Дабигатран), 0,45 (Апиксабан), 0,56 (Ривароксабан), 1,28 (Эноксапарин, 2,23 — Клексан®), 2,55 (Парнапарин), 2,72 (Дальтепарин), 2,51 (Надропарин) и 8,12 (Фондапаринукс).

Расходы на терапию пациентов с новой коронавирусной инфекцией в инфекционных отделениях стационара Волгоградской области в 2020 г. (8 месяцев с мая по декабрь) превысили обычный годовой бюджет стационара, при этом около половины всех средств была потрачено на антибактериальные препараты. Расходы на ЛС из расчёта на 1 пролеченного больного выросли в 1,9 раз в 2021 г. и в 4 раза в 2022 г. по сравнению с 2020 г., преимущественно за счёт применения дорогостоящего противовирусного препарата ремдесивир, противовоспалительных ГИБП и надропарина. Несмотря на то, что при анализе «минимизации затрат» стоимость 1 суток терапии фондапаринуксом превышала в низких и высоких дозах была наивысшей, наиболее дорогостоящим антикоагулянтов по стоимости 1 PDD был надропарин, что связано с более высокой назначаемой дозой надропарина в отделениях по сравнению с фондапаринуксом, а так же стоимостью закупаемых шприц-ручек с

фиксированными дозировками. Наиболее дорогостоящими среди антибактериальных препаратов были препараты резерва для лечений нозокомиальных инфекций, стоимость 1 суток монотерапии (1 PDD) которыми варьировала от двух до четырёх тысяч рублей.

На упреждающую противовоспалительную терапию, включающую как ГИБП, ингибиторы янус-киназ, так и кортикостероиды, было израсходовано около трети всех средств в 2020 г. и более 40% в 2021 и 2022г. Среди препаратов упреждающей противовоспалительной терапии по расходам лидировали ГИБП, стоимость одного введения которых варьировала от 40 до 60 тысяч рублей. Клиническая эффективность последних препаратов недостаточно изучена. согласно данным исследования RECOVERY добавление тоцилизумаба к терапии кортикостероидами позволило снизить абсолютный риск летального исхода на 6% (RECOVERY Collaborative Group, 2021). На основании этих данных исследования RECOVERY можно было рассчитать показатель «число больных, необходимых лечить» (ЧБНЛ) для предотвращения одного летального исхода по формуле:

$ЧБНЛ = 1 / (АРК - АЛК)$, где АРК - абсолютный риск наступления неблагоприятного или благоприятного исхода в контрольной группе (0,39), АРЛ - абсолютный риск соответствующего исхода в группе лечения (0,21) (таблица 3.8).

Таблица 3.8

Результаты применения тоцилизумаба в исследовании RECOVERY, используемые для расчёта показателя «число больных, которых необходимо лечить» для предотвращения 1 летального исхода [RECOVERY Collaborative Group, 2021]

	Группа пациентов	Тоцилизумаб (число умерших в течении 28 дней/общее число)	Стандартная терапия (число умерших в течении 28 дней/общее число)	Относительный риск, 95% ДИ
	Применение кортикостероидов			
1	Да	482/1664 (0,29)	600/1721 (0,35)	0,79 (0,70-0,89)
2	Нет	139/357 (0,39)	127/367 (0,35)	1,16 (0,91-1,48)
3	Неизвестно	0/1	2/6	-
4	Все пациенты	621/2022 (0,31)	729/2094 (0,35)	0,85 (0,76-0,94) p=0,0028

Таким образом, ЧБНЛ тоцилизумабом в добавление к кортикостероидам составляет 16,67, что значит что для спасения одной жизни за счёт применения тоцилизумаба в 2021 г. надо было затратить около 820 000 рублей.

Согласно результатам мета-анализа 2023 г., 28-дневная летальность в группе тоцилизумаба составила 0,25 долей единиц по сравнению с 0,285 в группе плацебо (относительный риск RR 0,88, 95% ДИ 0,81–0,94; 18 РКИ, 7428 участников; доказательства с высокой степенью достоверности). ЧБНЛ тоцилизумабом для предотвращения одного летального исхода согласно этим данным составит 29,4 (~ 1 млн. 400 тыс. рублей). К сожалению эти данные нельзя экстраполировать на другие ГИБП, так как только для тоцилизумаба в мета-анализе 2023 г. было показано достоверное снижение летальности у госпитализированных пациентов с COVID-19 (Ghosn L. et al., 2023).

Стоимость курса наиболее перспективным противовирусным препаратом фавипиравиром в 2020 году составляла около двадцати тысячи рублей. Таким образом, для минимального лечения одного пациента в течении 10 дней с новой коронавирусной инфекцией с бактериальными осложнениями без учёта лечения сопутствующих состояний и интеркуррентных событий по данным 2020 года могло уйти от 4000 рублей (цефтриаксон, дексаметазон, эноксапарин, уминофер) до 130 000 рублей (меропенем, линезолид, тоцилизумаб 1 введение, фавипиравир, дексаметазон, эноксапарин в лечебной дозе) в 2020 г. В 2022 г. на лечение 1го пациента ремдесивиром, дексаметазоном с однократным введением левилимаба или олокизумаба и надропарином могло уйти от 86000 до 142000 рублей в зависимости от стоимости закупаемого противовирусного препарата, выбранного ГИБП и режима дозирования антикоагулянта, что делает современную фармакотерапию COVID-19 новыми препаратами одной из дорогостоящих.

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА РИСКА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У БОЛЬНЫХ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 В ИНФЕКЦИОННЫХ ОТДЕЛЕНИЯХ ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОВОДИМОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Основным критерием эффективности проводимой фармакотерапии COVID-19 в нашем исследовании, как и во многих других, явилось выздоровление пациента/показатели летальности (внутрибольничная, 14-, 28- и 60-дневная летальность). Лечение COVID-19 в стационаре могло закончиться выпиской пациентов с продолжением лечения амбулаторно или переводом больного в другое лечебное учреждение, в связи с чем для оценки эффективности проводимой терапии учитывались не только показатели внутрибольничной летальности, но и выздоровление по законченному случаю или летальный исход дома/в другом лечебном учреждении по данным федерального регистра лиц, больных COVID-19²³.

Ретроспективный характер анализа не позволял сделать достоверные выводы о влиянии проводимой фармакотерапии на суррогатные конечные точки, такие как длительность лихорадки, наличие и длительность положительных результатов ПЦР-тестов на выделение вирусов в биологических пробах на фоне назначенной терапии, оценка клинического самочувствия пациентов, тяжесть течения болезни.

Среди 9896 больных, пролеченных в изучаемых отделениях, в 2020 г. в стационаре умерло 371/3750 (9,9%), в 2021 г. - 578/5130 (11,3%) и в 2022 г. - 96/1016 (9,4%), большинство из которых составляли пациенты старших возрастных групп.

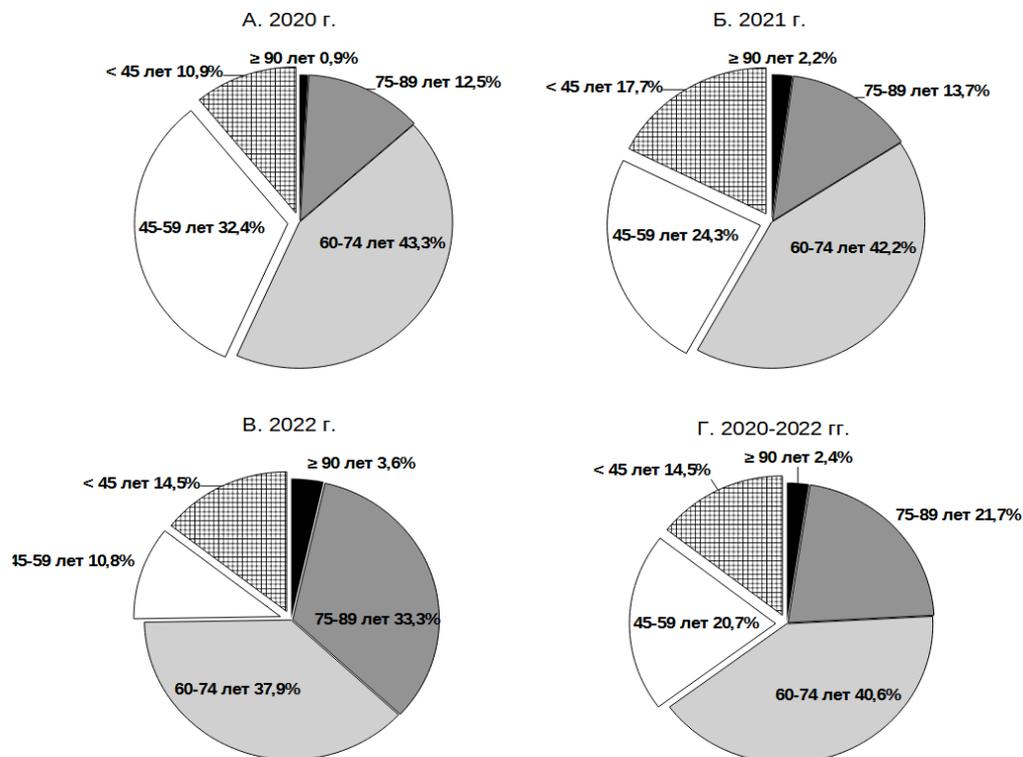
23 Федеральный регистр лиц, больных COVID-19. - [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://covid19.egisz.rosminzdrav.ru/>

4.1. Влияние проводимой терапии на исход COVID-19 в когорте пациентов старших возрастных групп

Выборочный анализ медицинских карт (сентябрь 2020 года — 441 пациент, март и сентябрь 2021 года — 510 пациент, марте, сентябре и ноябре 2022 г. - 705 пациентов) показал высокую частоту пациентов ≥ 60 лет, находящихся на стационарном лечении: 64,8% случаев составляли лица старше 60 лет, при этом в 2022 г. доля госпитализированных больных ≥ 60 лет была выше на 18,1% и 16,7% по сравнению с 2020 и 2021 гг. (2020 г. - 56,7%, 2021 г. - 58,1%, 2022 г. - 74,8%) (рисунок 4.1).

Рисунок 4.1

Структура больных, госпитализированных в инфекционный стационар Волгоградской области в 2020-2022 гг., по возрастным группам.



Летальность пациентов старческого возраста и долгожителей в несколько раз превышала летальность пациентов пожилого возраста (рисунок 4.2).

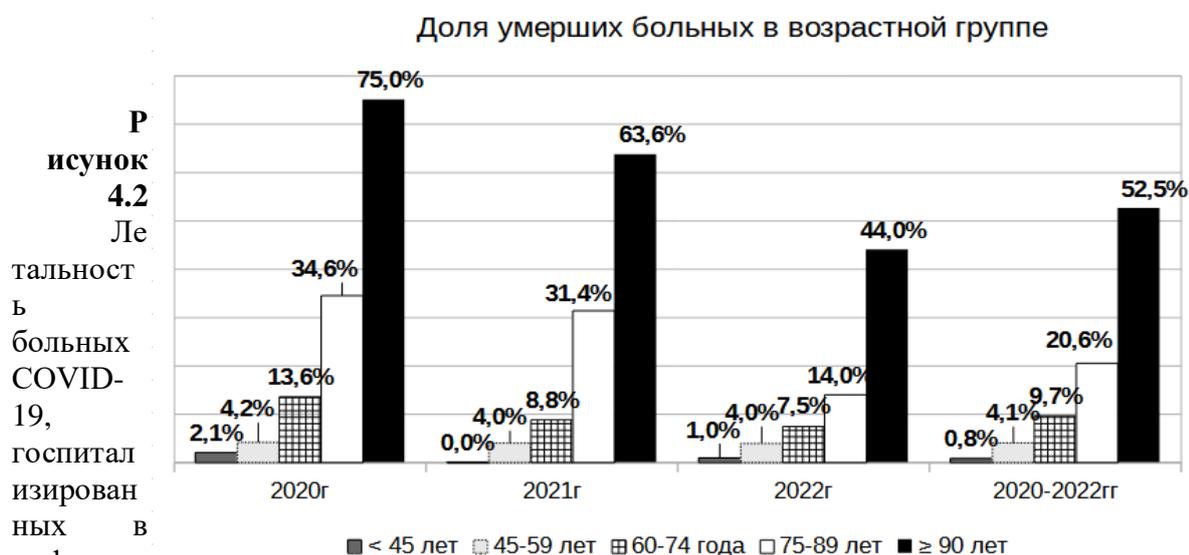


Рисунок 4.2. Летальность больных COVID-19, госпитализированных в инфекционные отделения Волгоградской области в 2020-2022 гг., в зависимости от возрастной группы.

Непосредственная причина смерти у пациентов ≥ 60 лет — острый респираторный дистресс синдром (ОРДС) (129/160 умерших пациентов, 80,6%), острый инфаркт миокарда (13/160, 8,0%), декомпенсация сердечной недостаточности (8/160, 5,0%), тромбоэмболия лёгочной артерии (2/160, 1,3%), синдром системной воспалительной реакции, отёк головного мозга (2/160, 1,3%), кровоизлияние в головной мозг (1/160, 0,6%), декомпенсация сахарного диабета, уремия (1/160, 0,6%), синдром распада опухоли (1/160, 0,6%), без вскрытия (1/160, 0,6%).

У всех умерших пациентов < 60 лет, которым проводили вскрытие (15/16, 93,8%), непосредственная причина смерти — ОРДС.

Шанс летального исхода не зависимо от причины у больных COVID-19 60 лет и старше, госпитализированных в инфекционный стационар Волгоградской области в 2020-2022 гг., был выше в 6 раз, по сравнению с пациентами в возрасте до 60 лет (таблица 4.1).

Показатели летальности больных COVID-19, госпитализированных в инфекционные отделения Волгоградской области в 2020-2022 гг., в зависимости от возраста

	≥ 60 лет, летальный исход		< 60 лет, летальный исход		ОШ [95 ДИ]	p
	есть (%)	нет	есть (%)	нет		
14-дневная летальность						
2020	25 (10,0)	225	4 (2,1)	187	5,19 [1,78- 15,19]	0,0013
2021	26 (8,8)	270	1 (0,5)	213	20,51 [2,76-152,37]	0,0016
2022	49 (9,3)	478	4 (2,2)	174	4,46 [1,59-12,54]	0,0023
2020-2022	100 (9,3)	973	9 (1,5)	574	6,55 [3,29-13,07]	<0,001
28-дневная летальность						
2020	45 (18,0)	205	7 (3,7)	184	5,78 [2,54-13,11]	<0,001
2021	47 (15,9)	249	5 (2,3)	209	7,89 [3,08-20,20]	<0,001
2022	60 (11,4)	467	4 (2,2)	174	5,59 [2,00-15,61]	<0,001
2020-2022	152 (14,2)	921	16 (2,7)	567	5,85 [3,46- 9,89]	<0,001
60-дневная летальность						
2020	48 (19,2)	202	7 (3,7)	184	6,25 [2,76-14,15]	<0,001
2021	48 (16,2)	248	5 (2,3)	209	8,09 [3,16-20,70]	<0,001
2022	64 (12,1)	463	4 (2,2)	174	6,01 [2,16-16,76]	<0,001
2020-2022	160 (14,9)	913	16 (2,7)	567	6,21 [3,68-10,49]	<0,001

ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал

Шанс летального исхода у больных COVID-19 ≥ 75 лет, госпитализированных в инфекционный стационар Волгоградской области в 2020-2022 гг., был выше в 3 раза, по сравнению с пациентами в возрасте 60-74 года (ОШ 2,91, 95% ДИ 2,07-4,11, p<0,001).

Шанс летального исхода у больных COVID-19 ≥ 90 лет, госпитализированных в инфекционный стационар Волгоградской области в 2020-2022 гг., был выше в 4 раза по сравнению с пациентами в возрасте 75-89 лет (ОШ 4,27, 95% ДИ 2,18-8,35, p<0,001).

Среди пациентов ≥ 60 лет преобладали женщины. Пациенты ≥ 60 лет дольше находились на стационарном лечении (таблица 4.2). У пациентов старших возрастных групп по данным компьютерной томографии (КТ)/рентгенографии (РГ) чаще встречалось поражение лёгких 3-4 степени, была выше распространённость гипертонической болезни, фибрилляции предсердий, постинфарктного кардиосклероза, последствий инсульта, нарушений углеводного обмена (таблица 4.2).

Таблица 4.2

Характеристика больных COVID-19, госпитализированных в инфекционные отделения Волгоградской области в 2020-2022 гг., в зависимости от возрастной группы.

Признак	≥ 60 лет 2020-2022, n=1073	< 60 лет 2020-2022 n=583	p
Мужчины/Женщины (%)	396/677 (36,9/63,1)	357/226 (61,2/38,8)	<0,001*
Койко-день, M \pm σ	12,7 \pm 6,8	12,0 \pm 7,1	0,045**
Поражение лёгких нет/КТ(РГ)1-2/КТ(РГ)3-4 (%)	219/577/277 (20,4/53,8/25,8)	150/306/127 (25,7/52,5/21,8)	0,0078*
Гипертоническая болезнь (%)	864 (80,5)	189 (32,4)	<0,001*
Фибрилляция предсердий (%)	155 (14,5)	18 (3,1)	<0,001*
Инфаркт миокарда в анамнезе (%)	114 (10,6)	11 (1,9)	<0,001*
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (%)	70 (6,5)	6 (1,0)	<0,001*
Нарушения углеводного обмена (%)	355 (33,1)	118 (20,2)	<0,001*

*- критерий χ^2 Пирсона **- критерий Стьюдента, КТ — компьютерная томография, РГ-рентгенография

Размер выборки и относительно высокий процент летальных исходов у пациентов старших возрастных групп по сравнению с молодыми пациентами позволял выявить статистическую связь между летальным исходом и проводимой фармакотерапией.

Влияние этиотропной терапии на показатели летальности у пациентов старших возрастных групп.

Ранний контроль репликации вирусной РНК и применение направленной противовирусной терапии является важнейшим элементом улучшения прогноза заболевания за счет снижения возрастающей вирусной нагрузки и предупреждения развития осложнений. На всем протяжении пандемии перечень возможных к назначению противовирусных средств для этиотропной терапии COVID-19 менялся в зависимости от накопленных данных об эффективности того или иного препарата и появления в арсенале врачей новых лекарственных средств. Около трети больных COVID-19 в 2020 и 2021 гг. в стационаре получали противовирусные средства, а в 2022 г. их было около 90%, при этом больным ≥ 60 лет препараты для этиотропной терапии назначали реже, чем пациентам < 60 лет (таблица 4.3).

В сентябре 2020 г. среди пациентов всех возрастов, госпитализированных в инфекционный стационар и получающих противовирусную терапию, в том числе комбинированную или последовательную, наиболее часто назначался умифеновир (75/119, 63,0% пациентов). Фавипиравир получали 15/119 (12,6%) пациентов, гидроксихлорохин - 7/119 (5,9%), препараты интерферона — 6/119 (5,0%), триазавирин 6/119 (5,0%), лопинавир/ритонавир 2/119 (1,7%), осельтамивир 1/119 (0,8%), ингавирин 7/119 (5,9%) при неподтвержденной инфекции SARS-CoV-2.

В марте и сентябре 2021 г. большинство назначений этиотропной терапии приходилось на фавипиравир (48/91, 52,7% пациентов, получающих противовирусную терапию), 26/91 (28,6%) пациентов получали препараты интерферона, 9/91 (9,9%) - умифеновир, 2/91 (2,2%) - гидроксихлорохин, 2/91 (2,2%) - триазавирин и 4/91 (4,4%) - ремдесивир.

В марте, сентябре и ноябре 2022 г. большинство пациентов получали ремдесивир (294/608, 48,4% пациентов, получающих противовирусную терапию) или фавипиравир (264/608, 43,4%), в том числе части пациентам назначался

фавипиравир после введения ремдесивира. Препараты интерферона использовались в 56/608 (9,2%) случаях, умифеновир — 4/608 (0,7%) и 1 пациент получил сотровимаб.

Таблица 4.3

Частота назначений наиболее часто применяемых групп препаратов у больных COVID-19, госпитализированных в инфекционный стационар Волгоградской области в 2020-2022 гг., в зависимости от возраста

	2020			2021			2022		
	≥ 60 лет n=250	<60 лет n=191	p*	≥ 60 лет n=296	<60 лет n=214	p*	≥ 60 лет n=527	<60 лет n=178	p*
Противовирусные (%)	65 (26,0)	54 (28,3)	0,595	34 (11,5)	57 (26,6)	<0,001	447 (84,8)	161 (90,5)	0,060
Кортикостероиды (%)	234 (93,6)	179 (93,7)	0,960	288 (97,3)	199 (93,0)	0,021	464 (88,1)	102 (57,3)	<0,001
Противовоспалительные ГИБП (%)	22 (8,8)	29 (15,2)	0,038	80 (27,0)	102 (47,7)	<0,001	140 (26,6)	31 (17,4)	0,014
Ингибиторы янускиназа (%)	0	0		10 (3,4)	6 (2,8)	0,714	0	0	
Антикоагулянты (%)	213 (85,2)	179 (93,7)	0,005	290 (98,0)	197 (92,1)	0,002	510 (96,8)	165 (92,7)	0,020
Антибактериальные (%)	239 (95,6)	181 (94,8)	0,683	134 (45,3)	105 (49,1)	0,397	208 (39,5)	63 (35,4)	0,334
Муколитики (%)	155 (62,0)	147 (77,0)	<0,001	260 (87,8)	181 (84,6)	0,289	405 (76,9)	99 (55,6)	<0,001
Парацетамол и НПВС (%)	113 (45,2)	100 (52,4)	0,137	138 (46,6)	129 (60,3)	0,002	161 (30,6)	93 (52,3)	<0,001
иАПФ/АРА (%)	35 (14)	14 (7,3)	0,027	114 (38,5)	27 (12,6)	<0,001	225 (42,7)	29 (16,3)	<0,001
Статины (%)	7 (2,8)	2 (1,1)	0,198	137 (46,3)	49 (22,9)	<0,001	193 (36,6)	13 (7,3)	<0,001
Бета-блокаторы (%)	42 (16,8)	23 (12,0)	0,163	112 (37,8)	50 (23,4)	<0,001	196 (37,2)	39 (21,9)	<0,001
Инсулин (%)	54 (21,6)	25 (13,1)	0,021	59 (19,9)	19 (8,9)	<0,001	64 (12,1)	10 (5,6)	0,014
Омепразол (%)	179 (71,6)	143 (74,9)	0,444	284 (96,0)	180 (84,1)	<0,001	479 (90,9)	116 (65,2)	<0,001

* - критерий χ^2 Пирсона

ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, НПВС-нестероидные противовоспалительные средства, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина

В связи с тем, что количество умерших пациентов ≥ 60 лет на порядок превышало количество умерших пациентов < 60 лет, связь между приёмом отдельных ЛС и летальным исходом на данном этапе оценивалась только у пациентов ≥ 60 лет. В 2022 г. шанс летального исхода у пациентов ≥ 60 лет, получающих противовирусную терапию (преимущественно ремдесивир или фавипиравир) был на 64% ниже по сравнению с пациентами ≥ 60 лет, не получающих препараты этиотропной терапии (таблица 4.4).

Таблица 4.4

60-дневная летальность пациентов пожилого, старческого возраста и долгожителей в зависимости от приёма противовирусных препаратов

	Получали препарат, летальный исход		Не получали препарат, летальный исход		ОШ [95 ДИ]	p
	есть (%)	нет	есть (%)	нет		
≥ 60 лет						
2020	13 (20)	52	35 (18,9)	150	1,07 [0,53-2,18]	0,849
2021	8 (23,5)	26	40 (15,2)	222	1,71 [0,72-4,04]	0,219
2022	45 (10,1)	402	19 (23,8)	61	0,36 [0,20-0,66]	<0,001
2020-2022	66 (12,1)	480	94 (17,8)	433	0,63 [0,45-0,89]	0,008
≥ 75 лет						
2020	4 (28,6)	10	18 (40)	27	0,60 [0,16-2,21]	0,440
2021	6 (60,0)	4	23 (32,4)	48	3,13 [0,80- 12,19]	0,088
2022	30 (13,6)	190	14 (35,0)	26	0,29 [0,14-0,62]	<0,001
2020-2022	40 (16,4)	204	55 (35,3)	101	0,36 [0,23-0,58]	<0,001

ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, p — критерий χ^2 Пирсона

Влияние иммуносупрессоров на показатели летальности у пациентов старших возрастных групп.

В 2020 и 2021 гг. кортикостероиды (дексаметазон, метилпреднизолон и преднизолон) получало более 90% пациентов старше и младше 60 лет. В 2022 г. частота назначения кортикостероидов снизилась в большей степени для пациентов < 60 лет, что возможно было связано с более лёгким течением COVID-19 у госпитализированных больных этой возрастной группы (таблица 4.3). Ингибитор янус-киназ барицитиниб с небольшой частотой применялся только в 2021 г. В

2020 и 2021 гг. пациенты < 60 лет почти в 2 раза чаще получали ГИБП по сравнению с пациентами ≥ 60 лет, при этом в 2021 г. один или два из 4 ГИБП (тоцилизумаб, олокизумаб, левилимаб, сарилумаб) назначались каждому второму больному COVID-19 < 60 лет. В 2022 г. по сравнению с 2021 г. частота назначений ГИБП пациентам < 60 лет снизилась в 2,7 раз. Самая низкая частота назначений ГИБП больным COVID-19 ≥ 60 лет наблюдалась в сентябре 2020 г., в связи с чем их, вероятно, их получали только пациенты с самым тяжёлым течением заболевания. Шанс летального исхода у пациентов ≥ 60 лет, получающих ГИБП в 2020 г. был значимо выше по сравнению с пациентами ≥ 60 лет, не получающими ГИБП (ОШ 6,40, 95% ДИ 2,57-15,93, $p < 0,001$) (таблица 4.5).

Таблица 4.5

60-дневная летальность пациентов пожилого, старческого возраста и долгожителей в зависимости от приёма противовоспалительных генно-инженерных препаратов

	Получали препарат, летальный исход		Не получали препарат, летальный исход		ОШ [95 ДИ]	p
	есть (%)	нет	есть (%)	нет		
≥ 60 лет						
2020	12 (54,5)	10	36 (15,8)	192	6,40 [2,57-15,93]	<0,001
2021	14 (17,5)	66	34 (15,7)	182	1,14 [0,57- 2,25]	0,715
2022	22 (15,7)	118	42 (10,9)	345	1,53 [0,88-2,67]	0,067
2020-2022	48 (19,8)	194	112 (13,5)	719	1,59 [1,09-2,31]	0,017
≥ 75 лет						
2020	2 (66,7)	1	20 (35,7)	36	3,6 [0,31-42,22]	0,280
2021	5 (38,5)	8	24 (35,3)	44	1,14 [0,34-3,89]	0,827
2022	13 (20,3)	51	31 (15,8)	165	1,36 [0,66-2,78]	0,405
2020-2022	20 (25,0)	60	75 (23,4)	245	1,09 [0,62-1,92]	0,769

ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, p — критерий χ^2 Пирсона

В 2022 г. пациенты ≥ 60 лет получали ГИБП (олокизумаб и/или левилимаб) чаще, чем пациенты < 60 лет (таблица 5.3), а в 2020 и 2021 гг. отмечается ограничение частоты назначения ГИБП у больных COVID-19 старческого возраста и долгожителей в пользу более молодых пациентов. Так частота назначения ГИБП у пациентов ≥ 75 лет в 2020 г. составила 5,1% (3/59), в 2021 г. -

16,0% (13/81), а в 2022 г. уже четверть пациентов ≥ 75 лет (24,6%, 64/260) получали ГИБП. Эксперты Российской ассоциации геронтологов и гериатров в обсуждении оказания медицинской помощи пациентам пожилого и старческого возраста с COVID-19 подняли вопросы об агрессивности тактики ведения, направленной на продление жизни. В соответствии с соглашением интенсивной терапии может быть подвергнут пациент, у которого ожидается хорошее или приемлемое состояние здоровья и качество жизни после выписки (Ткачева О.Н. и соавт., 2020). Тем не менее, пожилой и старческий возраст не является противопоказанием для применения ГИБП, однако эффективность и безопасность применения данных препаратов у пациентов старческого возраста и долгожителей требует отдельного изучения. У пожилых больных, пациентов старческого возраста и долгожителей COVID-19 протекает в более тяжелой форме с более частым летальным исходом по сравнению с молодыми пациентами, что может быть обусловлено наличием сопутствующей патологии компенсированного или декомпенсированного характера, утяжеляющих основное заболевание.

4.2. Результаты исследования «случай-контроль» (летальный исход) с использованием метода подбора пар

Среди медицинских карт пациентов, находившихся на лечении в сентябре 2020 года, марте, сентябре 2021 года и марте, сентябре и ноябре 2022 г. для анализа было отобрано 266 карт больных с подтверждённым диагнозом COVID-19 тяжёлого или крайне-тяжёлого течения (3 или 4 степень поражения лёгких по данным КТ/РГ лёгких), выписанных на амбулаторное лечение, завершившееся выздоровлением. Среди медицинских карт пациентов, находившихся на лечении в этот же период (6 месяцев) и 4 смежных месяца (октябрь, ноябрь 2021 года, февраль, октябрь 2022 г) было отобрано 246 карт больных с основным посмертным диагнозом в патолога-анатомическом заключении: коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19.

При сравнении пациентов с летальным исходом от COVID-19 и выздоровевших пациентов с подтверждённым диагнозом COVID-19 тяжёлого и крайне-тяжёлого течения выявлена значимая разница по таким параметрам, как возраст, длительность госпитализации, процент поражения лёгких, сопутствующие заболевания. Средний возраст выздоровевших пациентов был достоверно ниже по сравнению с возрастом пациентов с летальным исходом, в медицинских картах реже встречался диагноз ишемической болезни сердца. Длительность стационарного лечения (количество койко-дней) была выше у выздоровевших пациентов. Максимальный процент поражения лёгких был ниже в группе пациентов с летальным исходом, что вероятно было связано с невозможностью проведения повторного КТ у пациентов в связи с тяжестью состояния и нахождением на ИВЛ, в то время как обязательным критерием отбора в группу случая было тяжёлое/средне-тяжёлое течение COVID-19 с 3 и 4 степенью поражения лёгких по данным КТ/РГ (таблица 4.6).

Таблица 4.6

Исходная характеристика пациентов исследования «случай-контроль» до подбора пар

Характеристика	Группа 1 «Летальный исход» n=246	Группа 2 «тяжёлое, крайне тяжёлое течение COVID-19, выздоровление» n=266	p
Средний возраст, лет, M±σ	71,3±13,6	63,2±14,2	<0,001*
Мужчины/Женщины (%)	118/128 (48,0)	122/144 (45,9)	0,634**
Койко-день, M±σ	11,4±9,2	16,9±8,0	<0,001*
Поражение лёгких по КТ/РГ %, M±σ	55,2±20,9	62,1±11,5	<0,001*
Лейкоциты тах, 10 ⁹ /л, M±σ	17,6±8,5	13,7±5,7	<0,001*
Прокальцитонин тах нг/мл M±σ	5,6±16,9	2,5±11,1	0,1472
СРБ тах мг/мл, M±σ	234,9±139,4	138,5±131,3	<0,001*
Д-димер тах нг/мл, M±σ	2680,8±1833,2	1248,4±1419,8	<0,001*
АЧТВ тах с, M±σ	58,8±28,5	39,7±19,2	<0,001*
Креатинин тах мкмоль/л, M±σ	155,6±130,0	98,2±35,7	<0,001*
АСТ тах ЕД/л, M±σ	104,6±239,2	60,4±50,6	0,0112
АЛТ тах ЕД/л, M±σ	96,7±193,6	105,1±106,0	0,5803
Сопутствующие заболевания**			
Гипертоническая болезнь (%)	204 (82,9)	160 (60,2)	<0,001
Стенокардия (%)	78 (31,7)	16 (6,0)	<0,001
Инфаркт миокарда в анамнезе (%)	44 (17,9)	17 (6,4)	<0,001
Фибрилляция предсердий (%)	48 (19,5)	21 (7,9)	<0,001
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (%)	15 (6,1)	13 (4,9)	0,548
Нарушения углеводного обмена (%)	73 (29,7)	82 (30,8)	0,777

*- критерий Стьюдента, ** - критерий χ² Пирсона

У умерших пациентов значимо выше были максимальные значения лабораторных параметров, характеризующих воспаление (С-реактивный белок СРБ), тромбообразование (Д-димер), активность печёночных проб (АСТ), уровень креатинина и лейкоцитов (таблица 4.6).

Почти все (около 90% и более) выздоровевшие и умершие пациенты в стационаре получали глюкокортикостероиды, антикоагулянты и омепразол, в то время как препараты этиотропной терапии назначались менее чем половине пациентов. Низкий процент назначения препаратов этиотропной терапии мог быть связан как с доступностью противовирусных препаратов в период госпитализации, так и с поздними сроками госпитализации пациентов от момента начала заболевания и, возможно, в предшествующими курсами противовирусной терапии, проведёнными на амбулаторном этапе лечения. Антибактериальную терапию получало более 60 % выздоровевших и умерших пациентов (таблица 4.7).

Таблица 4.7

Фармакотерапия пациентов в исследовании «случай-контроль» до подбора пар

Характеристика	Группа 1 «Летальный исход» n=246	Группа 2 «тяжёлое, крайне тяжёлое течение COVID-19, выздоровление» n=266	p
Противовирусные из рекомендаций (%)	72 (29,3)	114 (42,9)	0,002
Интерфероны/индукторы/умифеновир (%)	11 (4,5)	22 (8,3)	0,081
Фавипиравир и/или ремдесивир (%)	61 (24,8) 31/34	73 (27,4) 27/57	0,497
ГКС, %	230 (93,5)	253 (95,1)	0,430
ГКС > 150 мг по преднизолону (%)	69 (28,0)	93 (35,0)	0,093
Барицитиниб (%)	2 (0,8)	3 (1,1)	0,718
Противовоспалительные ГИБП (%)	85 (34,6)	131 (49,2)	<0,001
Циклофосфамид (%)	11 (4,5)	3 (1,1)	0,021
Антикоагулянты (%)	236 (95,9)	258 (97,0)	0,517
Антибактериальные препараты, %	158 (64,2)	170 (63,9)	0,941
Жаропонижающие, %	101 (41,1)	135 (50,8)	0,028
Муколитики, отхаркивающие, %	183 (74,4)	225 (84,6)	0,005
Омепразол, %	216 (87,8)	233 (87,6)	0,943

*- критерий Стьюдента, **- критерий χ^2 Пирсона

Летальный исход был ассоциирован с более редким назначением противовирусных препаратов, противовоспалительных генно-инженерных биологических препаратов, жаропонижающих средств и муколитиков и с более

частым назначением антикоагулянтов в высоких дозах и циклофосфида. Более частое назначение нефракционированного гепарина в высоких дозах через инфузомат могло быть одной из причины значимо более высоких значений активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) (таблица 4.7).

Дизайн исследования «случай-контроль» с использованием метода подбора пар позволил исключить влияния возраста, пола и преобладающего варианта вируса и доступности ЛС за счёт подбора одинакового временного периода проводимой терапии для пациентов из группы «случай» и «контроль». За 3 года пандемии арсенал лекарственных средств, применяемых для лечения COVID-19 претерпел значительные изменения, что особенно касалось препаратов этиотропной терапии. Так же варьировала вирулентность и патогенность преобладающих в определенный период штаммов вируса SARS-CoV-2, в связи с чем введение временного периода в критерии отбора пар являлось необходимым третьим параметром наряду с полом и возрастом для проведения исследования «случай-контроль» с использованием метода подбора пар.

Тем не менее, после подбора пар при сравнительном анализе пациентов групп «случай» и «контроль» сохранилась значимая разница в продолжительности госпитализации пациентов, проценте поражения лёгких, сопутствующей патологии и лабораторных параметрах (таблица 4.8).

Попытки добавить дополнительные критерии для отбора пар, а именно, совпадение в паре наличия или отсутствия сопутствующей патологии, такой как ишемическая болезнь сердца или нарушения углеводного обмена, не привело к получению статистически значимых результатов из-за низкого объёма получаемой выборке, в связи с чем данные значения в работе не приводятся.

Таблица 4.8

Исходная характеристика пациентов исследования «случай-контроль» в подобранных парах

Характеристика	Группа 1 «Летальный исход» n=148	Группа 2 «Выздоровление» n=148	p
Средний возраст, лет, М±σ	68,3±12,5	68,2±12,6	0,9263*
Мужчины/Женщины (%)	69/79 (46,7)	69/79 (46,7)	1,000
Койко-день, М±σ	11,7±8,3	17,5±8,0	<0,001*
Поражение лёгких по КТ/РГ %, М±σ	53,4±21,3	61,7±11,2	<0,001*
Лейкоциты тах, 10 ⁹ /л, М±σ	17,0±8,3	13,6±6,1	<0,001*
Прокальцитонин тах нг/мл М±σ	4,9±14,7	2,8±13,6	0,439
СРБ тах мг/мл, М±σ	227,5±136,0	130,7±126,6	<0,001*
Д-димер тах нг/мл, М±σ	2481,8±1835,4	1378,0±1609,6	0,003
АЧТВ тах с, М±σ	59,8±29,5	41,9±21,1	<0,001*
Креатинин тах мкмоль/л, М±σ	153,6±138,3	101,8±41,1	<0,001*
АСТ тах ЕД/л, М±σ	107,5±204,7	57,2±40,6	0,011
АЛТ тах ЕД/л, М±σ	112,6±229,1	94,3±76,8	0,408
Сопутствующие заболевания**			
Гипертоническая болезнь (%)	121 (81,8)	103 (69,6)	0,015
Стенокардия (%)	54 (36,4)	14 (9,5)	<0,001
Инфаркт миокарда в анамнезе (%)	26 (17,6)	16 (10,8)	0,096
Фибрилляция предсердий (%)	29 (19,6)	12 (8,1)	<0,001
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (%)	8 (5,4)	11 (7,4)	0,477
Нарушения углеводного обмена (%)	56 (37,8)	46 (31,1)	0,222

*- критерий Стьюдента, **- критерий χ^2 Пирсона

Препараты интерферонов, индукторы интерферонов и/или умифеновир рекомендованы для лечения пациентов с лёгким течением COVID-19 и назначались крайне редко и только в группе «контроля» при госпитализации пациента, что, возможно, было связано с изменением степени тяжести COVID-19, нарастанию процента поражения лёгких и изменению окончательного диагноза выздоровевших пациентов в стороны тяжёлого или крайне-тяжёлого течения COVID-19, для лечения которого рекомендованы другие противовирусные препараты. В связи с этим, доверительный интервал обнаружения приёма препаратов интерферонов, индукторов интерферонов и/или умифеновира был

значимо (точный критерий Фишера) выше в группе «контроль», то есть в группе выздоровевших пациентов, однако рассчитать Отношение шансов по методу Мак-Немора не было возможно из-за количества дискордантных пар < 20.

Шанс обнаружение приёма таких противовирусных препаратов, как фавипиравир и/или ремдесивир, был вдвое ниже в группе «случай» у пациентов с летальным исходом, однако эта разница не достигла статистической значимости (таблица 4.9).

Таблица 4.9

Шанс обнаружения назначения противовирусных препаратов в стационаре у пациентов с летальным исходом, метод подбора пар.

Фактор риска	Количество пар, подверженных (+) и не подверженных (-) фактору риска				ОШ	95% ДИ		p*
	«случай»	+	+	-				
«контроль»	+	-	+	-				
Любой противовирусный препарат, входящий в рекомендации	37	17	26	68	0,654	0,355	1,205	0,169
Препараты интерферонов, индукторы интерферонов и/или умифеновир	0	0	10	138	-	0,000	0,546	<0,001**
Фавипиравир и/или ремдесивир	36	10	17	85	0,588	0,269	1,285	0,178
Фавипиравир	2	18	18	110	1,00	0,520	1,922	1,00
Ремдесивир	18	9	16	105	0,563	0,249	1,273	0,162

* критерий Мак-Немора, ** точный критерий Фишера при количестве дискордантных пар <20

Шанс обнаружение приёма олокизумаба был значимо ниже у пациентов с летальным исходом, в то время для глюкокортикостероидов рассчитать отношение шансов было невозможно из-за высокой частоты назначения этих препаратов в стационаре и, в связи с этим, невозможностью достижения количества дискордантных пар 20 и более при данном размере выборки. Применение глюкокортикостероидов в высоких дозах и других противовоспалительных генно-инженерных биологических препаратов так же реже встречалось у пациентов с летальным исходом, однако, как и в случае с противовирусными препаратами

фавипиравир и/или ремдесивир, не достигло статистической значимости (таблица 4.10).

Таблица 4.10

Шанс обнаружения назначения иммуносупрессоров в стационаре у пациентов с летальным исходом, метод подобранных пар.

Фактор риска	Количество пар, подверженных (+) и не подверженных (-) фактору риска				ОШ	95% ДИ		p*
	«случай»	+	+	-				
«контроль»	+	-	+	-				
Глюкокортикостероиды	137	2	9	0	-	0,048	1,023	0,035**
Глюкокортикостероиды в высоких дозах (>150 мг по преднизолону)	18	21	32	77	0,545	0,378	1,138	0,131
Любой ГИБП	31	31	46	40	0,674	0,427	1,063	0,087
Повторное введение ГИБП	0	6	8	134	-	0,215	2,465	0,607
Раннее введение ГИБП (1-2 сутки стационарного лечения)	4	22	30	92	0,733	0,423	1,2713	0,267
Тоцилизумаб	2	20	11	115	1,818	0,871	3,795	0,106
Олокизумаб	7	20	40	81	0,500	0,292	0,855	0,010
Левелимаб	4	12	17	115	0,706	0,337	1,478	0,353
Сарилумаб, секукинумаб или нетакимаб	0	3	2	143	-	0,172	17,96	0,688**
Циклофосфамид	0	6	1	141	-	0,728	276,0	0,070**

* критерий Мак-Немора, ** точный критерий Фишера при количестве дискордантных пар <20

Шанс обнаружения назначения введения нефракционированного гепарина внутривенно через инфузомат был более чем в 4 раза выше у пациентов группы «случай». Это могло быть связано с тактикой перевода пациентов на внутривенное введение антикоагулянтов при развитии шока, полиорганной недостаточности и нахождении пациента в условиях палаты реанимации и интенсивной терапии, что характерно чаще для пациентов с летальным исходом (таблица 4.11).

Таблица 4.11

Шанс обнаружения назначения антикоагулянтов, антибиотиков, НПВС, муколитиков и омепразола в стационаре у пациентов с летальным исходом, метод подбора пар.

Фактор риска	Количество пар, подверженных (+) и не подверженных (-) фактору риска				ОШ	95% ДИ		p*
	«случай»	+	+	-		-		
«случай»	+	+	-	-				
«контроль»	+	-	+	-				
Антикоагулянты	142	2	4	0	-	0,045	3,489	0,438**
Терапевтические дозы НФГ/НМГ	22	46	32	48	1,438	0,916	2,257	0,113
НФГ через инфузомат	2	48	11	87	4,364	2,267	8,402	<0,001
НМГ, терапевтические дозы	9	19	33	87	0,576	0,328	1,013	0,052
Антибиотики	62	42	28	16	1,500	0,930	2,420	0,094
Муколитики	99	12	31	6	0,387	0,199	0,754	0,004
НПВС и неопиоидные анальгетики	33	34	43	38	0,791	0,504	1,240	0,305
Омепразол	122	11	13	2	0,846	0,379	1,889	0,683

* критерий Мак-Немора, ** точный критерий Фишера при количестве дискордантных пар <20

Несмотря на тот факт, что ухудшение тяжести состояния пациента, связанное с нарастанием проявлений системной воспалительной реакции и «цитокинового шторма», наблюдаемое перед летальным исходом, могло являться поводом к изменению тактики лечения пациента и приводить к дополнительному введению и/или увеличению дозы иммуносупрессоров как терапии отчаяния, данные проведённого исследования «случай-контроль» подтверждают эффективность противовоспалительной терапии (как кортикостероидов, так и ГИБП, особенно олокизумаба) по предотвращению летального исхода у пациентов с COVID-19 тяжёлого и крайне-тяжёлого течения. Терапия новыми противовирусными препаратами фавипиравир и/или ремдесивир в стационарных условиях возможно так же снижает риск наступления летального исхода в данной группе пациентов, что требует дальнейших сравнительных исследований, которые описаны в последующих главах данной работы.

ГЛАВА 5. ОЦЕНКА РИСКА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 В ИНФЕКЦИОННЫХ ОТДЕЛЕНИЯХ ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОВОДИМОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

В результате анализа медицинских карт пациентов было выявлено только одно оформленное сообщение о нежелательной реакции НР (неэффективность вакцинации) у пациентки с летальным исходом на фоне вирусной пневмонии COVID-19, в остальных случаях о развитии НР при проведении фармакотерапии можно было судить косвенно по анализу дневниковых записей и данных лабораторных исследований в медицинских картах. Основной фокус внимания при оценке риска НР уделялся уже описанным в литературе часто встречающимся НР, связанным с механизмом действия лекарственных препаратов, таким как

- кровотечения на фоне применения антикоагулянтов,
- вторичные инфекции при применении иммуносупрессоров,
- реакции лекарственной гепатотоксичности при применении противовирусных препаратов и других потенциально гепатотоксичных ЛС.

Несмотря на высокую частоту назначения антикоагулянтов в терапевтической дозе, количество геморрагических осложнений по данным медицинских карт было не велико и составило 0,9% для тяжёлых геморрагий (14 из 1554 случаев назначения антикоагулянтов в сентябре 2020 года, марте, сентябре 2021 года и марте, сентябре и ноябре 2022 г.), при этом была выявлена недостоверная связь между риском развития геморрагических осложнений и возрастом пациента.

Согласно данным медицинских карт у пациентов ≥ 60 лет на фоне применения антикоагулянтов тяжёлые геморрагические осложнения наблюдались в 12/1013 случаях (1,2%) (кровоизлияние в головной мозг — 1 пациент, желудочно-кишечное кровотечение - 3, кровотечение из половых путей — 1,

гематомы мягких тканей — 7 пациентов). У 14/1013 (1,4%) пациентов ≥ 60 лет на фоне применения антикоагулянтов уровень тромбоцитов снижался $< 50 \cdot 10^9/\text{л}$. Среди пациентов < 60 лет на фоне применения антикоагулянтов геморрагические осложнения встречались реже (2/541 (0,4%) случая - гематомы мягких тканей), в то время как частота снижения уровня тромбоцитов $< 50 \cdot 10^9/\text{л}$ была сопоставима с пациентами ≥ 60 лет (8/541 (1,5%) случаев). Отношение шансов геморрагических осложнений на фоне применения антикоагулянтов у пациентов ≥ 60 лет по сравнению с пациентами < 60 лет составило 3,23 (95% ДИ 0,72-14,49, $p=0,063$). Среди пациентов ≥ 75 лет, получающих антикоагулянты, геморрагические осложнения встречались в 8/368 случаях (2,2%) (ОШ 5,99, 95% ДИ 1,27-28,36, $p=0,12$ по сравнению с пациентами < 60 лет).

Большинство антикоагулянтов, применяемых в отделениях для лечения COVID-19, выводятся почками и в случае нарушения выделительной функции почек риск кровотечений увеличивается. У пациентов старших возрастных групп клиренс креатинина снижен пропорционально увеличению возраста, что может являться одной из причин повышенного риска кровотечений. Для пожилых пациентов так же характерна полиморбидность и полипрагмазия, что увеличивает риск межлекарственных взаимодействия, а так же более высокий риск падений, что приводит к развитию гематом мягких тканей, тяжесть которых выше на фоне применения антикоагулянтов в высоких дозах. Более высокая частота тяжёлого течения COVID-19, характерного для пациентов старших возрастных групп, приводит к усилению проводимой фармакотерапии, в том числе, к переводу на терапевтические дозы антикоагулянтов.

Частота развития вторичных инфекций, преимущественно бактериальных, и нарушений функции печени у больных COVID-19, находившихся на стационарном лечении, позволила провести исследования по типу «случай-контроль».

5.1. Оценка риска вторичных бактериальных инфекций у больных COVID-19, получающих противовоспалительные генно-инженерные биологические препараты

Одним их типичных осложнений лекарственной терапии иммуносупрессорами, описанными в литературе, являются различные инфекционные процессы. Применяемые для профилактики и лечения цитокинового шторма при COVID-19 противовоспалительные генно-инженерные биологические препараты, такие как тоцилизумаб, сарилумаб и другие, могут повышать риск развития бактериальных и других инфекций, а активный инфекционный процесс является противопоказанием для введения этих препаратов в ревматологической практике. По данным клинических исследований тоцилизумаба у пациентов с ревматоидным артритом наиболее частыми нежелательными реакциями были инфекции верхних дыхательных путей. В крупном когортном исследовании, охватывающем около 50 тысяч больных ревматоидным артритом, получающих биологическую терапию, риск серьезных бактериальных инфекций был выше у пациентов, принимавших тоцилизумаб, по сравнению с пациентами, принимавшими ингибиторы фактора некроза опухоли α (Pawar A. et al., 2019). Частота серьезных инфекций на фоне терапии другим антагонистом интерлейкина-6 сарилумабом в исследовании у пациентов с ревматоидным артритом была сопоставима с частотой осложнений на фоне терапии тоцилизумабом, что позволяет сделать вывод о класс-специфичности указанной нежелательной реакции (Choy E. et al., 2019).

Для выявления наличия и степени выраженности связи между применением противовоспалительных ГИБП и развитием вторичных бактериальных инфекций у больных COVID-19 было проведено исследование «случай-контроль» с использованием метода подбора пар.

Было проанализировано 1296 медицинских карт пациентов, госпитализированных в инфекционный госпиталь Волгоградской области с диагнозом COVID-19 в сентябре 2020 года, марте, сентябре 2021 года и марте, сентябре и ноябре 2022 г., находящиеся на стационарном лечении не менее 5 суток. Признаки бактериальной инфекции в первые 2 суток после поступления в стационар были обнаружены в 5,9% случаях (77/1296), их исключали из исследования на первом этапе. Ещё 5,6% медицинских карт пациентов (73/1296) были исключены из исследования в виду трудностей трактовки клинических данных.

Среди оставшихся 1146 медицинских карт пациентов у 512 были признаки вторичной бактериальной инфекции (более 2 суток с момента поступления в стационар): лейкоцитоз $\geq 12 \cdot 10^9/\text{л}$, прокальцитонин $\geq 0,5$ нг/мл и/или данные аутопсии (вирусно-бактериальная пневмония) (группа «случай» до подбора пар).

У 389 пациентов на протяжении всей госпитализации уровень лейкоцитов составлял $< 11 \cdot 10^9/\text{л}$, прокальцитонин $< 0,5$ нг/мл и в медицинской карте отсутствовало описание клинических признаков бактериальной инфекции (группа «контроль» до подбора пар).

Среди пациентов с признаками вторичной бактериальной инфекцией (группа «случай» до подбора пар) доля мужчин и доля лиц с сопутствующей гипертонической болезнью, перенесших инфаркт миокарда или инсульт была выше по сравнению с пациентами без признаков инфекции (таблица 5.1). Пациенты с признаками вторичной бактериальной инфекцией дольше находились на стационарном лечении, имели больший процент поражения лёгких по данным КТ и/или РГ и чаще умирали (ОШ летального исхода 5,64, 95ДИ 3,54-8,98).

Таблица 5.1

Исходная характеристика пациентов в исследовании «случай-контроль» (бактериальная инфекция) до подбора пар.

	Все пациенты		p
	«случай»	«контроль»	
Признаки бактериальной инфекции	есть n=512	нет n=389	
Мужчины/Женщины (%)	211/301 (41,2/58,8)	120/269 (30,8/69,2)	0,002
Средний возраст, лет, M±σ	65,5±14,6	64,7±15,9	0,432
Койко-день, M±σ	15,3±7,5	12,1±5,6	<0,001
Процент поражения лёгких, M±σ	44,8±23,1	29,5±23,5	<0,001
Поражение лёгких нет/КТ(РГ)1-2/КТ(РГ)3-4 (%)	35/253/224 (6,8/49,4/43,8)	93/224/72 (23,9/57,6/18,5)	<0,001
Выздоровел/умер (%)	378/134 (73,8/26,2)	366/23 (94,1/5,9)	<0,001
Гипертоническая болезнь (%)	366 (71,5)	252 (64,8)	0,032
Фибрилляция предсердий (%)	74 (14,5)	43 (11,1)	0,133
Инфаркт миокарда в анамнезе (%)	55 (10,7)	25 (6,4)	0,025
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (%)	22 (4,3)	20 (5,1)	0,552
Нарушения углеводного обмена (%)	166 (32,4)	114 (29,3)	0,317
Лейкоциты* 10 ⁹ /л, M±σ	17,0±6,2	8,3±1,8	<0,001
Прокальцитонин*, нг/мл	2,1±8,2	0,2±0,2	<0,001
СРБ* мг/мл, M±σ	164,2±162,3	76,4±111,8	<0,001
Противовирусные препараты (%)	201 (39,3)	220 (56,6)	<0,001
Системные кортикостероиды (%)	478 (93,4)	337 (86,6)	<0,001
Антикоагулянты (%)	501 (97,9)	376 (96,7)	0,271
Антибиотики при поступлении (%)	307 (59,9)	172 (44,2)	<0,001

* максимальное значение в медицинской карте за период госпитализации, p — критерий Стьюдента для количественных признаков, критерий χ^2 Пирсона для качественных признаков, M — среднее арифметическое, σ — стандартное отклонение, СРБ — С-реактивный белок

Одним из критериев решения вопроса о назначении противовоспалительных ГИБП являлось отсутствие признаков бактериальной инфекции/сепсиса у пациентов. Назначение ГИБП встречалось у 38,2% (196/512) пациентов, у которых в последующем появились признаки вторичной

бактериальной инфекции (группа «случай» до подбора пар) и у 26,2% (102/389) пациентов без признаков инфекции на протяжении всей госпитализации (группа «контроль» до подбора пар). 14 пациентов группы «случай» и 4 пациента группы «контроль» получали 2 разных ГИБП. Среди ГИБП наиболее часто назначался олокизумаб (54,7%, 173/316 назначений), левилимаб встречался в 26,6% (84/316) назначений, тоцилизумаб — в 15,5% (49/316 назначений). Сарилумаб получали 7 пациентов, нетакимаб — 2 и секукинумаб — 1 пациент (таблица 5.2).

Таблица 5.2

Шанс обнаружения назначения противовоспалительных генно-инженерных противовоспалительных препаратов у пациентов с признаками вторичной бактериальной инфекции до подбора пар.

Фактор риска	«случай» 512		«контроль» 389		ОШ	95% ДИ		p
	+	-	+	-				
Все ГИБП	196	316	102	287	1,75	1,31	2,33	<0,001
Тоцилизумаб	33	479	16	373	1,61	0,87	2,96	0,126
Сарилумаб	6	506	1	388	4,60	0,55	38,37	0,121
Олокизумаб	107	406	66	323	1,29	0,92	1,81	0,142
Левелимаб	61	451	23	365	2,15	1,30	3,54	0,002
Нетакимаб	2	510	0	389	-	-	-	-
Секукинумаб	1	511	0	389	-	-	-	-

p-критерий χ^2 Пирсона

Для каждого пациента с признаками вторичной бактериальной инфекции («случай») подбирали пару среди пациентов без признаков бактериальной инфекции («контроль»), совпадающую со случаем по полу, возрасту (± 2 года), степени поражения лёгких (нет/0-1/3-4 степени по данным компьютерной томографии КТ или рентгенографии РГ лёгких), исходу (выздоровел/умер) и наличию/отсутствию нарушений углеводного обмена.

Методом подбора было сформировано 275 пар пациентов, идентичных по полу, возрасту, степени тяжести COVID-19, наличию или отсутствию нарушений углеводного обмена. Несмотря на то, что совпадение степени поражения лёгких

по данным КТ/РГ (нет/0-1/3-4 степень) было одним из критериев отбора в пары, максимальный процент поражения лёгких был выше в группе «случай» подобранных пар (таблица 5.3).

Таблица 5.3

Исходная характеристика пациентов в исследовании «случай-контроль» (бактериальная инфекция) в подобранных парах.

	Подобранные пары		
	«случай»	«контроль»	p
	есть n=275	нет n=275	
Признаки бактериальной инфекции			
Мужчины/Женщины (%)	91/184 (33,1/66,9)		1,000
Средний возраст, лет, M±σ	66,3±13,9	66,2±13,9	0,898
Койко-день, M±σ	16,0±7,1	12,4±5,5	<0,001
Процент поражения лёгких, M±σ	39,1±21,6	35,0±21,9	0,035
Поражение лёгких нет/КТ(РГ)1-2/КТ(РГ)3-4 (%)	19/184/72 (6,9/66,9/26,2)		1,000
Выздоровел/умер (%)	253/22 (92,0/8,0)		1,000
Гипертоническая болезнь (%)	199 (72,4)	180 (65,5)	0,079
Фибрилляция предсердий (%)	37 (13,5)	32 (11,6)	0,520
Инфаркт миокарда в анамнезе (%)	23 (8,4)	20 (7,3)	0,634
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (%)	9 (3,3)	17 (6,2)	0,108
Нарушения углеводного обмена (%)	77 (28,0)		1,000
Лейкоциты* 10 ⁹ /л, M±σ	16,6±5,8	8,4±1,8	<0,001
Прокальцитонин*, нг/мл	1,5±4,9	0,2±0,2	0,006
СРБ* мг/мл, M±σ	148,3±151,5	82,1±109,6	<0,001
Противовирусные препараты (%)	117 (42,5)	138 (50,2)	0,073
Системные кортикостероиды (%)	257 (93,5)	252 (91,6)	0,417
Антикоагулянты (%)	272 (98,9)	268 (97,6)	0,202
Антибиотики при поступлении (%)	142 (51,6)	122 (44,4)	0,088

* максимальное значение в медицинской карте за период госпитализации, p — критерий Стьюдента для количественных признаков, критерий χ^2 Пирсона для качественных признаков, M — среднее арифметическое, σ — стандартное отклонение, СРБ — С-реактивный белок

Шанс обнаружения назначения любого противовоспалительного ГИБП и левилимаба был значимо выше у пациентов с признаками вторичной бактериальной инфекции как в классическом исследовании «случай-контроль» (таблица 5.2), так и в исследовании «случай-контроль методом подобранных пар» (таблица 5.4).

Таблица 5.4

Шанс обнаружения назначения противовоспалительных генно-инженерных противовоспалительных препаратов у пациентов с признаками вторичной бактериальной инфекции в подобранных парах.

Фактор риска	Количество пар, подверженных (+) и не подверженных (-) фактору риска				ОШ	95% ДИ		p
	«случай»	+	+	-				
«контроль»	+	-	+	-				
Все ГИБП	45	65	27	138	2.41	1.54	3.77	<0,001
Тоцилизумаб	2	14	8	251	1.75	0.73	4.17	0,201
Сарилумаб	0	2	1	272	-	-	-	-
Олокизумаб	22	41	32	180	1.28	0.81	2.03	0,292
Левилимаб	2	31	9	233	3.44	1.64	7.23	<0,001

p-критерий Мак-Немара

Таким образом, применение всех ГИБП было ассоциировано с появлением признаков вторичной бактериальной инфекции (ОШ 2,41, 95 ДИ 1,54-3,77, $p < 0,001$), для левилимаба ОШ составило 3,44 (95ДИ 1,64-7,23, $p < 0,001$), для тоцилизумаба — 1,75 (95ДИ 0,73-4,17, $p = 0,201$), для олокизумаба — 1,28 (95ДИ 0,81-2,03, $p = 0,292$). Среди трёх препаратов (тоцилизумаб, олокизумаб, левилимаб) по данным проведенного исследования наибольшей безопасностью обладает отечественный препарат олокизумаб, однако требуется дальнейшее изучение сравнительной эффективности и безопасности применения противовоспалительных ГИБП у пациентов с COVID-19 и цитокиновым штормом.

5.2. Реакции лекарственной гепатотоксичности у больных COVID-19 на фоне проводимой фармакотерапии в условиях стационара

Повышение активности печеночных ферментов встречается у 32,6-76,3% пациентов, госпитализированных с COVID-19 и может являться следствием как основного заболевания, так и осложнением проводимой фармакотерапии. Лекарственное поражение печени у пациентов с COVID-19 наиболее часто связано с приёмом противовирусных лекарственных средств, а так же описано для противовоспалительных генно-инженерных лекарственных средств [Sodeifian F., Seyedalhosseini Z.S., Kian N. et al., 2021]. Информация о поражении печени, вызванными лекарственными средствами, в большинстве случаев получена из отдельных сообщений и количественная оценка риска отсутствует. Наиболее часто среди нежелательных реакций со стороны печени в отчётах о безопасности ЛС встречается повышение активности аланиновой трансаминазы (АЛТ). Изменение активности других печёночных ферментов, развитие гепатита, острой печёночной недостаточности встречается реже. Сывороточная АЛТ является одним из наиболее часто запрашиваемых биохимических тестов в клинической практике и является неотъемлемой частью диагностики и лечения пациентов как с заболеваниями печени, так и без.

Для выявления наличия и степени выраженности связи между повышением активности АЛТ и применением потенциально гепатотоксичных ЛС у госпитализированных больных COVID-19 было проведено исследование «случай-контроль» с использованием метода подбора пар.

Повышение активности АЛТ > 1 ВГН (42 Ед/л для мужчин, 30 Ед/л для женщин) при поступлении в стационар наблюдалось у 670/1296 (51,6%) больных COVID-19, ≥ 2 ВГН — у 145/1296 (11,5%). Среди пациентов с исходной активностью АЛТ < 1 ВГН проводили поиск пациентов с повышением активности АЛТ ≥ 3 ВГН на 5е или последующие сутки от начала фармакотерапии и

пациентов (группа «случай»), у которых активность АЛТ не превышала 2 ВГН на протяжении всей госпитализации (группа «контроль»). Так же среди пациентов с исходной активностью АЛТ < 2 ВГН проводили поиск пациентов с повышением активности АЛТ ≥ 5 ВГН на 5е или последующие сутки от начала фармакотерапии (группа «случай») и пациентов, у которых активность АЛТ не превышала 2 ВГН (группа «контроль»).

Повышение активности АЛТ ≥ 3 ВГН у пациентов с исходной активностью АЛТ < 1 ВГН в 130/149 (87,2%) случаях сопровождалось повышением активности АСТ ≥ 1 ВГН и в 26/149 (17,4%) незначительным повышением общего билирубина. Соотношение АЛТ/АСТ варьировало от 0,5 до 5,2 и было ниже 1,0 у 10/149 (6,7%) пациентов. Повышение активности АЛТ ≥ 5 ВГН у пациентов с исходной активностью АЛТ < 2 ВГН в 97/97 (100%) случаях сопровождалось повышением активности АСТ ≥ 1 ВГН и в 25/97 (25,8%) незначительным повышением общего билирубина. Соотношение АЛТ/АСТ варьировало от 0,4 до 1,3 и было ниже 1,0 у 6/97 (6,2%) пациентов.

Определение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамил трансферазы (ГГТ) проводилось редко, повышение активности ЩФ > 1 ВГН наблюдалось у 9/1296 пациентов (0,7%), из них у 2 пациентов > 2 ВГН. В обоих случаях у пациентов имелся диагноз хронического заболевания печени и они были исключены из анализа на 1 этапе. Повышение активности ГГТ > 1 ВГН наблюдалось у 8/1296 (0,6%) в сочетании с исходным повышением активности АЛТ. Таким образом, только повышение активности АЛТ служило основным критерием для диагностики нарушения функции печени как наиболее часто применяемый лабораторный маркер, характерный для цитотоксического типа поражения печени.

Методом подбора было сформировано 115 (исходная активность АЛТ < 1 ВГН, таблица 5.5) и 93 (исходная активность АЛТ < 2 ВГН, таблица 5.6) пары пациентов, идентичных по полу, возрасту, и степени тяжести COVID-19.

Степень поражения лёгких и исход заболевания были обязательными критериями для подбора пары, в результате чего последующий анализ не выявил статистической разницы между сформированными группами таких параметров, как уровень С-реактивного белка, креатинина, лейкоцитов, параметров коагулограммы.

Таблица 5.5

Характеристика подобранных пар (исходная активность АЛТ<1ВГН, повышение активности ≥ 3 ВГН).

	«случаи» АЛТ ≥ 3 ВГН “cases” ALT ≥ 3 ULN	«контроль» АЛТ<2ВГН “control” ALT<2ULN	p
	n=115		
Мужчины/Женщины (%)	42/73 (34,5/63,5)		
Средний возраст, лет, М $\pm\sigma$	64,7 \pm 9,6	64,7 \pm 9,6	1,000
Койко-день, М $\pm\sigma$	14,8 \pm 4,7	12,9 \pm 4,2	0,0125
Процент поражения лёгких, М $\pm\sigma$	37,1 \pm 18,3	37,8 \pm 17,3	0,8257
Поражение лёгких нет/КТ(РГ)1-2/КТ(РГ)3-4 (%)	12/69/34 (10,4/60/29,6)		
Выздоровел/умер (%)	98/17 (85,2/14,8)		
Активность АЛТ при поступлении, Ед/л М $\pm\sigma$	21,9 \pm 7,2	18,5 \pm 6,6	0,0024
Максимальная активность АЛТ на 5е и последующие сутки, Ед/л М $\pm\sigma$	195,9 \pm 88,9	36,2 \pm 13,5	<0,0001
АСТ*, Ед/л М $\pm\sigma$	102,8 \pm 53,5	31,6 \pm 12,0	<0,0001
Общий билирубин*, мкмоль/л М $\pm\sigma$	10,4 \pm 7,5	7,5 \pm 4,9	0,0153
Креатинин*, мкмоль/л М $\pm\sigma$	125,2 \pm 54,6	107,1 \pm 36,5	0,1464
АЧТВ*, с М $\pm\sigma$	45,9 \pm 20,3	39,1 \pm 12,7	0,0354
МНО*, М $\pm\sigma$	1,2 \pm 0,3	1,2 \pm 0,3	0,8784
Д-димер* нг/мл, М $\pm\sigma$	1247,6 \pm 1231,5	1179,2 \pm 858,1	0,8328
СРБ* мг/мл, М $\pm\sigma$	124,5 \pm 130,5	98,4 \pm 101,6	0,3972
Лейкоциты* 10^9 /л, М $\pm\sigma$	13,7 \pm 4,8	13,1 \pm 4,4	0,5650
Среднее количество ЛС ВР ЛПП, М $\pm\sigma$	3,2 \pm 0,9	2,7 \pm 0,9	0,0004
Среднее количество ЛС ЛПП, М $\pm\sigma$ ugs	3,9 \pm 1,2	3,3 \pm 1,1	0,0028

p — критерий Стьюдента, АЛТ — аланиновая трансфераза, ВГН — верхняя граница нормы, М — среднее арифметическое, σ — стандартное отклонение, АСТ — аспарагиновая трансминаза, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, МНО — международное нормализованное отношение, СРБ — С-реактивный белок, * максимальное значение в медицинской карте за период госпитализации

ЛС ВР ЛПП — лекарственные средства высокого риска лекарственного поражения печени, ЛС ЛПП — здесь лекарственные средства высокого риска + возможного лекарственного поражения печени

Таблица 5.6

Характеристика подобранных пар (исходная активность АЛТ < 2ВГН, повышение активности ≥ 5 ВГН).

	«случай» АЛТ ≥ 5 ВГН “cases” ALT ≥ 5 ULN	«контроль» АЛТ < 2ВГН “control” ALT < 2ULN	p
	n=93		
Мужчины/Женщины (%)	30/63 (32,3/67,7)		
Средний возраст, лет, М \pm σ	63,8 \pm 9,3	64,0 \pm 9,4	0,9338
Койко-день, М \pm σ	14,2 \pm 4,1	14,6 \pm 5,0	0,5918
Процент поражения лёгких, М \pm σ	39,8 \pm 19,1	42,4 \pm 18,1	0,4434
Поражение лёгких нет/КТ(РГ)1-2/КТ(РГ)3-4 (%)	8/48/37 (8,6/51,6/39,8)		
Выздоровел/умер (%)	80/13 (86,0/14,0)		
Активность АЛТ при поступлении, Ед/л М \pm σ	32,2 \pm 12,8	25,7 \pm 12,6	0,0084
Максимальная активность АЛТ на 5е и последующие сутки, Ед/л М \pm σ	284,2 \pm 105,4	40,8 \pm 12,9	<0,0001
АСТ*, Ед/л М \pm σ	143,3 \pm 78,2	36,9 \pm 16,0	<0,0001
Общий билирубин*, мкмоль/л М \pm σ	9,9 \pm 6,3	8,3 \pm 6,2	0,1991
Креатинин*, мкмоль/л М \pm σ	114,4 \pm 39,8	102,5 \pm 29,9	0,2035
АЧТВ*, с М \pm σ	42,8 \pm 17,3	40,6 \pm 14,1	0,5472
МНО*, М \pm σ	1,2 \pm 0,2	1,3 \pm 0,3	0,6635
Д-димер* нг/мл, М \pm σ	1497,8 \pm 1478,1	1599,5 \pm 1409,1	0,8250
СРБ* мг/мл, М \pm σ	128,8 \pm 124,6	82,2 \pm 81,9	0,0632
Лейкоциты* 10 ⁹ /л, М \pm σ	13,8 \pm 4,4	14,1 \pm 5,0	0,7469
Среднее количество ЛС ВР ЛПП, М \pm σ	3,1 \pm 1,1	2,8 \pm 0,8	0,0467
Среднее количество ЛС ЛПП, М \pm σ	3,7 \pm 1,4	3,4 \pm 1,1	0,1044

p — критерий Стьюдента, АЛТ — аланиновая трансфераза, ВГН — верхняя граница нормы, М — среднее арифметическое, σ — стандартное отклонение, АСТ — аспарагиновая трансминаза, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, МНО — международное нормализованное отношение, СРБ — С-реактивный белок, * максимальное значение в медицинской карте за период госпитализации

ЛС ВР ЛПП — лекарственные средства высокого риска лекарственного поражения печени, ЛС ЛПП — здесь лекарственные средства высокого риска + возможного лекарственного поражения печени

Среди ЛС, назначенных пациентам групп «случай» и «контроль», 22 препарата были способны вызывать повышение активности АЛТ более чем у 0,1% пациентов (ЛП ВР ЛПП) и 12 препаратов вызывали повышение активности АЛТ

менее чем в 0,1% случаев (возможное ЛПП) по данным отчётов о безопасности ЛС (таблица 6.7).

Таблица 5.7

Лекарственные препараты с высоким и возможным риском ЛПП

	МНН	повышение активности АЛТ	Группа
1	гидроксихлорохин	0,1-1%	Высокий риск ЛПП
2	фавипиравир	1-10%	Высокий риск ЛПП
3	ремдесивир	≥10%	Высокий риск ЛПП
4	бета-интерферон	≥10%	Высокий риск ЛПП
5	тоцилизумаб	1-10%	Высокий риск ЛПП
6	олокизумаб	≥10%	Высокий риск ЛПП
7	левилимаб	1-10%	Высокий риск ЛПП
8	сарилумаб	≥10%	Высокий риск ЛПП
9	барицитиниб	1-10%	Высокий риск ЛПП
10	циклофосфамид	1-10%	Высокий риск ЛПП
11	парацетамол	1-10%	Высокий риск ЛПП
12	омепразол	0,1-1%	Высокий риск ЛПП
13	цефтриаксон	1-10%	Высокий риск ЛПП
14	цефотаксим	0,1-1%	Высокий риск ЛПП
15	цефоперазон сульбактам	≥10%	Высокий риск ЛПП
16	амоксиклав	0,1-1%	Высокий риск ЛПП
17	меропенем	1-10%	Высокий риск ЛПП
18	левофлоксацин	1-10%	Высокий риск ЛПП
19	азитромицин	1-10%	Высокий риск ЛПП
20	флуконазол	≥10%	Высокий риск ЛПП
21	аторвастатин	1-10%	Высокий риск ЛПП
22	амиодарон	1-10%	Высокий риск ЛПП
23	кеторолак	0,01-0,1%	Возможный риск ЛПП
24	кетопрофен	0,01-0,1%	Возможный риск ЛПП
25	ванкомицин	0,01-0,1%	Возможный риск ЛПП
26	метронидазол	0,01-0,1%	Возможный риск ЛПП
27	апиксабан	0,01-0,1%	Возможный риск ЛПП
28	ривароксабан	0,01-0,1%	Возможный риск ЛПП
29	варфарин	0,01-0,1%	Возможный риск ЛПП
30	метопролол	0,01-0,1%	Возможный риск ЛПП
31	бисопролол	0,01-0,1%	Возможный риск ЛПП
32	эналаприл	0,01-0,1%	Возможный риск ЛПП
33	лизиноприл	0,01-0,1%	Возможный риск ЛПП
34	периндоприл	0,01-0,1%	Возможный риск ЛПП

Всем пациентам при поступлении в стационар назначался хотя бы один препарат ВР ЛПП. Пациенты групп «случай» получали в среднем больше ЛС ВР ЛПП и ЛС ВР и возможных ЛПП (далее ЛС ЛПП). Была выявлена достоверная связь между повышением активности АЛТ и шансом одновременного приёма нескольких ЛС ВР ЛПП и ЛС ЛПП (таблицы 6.8 и 6.9).

Частота назначений 10 ЛС ВР ЛПП была достаточна для определения отношения шансов применения отдельного ЛС в группах «случай» и «контроль», в то время как другие ЛС ЛПП назначались редко. Так гидроксихлорохин, например, получали 4-6 пациентов групп «случай» и 2-4 пациента в группах «контроль», тоцилизумаб был назначен 4-5 пациентам групп «случай» и 2-4 пациентам групп «контроль». Омепразол получали почти все пациенты, в связи с чем выявить связь между повышением активности АЛТ и приёмом омепразола не представлялось возможным, как и в случаях ЛС, назначающихся редко. Два противовирусных препарата фавипиравир и ремдесивир назначались достаточно часто у пациентов изучаемых групп, при этом для ремдесивира была выявлена значимая связь между его приёмом и повышением активности АЛТ. Шанс применения олокизумаба был значимо выше в группах «случай» (таблицы 6.8 и 6.9).

Таблица 5.8

Шанс обнаружения приёма потенциально гепатотоксичных препаратов у госпитализированных больных COVID-19 при повышении активности АЛТ ≥ 3 ВГН на фоне исходной активности АЛТ < 1 ВГН

Фактор риска	Количество пар, подверженных (+) и не подверженных (-) фактору риска				ОШ	95% ДИ, нижняя граница	95% ДИ, верхняя граница	p
	+	+	-	-				
«случай» - АЛТ ≥ 3 ВГН	+	+	-	-				
«контроль» - АЛТ < 2 ВГН	+	-	+	-				
≥ 3 ВР ЛПП	42	44	17	12	2,588	1,478	4,530	<0,001
≥ 4 ВР ЛПП	10	33	16	56	2,063	1,140	3,747	0,015
≥ 5 ВР ЛПП	0	13	5	97	2,600	0,927	7,293	0,059
≥ 3 ЛПП	62	31	17	5	1,824	1,009	3,295	0,043
≥ 4 ЛПП	29	36	15	35	2,400	1,314	4,383	0,003
≥ 5 ЛПП	7	31	14	63	2,214	1,178	4,162	0,011
фавипиравир	8	17	10	80	1,700	0,778	3,713	0,178
ремдесивир	4	16	12	83	1,333	0,631	2,818	0,450
олокизумаб	5	35	5	70	7,000	2,742	17,867	<0,001
левилимаб	0	8	6	101	-	0,406	4,662	0,593
парацетамол	18	33	24	40	1,375	0,813	2,326	0,233
омепразол	109	4	1	1	-	0,396	196,9	0,180
цефтриаксон	15	25	30	45	0,833	0,490	1,417	0,500
цефоперазон сульбактам	1	8	10	96	-	0,274	2,251	0,637
левофлоксацин	1	5	11	98	-	0,124	1,419	0,134
аторвастатин	7	29	20	59	1,450	0,820	2,563	0,199

ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, ВГН — верхняя граница нормы, ВР ЛПП — лекарственные средства высокого риска лекарственного поражения печени, ЛПП — здесь лекарственные средства высокого риска + возможного лекарственного поражения печени, p-критерий Мак-Немара

Таблица 5.9

Шанс обнаружения приёма потенциально гепатотоксичных препаратов у госпитализированных больных COVID-19 при повышении активности АЛТ ≥ 5 ВГН на фоне исходной активности АЛТ < 2 ВГН

Фактор риска	Количество пар, подверженных (+) и не подверженных (-) фактору риска				ОШ	95% ДИ, нижняя граница	95% ДИ, верхняя граница	p
	+	+	-	-				
«случай» - АЛТ ≥ 5 ВГН	+	+	-	-				
«контроль» - АЛТ < 2 ВГН	+	-	+	-				
≥ 3 ВР ЛПП	34	26	20	13	1,300	0,726	2,329	0,376
≥ 4 ВР ЛПП	9	27	10	47	2,700	1,307	5,578	0,005
≥ 5 ВР ЛПП	1	12	5	75	-	0,787	8,696	0,146
≥ 3 ЛПП	44	20	21	8	0,952	0,516	1,757	0,876
≥ 4 ЛПП	21	43	14	29	3,071	1,680	5,614	<0,001
≥ 5 ЛПП	6	24	13	50	1,846	0,940	3,626	0,070
фавипиравир	5	16	8	64	2,000	0,856	4,763	0,102
ремдесивир	3	22	4	64	5,500	1,895	15,950	<0,001
олокизумаб	2	29	5	57	5,800	2,245	14,984	<0,001
левилимаб	0	9	3	81	-	0,749	17,228	0,083
парацетамол	17	18	22	36	0,818	0,439	1,525	0,527
омепразол	88	3	1	1	-	0,241	157,5	0,317
цефтриаксон	10	12	26	45	0,462	0,232	0,915	0,023
цефоперазон сульбактам	0	8	13	72	0,615	0,255	1,485	0,275
левофлоксацин	1	3	10	79	-	0,053	1,165	0,052
аторвастатин	10	21	15	47	1,400	0,722	2,716	0,317

ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, ВГН — верхняя граница нормы, ВР ЛПП — лекарственные средства высокого риска лекарственного поражения печени, ЛПП — здесь лекарственные средства высокого риска + возможного лекарственного поражения печени, p-критерий Мак-Немара

Проблема безопасности фармакотерапии у пациентов с COVID-19 связана с одновременным применением нескольких ЛС с потенциальной гепатотоксичностью, таких как противовирусные и антибактериальные ЛС, нестероидные противовоспалительные средства, ГИБП. В проведенном исследовании «случай–контроль» с использованием метода подбора пар установлено, что одновременный прием трёх и более ЛС высокого риска лекарственного поражения печени ассоциирован с более чем двукратным

увеличением шансов развития выраженной гепатотоксичности (повышение АЛТ >3 ВГН от исходного уровня <1 ВГН; ОШ 2,59, 95% ДИ 1,48–4,53, $p<0,05$). Полученные данные подтверждают концепцию кумулятивного гепатотоксического риска при полипрагмазии. Назначение ремдесивира и олокизумаба является независимыми факторами риска дозозависимого повышения активности АЛТ. Наиболее выраженная ассоциация наблюдалась для олокизумаба в отношении развития гепатотоксичности (повышение АЛТ >3 ВГН при исходном уровне <1 ВГН) с отношением шансов (ОШ) 7,0 (95% ДИ 2,74–17,87, $p<0,05$). Оба препарата ассоциировались с риском выраженного повреждения печени (повышение АЛТ >5 ВГН от исходного уровня <2 ВГН): для ремдесивира ОШ составило 5,50 (95% ДИ 1,90–15,95), для олокизумаба — 5,80 (95% ДИ 2,25–14,98; для обоих $p<0,05$). Полученные данные указывают на необходимость строгого контроля биохимических показателей функции печени на фоне терапии данными препаратами. Для снижения риска развития ЛПП у пациентов, госпитализированных в инфекционные отделения с COVID-19 и пневмонией другой этиологии, требуется ограничить применение гепатотоксичных антибактериальных препаратов, ингибиторов протоновой помпы и нестероидных противовоспалительных средств. В случае необходимости назначения антисекреторной терапии возможна замена омепразола на фамотидин, вызывающий нарушения функции печени в 100 раз реже, чем омепразол. При назначении гепатотоксичных препаратов этиотропной и патогенетической терапии, таких как фавипиравир, ремдесивир, олокизумаб, левилимаб, барицитиниб, требуется тщательный контроль печеночных проб, депрескрайбинг других гепатотоксичных препаратов в случае полипрагмазии и, возможно, назначение гепатопротекторов. Пациентам, получающим препараты ВР ЛПП в стационаре, после выписки следует рекомендовать мониторинг печеночных проб на амбулаторном этапе, так как развитие ЛПП возможно от 5 до 90 дней после начала приёма гепатотоксического ЛС.

На основании результатов проведённого исследования, анализа динамики печёночных проб на фоне терапии новыми противовирусными препаратами и иммуносупрессорами, а так же на основании анализа литературы, клинических рекомендаций и инструкций к медицинскому применению были разработаны алгоритмы безопасного назначения ЛС больным COVID-19 в условиях стационара в зависимости от риска развития нежелательных реакций со стороны печени (приложение А).

Рекомендуется внедрить в клиническую практику стратифицированный подход к назначению лекарственной терапии пациентам с COVID-19, предусматривающий:

- Обязательную оценку факторов риска развития лекарственного поражения печени (ЛПП), связанных как с коморбидным статусом пациента, так и с гепатотоксическим потенциалом назначаемых лекарственных средств (рисунок А.1).

- Минимизацию полипрагмазии путем ограничения одновременного применения трёх и более препаратов с высоким и потенциальным риском гепатотоксичности (таблица А.1), особенно у пациентов группы риска.

- С особой осторожностью назначать терапию пациентам с исходно измененными показателями функции печени, включая исходно повышенную активность печеночных трансаминаз, тяжелую печеночную недостаточность, активность АЛТ, превышающую 5 верхних границ нормы.

- Учитывать скорости клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1.73 м².

При назначении ремдесивира и фавипиравира руководствоваться алгоритмом безопасного назначения (рисунок А 2, 3).

ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНЫХ КОГОРТНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ COVID-19 В ИНФЕКЦИОННЫХ ОТДЕЛЕНИЯХ ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

6.1. Сравнительная эффективность и безопасность фавипиравира и ремдесивира у больных COVID-19 в реальной клинической практике по данным 2022 г.

Назначаемые в 2020 г. COVID-19 препараты этиотропной терапии, такие как противомаларийные средства, азитромицин, лопинавир/ритонавир, рибавирин и другие не оправдали надежд и были вытеснены новыми препаратами, разработанными или прошедшими ускоренную процедуру регистрации во время пандемии. Не все новые препараты были доступны в клинической практике Волгоградской области, однако два из них применялись наиболее активно. В 2022 г. в изучаемом стационаре всем пациентам (567/1016, 55,8%), госпитализированным в первые 5 суток от начала заболевания, кроме беременных и пациентов с отрицательным результатом ПЦР-анализа на наличие РНК SARS-CoV-2, назначался фавипиравир или ремдесивир. Восемь пациентов получали ремдесивир в первые сутки и затем фавипиравир, их данные не включали в анализ.

Пациенты, получавшие фавипиравир или ремдесивир, были сопоставимы по полу, возрасту, большинству сопутствующих заболеваний, однако фавипиравир чаще назначался при лёгком течении заболевания у пациентов с подтверждённой новой коронавирусной инфекцией (НКИ) без признаков поражения лёгких. Пациенты, получающие ремдесивир, дольше находились на стационарном лечении, чаще получали кортикостероиды и противовоспалительные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) (таблица 6.1).

Таблица 6.1

Исходная характеристика пациентов, получающих фавипиравир или ремдесивир в инфекционных отделениях Волгоградской области в 2022 г.

Характеристика	Группа 1 Фавипиравир n=277	Группа 2 Ремдесивир n=282	p
Средний возраст, лет, M±σ	69,2±15,1	69,7±13,7	0,338*
Возраст <45/45-59/60-74/75-89/≥90 лет	23/28/123/95/8	18/33/121/100/10	0,855**
Мужчины/Женщины, %	100/177 (36,1)	99/183 (35,1)	0,807**
Койко-день, M±σ	9,3±4,4	11,5±5,6	<0,001*
Длительность терапии, сутки, M±σ	7,99±2,4	7,25±2,1	<0,001*
Поражение лёгких нет/КТ(РГ)1-2/КТ(РГ)3-4	158/102/17	54/178/50	<0,001*
Выздоровел/умер, %	253/24 (91,3)	243/39 (86,2)	0,054**
Сопутствующие заболевания			
Гипертоническая болезнь, %	206/71 (74,4)	215/67 (76,2)	0,608**
Стенокардия, %	47/230 (17,0)	49/233 (17,4)	0,899**
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	30/247 (10,8)	24/258 (8,5)	0,354**
Фибрилляция предсердий, %	43/234 (15,5)	36/246 (12,8)	0,350**
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, %	17/260 (6,1)	21/261 (7,4)	0,539**
Сахарный диабет, %	64/213 (21,1)	66/216 (23,4)	0,934**
Заболевания щитовидной железы, %	14/263 (5,1)	7/275 (2,5)	0,110**
Заболевания печени и желчного пузыря, %	14/263 (5,1)	34/248 (12,1)	0,004**
Заболевания желудка и двенадцатиперстн., %	13/264 (4,7)	8/274 (2,8)	0,338**
Анемия, %	21/256 (7,6)	28/254 (9,9)	0,327**
Онкология, %	16/261 (5,8)	18/264 (6,4)	0,765**
Бронхиальная астма, %	6/271 (2,2)	2/280 (0,7)	0,148**
ХОБЛ, %	19/258 (6,9)	9/273 (3,2)	0,047**
Ревматоидный артрит, %	5/272 (1,8)	2/280 (0,7)	0,245**
Заболевания почек, %	15/262 (5,4)	9/273 (3,2)	0,195**
Сопутствующая терапия			
Кортикостероиды, %	226/51 (81,6)	261/21 (96,2)	<0,001**
Противовоспалительные ГИБП, %	47/230 (17,0)	96/186 (34,0)	<0,001**
Антикоагулянты, %	267/10 (96,4)	278/4 (98,6)	0,098**
Антибактериальные препараты, %	126/151 (45,5)	104/178 (36,9)	0,039**
Жаропонижающие, %	103/174 (37,2)	72/210 (25,5)	0,003**
Муколитики, отхаркивающие, %	225/52 (81,2)	206/76 (73,0)	0,022**
Омепразол, %	239/38 (86,3)	272/10 (96,5)	<0,001**

*- критерий Стьюдента, **- критерий χ^2 Пирсона

Для сравнительной оценки эффективности терапии фавипиравиром и ремдесивиром отбирали пациентов одинаковой степени тяжести, имеющие признаки поражения лёгких (пневмонию) при рентгенологическом исследовании/компьютерной томографии, пациентов с лёгким течением COVID-19 без признаков поражения лёгких исключали. Определяли показатели улучшения по срокам выписки на амбулаторное лечение или перевод на реабилитацию и показатели летальности. Отдаленные результаты применения препаратов и исходов заболевания пациентов после выписки или перевода в другое лечебное учреждение оценивались с помощью федерального регистра лиц, больных COVID-19.

Среди пациентов с НКИ без признаков поражения лёгких при поступлении умерло 7 (фавипиравир/ремдесивир — 1/6), причиной смерти явились инфаркт миокарда (ИМ) (2), тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) (1), декомпенсация сердечной недостаточности (2), острый респираторный дистресс синдром (ОРДС) (1), не известна (без вскрытия) (1). Среди пациентов с пневмонией умерло в стационаре 52 (фавипиравир/ремдесивир 22/30), в других лечебных учреждениях 4 (фавипиравир/ремдесивир 1/3), причины смерти — ОРДС (50), ИМ (2), ТЭЛА (1), сепсис, синдром системной воспалительной реакции (2), декомпенсация сердечной недостаточности (1). Достоверных различий по показателям летальности и улучшения среди пациентов с признаками поражения лёгких (пневмонией) при поступлении, получающих фавипиравир или ремдесивир, выявлено не было (таблица 6.2). Шанс летального исхода не зависимо от проводимой терапии был выше у пациентов с пневмонией старше 75 лет (умерло 36 из 157) по сравнению с пациентами с пневмонией до 75 лет (умерло 20 из 190, ОШ= 2,52, 95ДИ 1,40-4,58, $p=0,0018$).

Таблица 6.2.

Сравнительная эффективность фавипиравира и ремдесивира у пациентов с COVID-19 и пневмонией в 2022 г.

Показатель	Фавипиравир n=119 исход есть/нет (%)	Ремдесивир n=228 исход есть/нет (%)	ОШ, 95%ДИ	p
7-дневная летальность	11/108 (9,2)	13/215 (5,7)	1,68 [0,73-3,89]	0,217
14-дневная летальность	19/100 (16,0)	24/204 (10,5)	1,62 [0,85-3,09]	0,144
28-дневная летальность	22/97 (18,5)	31/197 (13,6)	1,44 [0,79-2,62]	0,229
60-дневная летальность	23/96 (19,3)	33/195 (14,5)	1,41 [0,78-2,53]	0,243
смерть от ОРДС	21/98 (17,6)	28/200 (12,3)	1,53 [0,83- 2.83]	0,173
летальность среди пациентов до 75 лет	7/53 (11,7)	13/117 (10,0)	1,19 [0,45-3,15]	0,728
летальность среди пациентов \geq 75 лет	16/43 (27,1)	20/78 (20,4)	1,00 [0,49-2,05]	0,332
летальность среди пациентов до 75 лет от ОРДС	3/57 (5,0)	11/119 (8,5)	0,57 [0,15-2,12]	0,396
летальность среди пациентов \geq 75 лет от ОРДС	15/44 (24,1)	17/81 (17,3)	0,52 [0,68-3,36]	0,224
7-дневное улучшение	7/112 (5,9)	9/219 (3,9)	1,52 [0,55-4,19]	0,415
14-дневное улучшение	71/48 (59,7)	120/108 (52,6)	1,33 [0,85-2,09]	0,211
28-дневное улучшением	95/24 (79,8)	190/38 (83,3)	0,79 [0,45-1,40]	0,419

ОРДС- острый респираторный дистресс синдром, p-критерий χ^2 Пирсона

Безопасность терапии оценивали у всех пациентов по наличию информации о развитии нежелательной реакции в медицинской карте, динамике лабораторных показателей. Наличие лекарственного поражения печени в соответствии с рекомендациями Минздрава РФ «Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых» 2022 г. подозревалось при повышении активности АЛТ >2 верхних границ норм (ВГН), или уровня связанного билирубина >2 ВГН, или сочетании повышения активности АСТ, ЩФ и уровня общего билирубина (один из показателей >2 ВГН) на 5 и последующие сутки терапии фавипиравиром или ремдесивиром.

Наиболее частыми нежелательными реакциями при применении этих препаратов по данным отчетов о безопасности является повышение активности печёночных ферментов. Не у всех пациентов после назначения фавипиравира или ремдесивира в нашем исследовании можно было определить динамику печёночных проб на 5 и последующие сутки приёма препарата. Среди пациентов, у которых необходимая информация присутствовала, лабораторным критериям ЛПП лёгкой степени в соответствии с рекомендациями Минздрава РФ (повышение активности АЛТ и/или ЩФ, при этом уровень общего билирубина <42 мкмоль/л и МНО $<1,5$) соответствовало 43,4% пациентов группы фавипиравира (59/136) и 49,0% пациентов группы ремдесивира (75/153). Критериям ЛПП умеренной степени (повышение активности АЛТ и/или ЩФ, при этом уровень общего билирубина >42 мкмоль/л и МНО $>1,5$) соответствовало 3,7% пациентов группы фавипиравира (5/136) и 1,9% пациентов группы ремдесивира (3/153). При оценки связи между приёмом препарата и выявленными лабораторными изменениями по шкале CIOMS/RUCAM учитывали наличие информации в инструкции к фавипиравиру и ремдесивиру о возможном развитии ЛПП при приёме препаратов (+2 балла), время от приема препарата до начала реакции (+2 балла при реакции на 5-90 сутки), возраст ≥ 55 лет (+1 балл), сопутствующую терапию (назначение другого препарата с предполагаемым гепатотоксичным действием -2 балла), наличие другой причины поражения печени — COVID-19 (-3 балла). Ни у одного пациента не было повторного применения указанных препаратов. Не у всех пациентов возможно было оценить динамику АЛТ после отмены препарата (снижение активности АЛТ на 50% и более в течение 8 дней + 3 балла, повышение активности АЛТ или отсутствие снижения активности АЛТ на 50% и более в течение 30 дней -1 балл). В связи с тем, что коронавирусная инфекция расценивалась нами, как наличие другой причины поражения печени, только у пациентов старше 55 лет, у которых можно было отследить снижение активности АЛТ на 50% и более в течение 8 дней после

отмены фавипиравира или ремдесивира была выявлена возможная связь (3-5 баллов) между изучаемыми препаратами и развитием ЛПП по шкале CIOMS/RUCAM (таблица 6.3).

Таблица 6.3

Сравнительная безопасность фавипиравира и ремдесивира у пациентов с COVID-19 и пневмонией в 2022 г.

	Фавипиравир есть/нет (%)	Ремдесивир есть/нет (%)	ОШ, 95%ДИ	p
Повышение активности АЛТ > 2 ВГН и в 2 и более раз выше от исходного,	62/74 (45,6)	81/72 (52,9)	0,74 [0,47 -1,18]	0,212
Повышение активности АЛТ > 5 ВГН и в 2 раза и более раз выше от исходного,	13/123 (9,7)	32/121 (20,9)	0,40 [0,20-0,80]	0,008
Повышение активности АСТ > 2 ВГН и в 2 раза и более раз выше от исходного	39/97 (28,7)	34/119 (22,2)	1,40 [0,83-2,40]	0,208
Повышение общего билирубина > 42 мкмоль/л	5/131 (3,7)	3/150 (2,0)	1,91 [0,45-8,14]	0,375
Повышение МНО>1,5	20/210 (8,7)	18/223 (7,5)	1,18 [0,61-2,30]	0,625
Критерии ЛПП лёгкой степени тяжести	59/77 (43,4)	75/78 (49,0)	0,80 [0,50-1,27]	0,337
Критерии ЛПП умеренной степени тяжести	5/131 (3,7)	6/147 (3,9)	0,94 [0,28-3,14]	0,913
Возможная связь по шкале CIOMS/RUCAM	3/133 (2,2)	11/142 (7,2)	0,30 [0,08-1,08]	0,048
ЖКК/гематома/гематурия	6/271 (2,2)	3/279 (1,1)	2,06 [0,51-8,32]	0,301

ЛПП — лекарственные поражения печени, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, p-критерий χ^2 Пирсона

В шести медицинских картах пациентов, принимающих фавипиравир или ремдесивир (3/3) была информация о появлении больших подкожных гематом, у 1 пациента группы фавипиравира отмечалась гематурия, а у двух пациентов группы фавипиравира на вскрытии помимо ОРДС обнаружены признаки состоявшегося желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) и у одного из них также кровоизлияние в головной мозг. Большинство пациентов изучаемых групп (таб.1)

получали парентеральные антикоагулянты в средних и высоких дозах. Пациент с ЖКК и внутримозговым кровоизлиянием до госпитализации принимал варфарин (при поступлении МНО 1,55).

Ограниченный опыт применения фавипиравира при COVID-19 диктует необходимость дальнейшего изучения его эффективности и безопасности, особенно при одновременном приёме варфарина и высоких доз антикоагулянтов прямого действия.

6.2. Сравнительная эффективность и безопасность олокизумаба и левелимаба у больных COVID-19 в реальной клинической практике по данным 2022 г.

Новая коронавирусная инфекция характеризуется системной гипервоспалительной реакцией с повышением содержания провоспалительных цитокинов, что рассматривается как ведущий механизм патогенеза COVID 19. К настоящему времени накоплены данные о потенциальной пользе противовоспалительной иммуномодулирующей терапии препаратами моноклональных антител к рецепторам ИЛ-6 у пациентов с COVID-19, однако большинство этих данных относится к тоцилизумабу или сарилумабу, в то время как эффективность и безопасность отечественных биоаналогов остаётся недостаточно изученной.

В 2022 г. в изучаемом стационаре применялись два отечественных ГИБП - левелимаб «Илсира» и олокизумаб «Артлегия». Их назначали 17,9% пациентам (182/1016), пролеченным в отделениях, другие моноклональные антитела не использовались. Левелимаб однократно в дозе 324 мг получили 58 пациентов, ещё одному пациенту вводили левелимаб по 324 мг дважды с интервалом в 24 ч и 4 пациента получали левелимаб в дозе 324 мг однократно и олокизумаб 64 мг на 3 сутки после введения левелимаба. Олокизумаб однократно в дозе 64 мг получили 115 пациентов, еще 4 пациентам после введения олокизумаба в дозе 64 мг в связи с отсутствием эффекта через 2 суток (2 пациента) и 4 суток (2 пациента) вводили левелимаб 324 мг подкожно. Пациенты распределялись в группы по первому введенному ГИБП. Первая группа «Левелимаб» включала пациентов, получивших только левелимаб, их было большинство (94%), и пациентов, которым после левелимаба вводили олокизумаб (всего 63 человека). Во второй

группе (119 человек, «Олокизумаб»)) первым препаратом вводили олокизумаб и большинству пациентов (97%) не вводили другой ГИБП (таблица 6.4).

Таблица 6.4

Характеристика больных COVID-19, получавших ГИБП в инфекционных отделениях Волгоградской области в 2022 г.

Препарат/характеристика	Левелимаб n=63	Олокизумаб n=119	p
Средний возраст, M±σ	70,9±15,2	70,2±12,8	0,751
Мужчин/женщин, (%)	27/36 (43/57)	48/71 (40/60)	0,743
Койко-день, M±σ	12,4±5,9	12,8±6,0	0,622
Процент поражения лёгких по данным КТ/РГ %, M±σ	37,5±27,7	38,1±23,6	0,888
Сроки первого введения ГИБП, сутки госпитализации, M±σ	6,3±2,9	4,5±3,9	0,307
Повторное введение ГИБП, (%) олокизумаб/левелимаб	5 (7,9) 4/1	4 (3,4) 0/4	0,176
Умер/выздоровел, (%)	13/50 (20,6)	22/97 (18,5)	0,727
Сопутствующая этиотропная и патогенетическая терапия			
Противовирусные препараты, в том числе в комбинации, мед.карт, (%) фавипиравир/ремдесивир/интерферон альфа\умифеновир	51 (81,0) 21/20/13/2	98 (82,4) 32/33/7/1	0,816
Кортикостероиды мед.карт, (%)	58 (92,1)	113 (95,0)	0,436
Кортикостероиды в дозе выше 150 мг по преднизолону мед.карт, (%)	4 (6,3)	11 (9,2)	0,500
Антикоагулянты мед.карт, (%)	62 (98,4)	115 (96,6)	0,487
Циклофосфамид мед.карт, (%)	0 (0)	2 (1,7)	0,301
Антибактериальные препараты мед.карт, (%)	40 (63,5)	53 (44,5)	0,015
Сопутствующие заболевания, состояния и лабораторные данные			
Гипертоническая болезнь, (%)	40 (63,5)	102 (85,7)	<0,001
Стенокардия, (%)	12 (19,0)	24 (20,2)	0,857
Инфаркт миокарда в анамнезе, (%)	9 (14,3)	15 (12,6)	0,750
Фибрилляция предсердий, (%)	12 (19,0)	21 (17,6)	0,816
Инсульт в анамнезе, (%)	8 (12,7)	9 (7,6)	0,258
Нарушения углеводного обмена, (%)	21 (33,3)	33 (27,7)	0,432
Онкология, (%)	3 (4,8)	11 (9,2)	0,281

Продолжение таблицы 6.4

Препарат/характеристика	Левелимаб n=63	Олокизумаб n=119	p
Беременность мед.карт, (%)	2 (3,2)	0 (0)	0,051
Лейкоциты исходно *10 ⁹ /л, M±σ	6,0±3,3	5,8±2,6	0,675
Лейкоциты max*10 ⁹ /л, M±σ	13,8±6,1	12,2±7,4	0,112
Прокальцитонин max нг/мл, M±σ	0,6±1,4	0,6±1,6	0,745
АЛТ исходно, Ед/л M±σ	45,2±63,5	40,3±36,9	0,578
АЛТ max, Ед/л M±σ	99,2±72,5	115,5±96,0	0,341
АСТ max, Ед/л M±σ	65,7±63,0	64,5±49,5	0,895
Креатинин max, мкмоль/л M±σ	117,2±49,0	107,7±38,0	0,181
АЧТВ max, с M±σ	36,0±25,6	37,0±21,0	0,810
МНО max, M±σ	1,3±0,8	1,3±0,8	0,559
Д-димер max нг/мл, M±σ	1783,3±1669,3	1575,3±1655,5	0,522
СРБ max мг/мл, M±σ	166,3±124,1	195,6±132,9	0,154

M - среднее значение, σ — среднеквадратичное отклонение, p — критерий Стьюдента для количественных величин, критерий χ^2 Пирсона для качественных величин

Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, длительности госпитализации, проценту поражения лёгких по данным КТ/рентгенографии, данным лабораторных исследований, однако пациенты группы «Левелимаб» значимо чаще получали антибактериальные препараты, реже болели гипертонической болезнью (таблица 6.4).

Из 182 пациентов в изучаемом стационаре после введения левелимаба или олокизумаба умерло 33 (18%), выписано 136 (74%) и переведено в другие лечебные учреждения 13 (7%). Среди выписанных и переведенных пациентов умерло 3 человека: на 28-й день после введения левелимаба, 30-й после введения олокизумаба и 58-й день после введения олокизумаба в изучаемом стационаре и 6-й день после введения левелимаба в другом лечебном учреждении. Выздоровело без последующих случаев амбулаторного или стационарного лечения по данным федерального регистра лиц, больных COVID-19 в 2022-м и первой половине 2023 г. 146 (80%) человек.

В течение первых 7 суток умерло 12 пациентов, получивших левелимаб в качестве первого ГИБП и 14 пациентов, получивших олокизумаб. После введения левелимаба еще 1 пациент умер на 28-е сутки и 28-дневная летальность в группе левелимаба составила 20,6% (13/63). После введения олокизумаба 4 пациента умерло на 8-14 сутки и 3 пациента на 15-28 сутки и 28-дневная летальность в этой группе была ниже — 17,6% (21/119). Отсутствие улучшения после 1й дозы ГИБП у пациентов группы левелимаба чаще требовало введения другого препарата или пульс-терапии кортикостероидами/циклофосфамидом по сравнению с пациентами группы олокизумаба. Улучшение состояния, позволившего выписать на амбулаторное лечение или реабилитацию в другое лечебное учреждение, наступало быстрее у пациентов, получивших олокизумаб в качестве первого введенного ГИБП, однако эта разница была недостоверна (таблица 6.5).

Таблица 6.5

Сравнительная эффективность Левелимаба и Олокизумаба у пациентов с COVID-19, находившихся на лечении в отделениях Волгоградской области в 2022 г.

Показатель	Левелимаб n=63 исход есть/нет, (%)	Олокизумаб n=119 исход есть/нет, (%)	ОШ, 95%ДИ	p
7-дневная летальность	12/51 (19)	14/105 (12)	1,765 [0,761-4,090]	0,181
14-дневная летальность	12/51 (19)	18/101 (15)	1,438 [0,645-3,208]	0,498
28-дневная летальность	13/50 (21)	21/98 (18)	1,21 [0,561-2,623]	0,624
Потребность во введении второго ГИБП/пульс-терапии ГКС/циклофосфамидом	10/53 (16)	11/108 (9)	1,853 [0,740-4,636]	0,183
7-дневное улучшение	18/45 (29)	44/75 (37)	0,682 [0,352-1,321]	0,255
14-дневное улучшение	43/20 (68)	85/34 (71)	0,86 [0,443-1,669]	0,656
28-дневное улучшение	50/13 (79)	100/19 (84)	0,73 [0,334-1,599]	0,431

ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, p-критерий χ^2 Пирсона

Безопасность терапии возможно было оценить по наличию информации о развитии нежелательной реакции в медицинской карте, появлению признаков бактериальной инфекции и сепсиса (клинические данные, общий анализ крови, прокальцитонин), поражения печени (повышение активности АЛТ, АСТ > 2 раз от

исходного, повышение билирубина) после введения изучаемых препаратов. Отношение шансов развития нежелательных реакций возможно было рассчитать только для пациентов, имеющих данные в медицинских картах, позволяющие судить о развитии бактериальной инфекции или поражении печени. Отдаленные результаты применения препаратов и исходов заболевания пациентов после выписки или перевода в другое лечебное учреждение оценивалось с помощью Федерального регистра лиц, больных COVID-19.

Наиболее частыми нежелательными реакциями при введении олокизумаба и левилимаба по данным отчетов о безопасности являются инфекции и повышение активности печёночных ферментов. Так же при введении ГИБП следует опасаться развития реакций гиперчувствительности. Ни в одной из изучаемых медицинских карт не было карты-извещения о развитии реакций гиперчувствительности на вводимый ГИБП.

Не у всех пациентов после применения олокизумаба и левилимаба можно было оценить развитие бактериальной инфекции/сепсиса и поражения печени по данным медицинских карт, что в большинстве случаев было связано с краткостью наблюдения. Результаты общего анализа крови через 1-2 суток и позже после введения ГИБП были доступны в 93% (169/182) медицинских карт, прокальцитонина - в 23% (42/182), печёночных проб - в 90% (163/182). Среди пациентов, у которых необходимая информация присутствовала, шанс обнаружения повышения лейкоцитов $> 12 \cdot 10^9/\text{л}$ и признаков бактериальной инфекции/сепсиса по совокупным данным (лейкоциты, прокальцитонин, данные аутопсии) был достоверно выше в 3 и 2,7 раз у пациентов, получавших левилимаб по сравнению с олокизумабом (таблица 6.6). У трети пациентов, получающих ГИБП, отмечено повышение активности печёночных ферментов, соответствующее поражению печени лёгкой степени тяжести в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава РФ «Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых» 2022 г.

Таблица 6.6

Сравнительная безопасность Левелимаба и Олокизумаба у пациентов с COVID-19 с COVID-19, находившихся на лечении в отделениях Волгоградской области в 2022 г.

	Левелимаб есть/нет, (%)	Олокизумаб есть/нет, (%)	ОШ, 95%ДИ	p
Признаки бактериальной пневмонии/сепсиса по данным аутопсии	3/9 (25)	4/18 (18)	1,5 [0,275-8,189]	0,638
Повышение лейкоцитов после введения препарата > 12*10 ⁹ /л	36/25 (59)	35/73 (32)	3,0 [1,568-5,754]	0,0008
Повышение прокальцитонина после введения препарата > 0,5 нг/мл > 2 нг/мл	13/4 (76)	18/7 (72)	1,26 [0,305-5,232]	0,746
	3/14 (18)	3/22 (12)	1,57 [0,277-8,908]	0,864
Признаки бактериальной инфекции/сепсиса по совокупным данным	38/23 (63)	42/69 (38)	2,71 [1,425-5,170]	0,002
Повышение активности АЛТ > 2 ВГН и в 2 и более раз выше от исходного	15/43 (26)	35/70 (33)	0,70 [0,342-1,425]	0,322
Повышение активности АЛТ > 5 ВГН и в 2 раза и более раз выше от исходного	5/53 (9)	11/94 (10)	0,81 [0,266-2,445]	0,703
Повышение билирубина > ВГН	6/52 (10)	9/96 (9)	1,23 [0,415-3,649]	0,708

ВГН — верхняя граница нормы, ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, p-критерий χ^2 Пирсона

Терапия левелимабом и олокизумабом ассоциировалась с появлением признаков бактериальной инфекции и поражением печени лёгкой степени. Значимое повышение шанса появления признаков бактериальной инфекции/сепсиса на фоне терапии левелимабом по сравнению с олокизумабом требует дальнейшего изучения.

6.3. Сравнительная эффективность и безопасность тоцилизумаба и олокизумаба у больных COVID-19 в реальной клинической практике по данным 2020-2021 гг.

В 2021 г. в изучаемом стационаре применялось 5 ГИБП и 3 ГИБП в 2020 г. Для сравнительной оценки эффективности и безопасности были отобраны медицинские карты пациентов, получивших хотя бы одно введение олокизумаба или тоцилизумаба в сентябре 2020 г. (46 мед. карт), марте, августе-ноябре 2021 г. (190 мед. карт).

В 2020 г. только олокизумаб применялся у 18 пациентов, только тоцилизумаб — у 27 пациентов и 1 пациенту вводили олокизумаб, после которого вводили тоцилизумаб. В 2021 г. только олокизумаб получили 115 пациентов, только тоцилизумаб — 57 пациентов, 9 пациентам после введения олокизумаба потребовалось введение другого ГИБП, из них в 5 случаях вводился тоцилизумаб и в 4 случаях — левилимаб, 3 пациентам олокизумаб вводили после введения левилимаба. Трём пациентам после тоцилизумаба потребовалось введение левилимаба и 3 пациентам тоцилизумаб вводился после другого ГИБП (левилимаба или сарилумаба). Пациенты, которым в качестве первого ГИБП вводился левилимаб или сарилумаб, исключались из исследования, пациенты, которым вводилось 2 ГИБП, распределялись в группы по первому введенному препарату.

В 2020 и 2021 гг. олокизумаб или тоцилизумаб в качестве первого ГИБП вводились более молодым пациентам, имеющим больший процент поражения лёгких по данным КТ/Рентгенографии лёгких, вводились позже, с более высокими значениями максимального количества лейкоцитов преимущественно за счёт пациентов, получивших тоцилизумаб и с более высокой летальностью (таблица 6.7).

Таблица 6.7

Сравнительная характеристика пациентов, получавших ГИБП в сентябре 2020 г., марте, августе-ноябре 2021 г. и в 2022 г.

	Тоцилизумаб, Олокизумаб 2020, 2021 гг. n=234	Левелимаб, Олокизумаб 2022 г. n=182	p
Средний возраст, М±σ	57,2±13,6	70,4±13,6	<0,001
Мужчин/женщин, (%)	100/134 (42,7)	75/107 (41,2)	0,755
Койко-день, М±σ	12,8±6,0	12,7±5,9	0,622
Процент поражения лёгких по данным КТ/РГ %, М±σ	52,4±20,3	37,9±25,0	<0,001
Сроки первого введения ГИБП, сутки госпитализации, М±σ	5,6±4,3	4,4±3,5	0,001
Повторное введение ГИБП, (%)	21 (9,0)	9 (4,9)	0,116
Умер/выздоровел, (%)	64/170 (27,4)	35/147 (23,8)	0,054
Умер/выздоровел только олокизумаб, (%)	29/113 (20,4)	22/97 (18,5)	0,695
Лейкоциты исходно *10 ⁹ /л, М±σ	5,4±3,4	5,8±2,8	0,147
Лейкоциты max*10 ⁹ /л, М±σ	15,0±7,1	12,8±7,0	0,002
Лейкоциты max*10 ⁹ /л только олокизумаб, М±σ	13,8±5,9	12,2±7,4	0,058
Прокальцитонин max нг/мл, М±σ	0,9±1,8	0,6±1,5	0,164
АЛТ исходно, Ед/л М±σ	43,1±39,3	42,0±47,7	0,813
АЛТ max, Ед/л М±σ	120,8±115,8	110,3±89,2	0,387
АСТ max, Ед/л М±σ	69,5±75,4	64,9±54,4	0,484
Креатинин max, мкмоль/л М±σ	111,4±65,4	111,0±42,3	0,938
АЧТВ max, с М±σ	49,9±24,2	36,7±22,6	<0,001
МНО max, М±σ	1,3±0,6	1,3±0,8	0,720
Д-димер max нг/мл, М±σ	1399,7±1618,0	1645,8±1656,0	0,384
СРБ max мг/мл, М±σ	165,6±134,2	185,0±130,1	0,247

М - среднее значение, σ — среднеквадратичное отклонение, p — критерий Стьюдента для количественных величин, критерий χ^2 Пирсона для качественных величин

У пациентов группы «Тоцилизумаб» были значимо более высокие показатели активности АЛТ и лейкоцитоз после введения ГИБП, они чаще получали антибактериальные препараты, и так же в случае беременности при выборе ГИБП в большинстве случаев, за исключением одного, ограничивались назначением наиболее изученного препарата — тоцилизумаба (таблица 6.7).

Достоверных различий в проценте поражения лёгких, максимальном уровне СРБ, Д-димера, креатинина, печеночных проб, исходного количества лейкоцитов,

возраста пациентов между группами «Тоцилизумаб» и «Олокизумаб» выявлено не было (таблица 6.8), однако летальность пациентов в группе «Тоцилизумаб» была значимо выше, что могло быть связано с более тяжёлым течением COVID-19 у пациентов, которым вводился Тоцилизумаб.

Таблица 6.8

Характеристика больных COVID-19, получавших Тоцилизумаб или Олокизумаб в качестве первого ГИБП в инфекционных отделениях Волгоградской области в сентябре 2020 г., марте, августе-ноябре 2021 г.

	Тоцилизумаб n=87	Олокизумаб n=142	p
Средний возраст, М±σ	56,4±14,7	57,7±12,9	0,489
Мужчин/женщин, (%)	40/47 (46,0)	60/82 (42,3)	0,582
Койко-день, М±σ	18,1±9,7	17,1±7,7	0,405
Процент поражения лёгких по данным КТ/РГ %, М±σ	54,2±22,6	51,3±18,8	0,322
Сроки первого введения ГИБП, сутки госпитализации, М±σ	6,0±3,8	5,4±4,5	0,236
Повторное введение ГИБП, (%) тоцилизумаб/олокизумаб/левилимаб/нетакима б/секукинумаб 3й	11 (12,6) 6/1/3/1/1	10 (7,0) 5/1/4/0/0	0,155
Умер/выздоровел, (%)	35/52 (40,2)	29/113 (20,4)	0,002
Сопутствующая этиотропная и патогенетическая терапия			
Противовирусные препараты, в том числе в комбинации, мед.карт, (%) гидроксихлорохин/ лопинавир+ритонавир/ интерферон альфа/ интерферон бета/ умифеновир/ фавипиравир/ ремдесивир/ осельтамивир/ триазаверин	24 (27,6) 7/1/6/4/7/5/0/1/0	32 (22,5) 5/0/1/3/4/21/1/0/1	0,389
Кортикостероиды мед.карт, (%)	87 (100)	142 (100)	1,000
Кортикостероиды в дозе выше 150 мг по преднизолону мед.карт, (%)	34 (39,1)	55 (38,7)	0,959
Антикоагулянты мед.карт, (%)	86 (98,9)	142 (100)	0,201
Циклофосфамид мед.карт, (%)	1 (1,1)	4 (2,8)	0,403
Антибактериальные препараты мед.карт, (%)	67 (77,0)	86 (58,5)	0,011
Сопутствующие заболевания, состояния и лабораторные данные			
Гипертоническая болезнь, (%)	41 (47,1)	85 (59,9)	0,073
Стенокардия, (%)	15 (17,2)	19 (13,4)	0,426
Инфаркт миокарда в анамнезе, (%)	5 (5,7)	8 (5,6)	0,972
Фибрилляция предсердий, (%)	10 (11,5)	8 (5,6)	0,110
Инсульт в анамнезе, (%)	2 (2,3)	6 (4,2)	0,441

Продолжение таблицы 6.8

	Тоцилизумаб n=87	Олокизумаб n=142	p
Нарушения углеводного обмена, (%)	31 (35,6)	44 (31,0)	0,468
Онкология, (%)	6 (6,9)	6 (4,2)	0,379
Беременность мед.карт, (%)	9 (10,3)	1 (0,7)	<0,001
Лейкоциты исходно *10 ⁹ /л, М±σ	6,1±4,3	5,0±2,8	0,054
Лейкоциты max*10 ⁹ /л, М±σ	17,1±8,6	13,8±5,9	0,004
Прокальцитонин max нг/мл, М±σ	1,1±2,5	0,8±1,1	0,441
АЛТ исходно, Ед/л М±σ	38,4±33,4	45,8±42,3	0,188
АЛТ max, Ед/л М±σ	95,9±89,7	133,3±125,4	0,018
АСТ max, Ед/л М±σ	61,4±54,3	73,9±84,7	0,191
Креатинин max, мкмоль/л М±σ	111,8±61,9	111,2±67,4	0,947
АЧТВ max, с М±σ	51,6±27,0	48,8±22,4	0,465
МНО max, М±σ	1,3±0,8	1,3±0,5	0,801
Д-димер max нг/мл, М±σ	1733,7±1968,2	1258,0±1456,0	0,425
СРБ max мг/мл, М±σ	188,9±143,7	154,3±128,9	0,245

М - среднее значение, σ — среднеквадратичное отклонение, p — критерий Стьюдента для количественных величин, критерий χ^2 Пирсона для качественных величин

Среди пациентов группы «Тоцилизумаб» в стационаре умерло 33/87 (внутрибольничная летальность - 37,9%) и еще 3 пациента после перевода в другие лечебные учреждения (60-дневная летальность — 41,4%). Среди пациентов группы «Олокизумаб» в стационаре умерло 28/142 (внутрибольничная летальность - 19,7%) и еще 1 пациент после перевода в другие лечебные учреждения на 37 сутки от даты первой госпитализации (60-дневная летальность — 20,4%). Таким образом, выживаемость пациентов, получивших Олокизумаб в 2020, 2021 гг. была вдвое выше по сравнению с пациентами, которым вводили Тоцилизумаб в качестве первого ГИБП. Однако введение Тоцилизумаба предпочтительно при тяжёлом и крайне тяжёлом течении заболевания и возможно при средне-тяжёлом течении, в то время как введение Олокизумаба рекомендовано и при лёгком течении заболевания у пациентов с факторами риска прогрессирования, а при тяжёлом и крайне тяжёлом течении в рекомендациях Минздрава РФ олокизумаб стоит на третьем месте после тоцилизумаба и сарилумаба и при доступности двух

препаратов (Тоцилизумаб или Олокизумаб) выбор Тоцилизумаба был бы ожидаем у пациентов с более тяжёлым течением заболевания и худшим прогнозом.

Показатели летальности или улучшения - выписки на амбулаторное лечение (7-, 14- и 28-дневные) рассчитывались от дня первого введения ГИБП. Были получены достоверные различия по всем показателям летальности и по 14- и 28-дневному улучшению в пользу олокизумаба (таблица 6.9).

Таблица 6.9

Сравнительная эффективность Тоцилизумаба и Олокизумаба у пациентов с COVID-19, находившихся на лечении в инфекционных отделениях Волгоградской области в сентябре 2020 г., марте, августе-ноябре 2021 г.

Показатель	Тоцилизумаб n=87 исход есть/нет, (%)	Олокизумаб n=142 исход есть/нет, (%)	ОШ, 95%ДИ	р
7-дневная летальность	14/73 (16,1)	10/132 (7,0)	2,53 [1,071-5,985]	0,030
14-дневная летальность	26/61 (29,9)	22/120 (15,5)	2,32 [1,219-4,436]	0,009
28-дневная летальность	35/52 (40,2)	28/114 (19,7)	2,74 [1,511-4,970]	<0,001
Потребность во введении второго ГИБП/пульс-терапии ГКС/ циклофосфамидом	14/73 (16,1)	27/115 (19,0)	0,82 [0,402-1,660]	0,576
7-дневное улучшение	7/80 (8,0)	8/134 (5,6)	1,47 [0,512-4,195]	0,474
14-дневное улучшение	18/69 (20,7)	66/76 (46,5)	0,30 [0,162-0,555]	<0,001
28-дневное улучшение	46/41 (52,9)	108/34 (76,1)	0,35 [0,20- 0,625]	<0,001

ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, р-критерий χ^2 Пирсона

Оценить безопасность проводимой терапии по динамике лабораторных показателей возможно было также не во всех медицинских картах пациентов в случае раннего летального исхода после введения ГИБП, выписки из стационара или других факторов. Результаты общего анализа крови через 1-2 суток и позже после введения ГИБП были доступны в 92% (211/229) медицинских карт, прокальцитонина - в 35,4% (81/229), печёночных проб - в 89% (203/229). Среди пациентов, у которых необходимая информация присутствовала, шанс обнаружения повышения лейкоцитов $> 12 \cdot 10^9/\text{л}$ и признаков бактериальной инфекции/сепсиса по совокупным данным (лейкоциты, прокальцитонин, данные

аутопсии) был достоверно выше в 2 раза у пациентов, получавших тоцилизумаб по сравнению с олокизумабом (таблица 6.10).

Таблица 6.10

Сравнительная безопасность Тоцилизумаба и Олокизумаба у пациентов с COVID-19, находившихся на лечении в инфекционных отделениях Волгоградской области в сентябре 2020 г., марте, августе-ноябре 2021 г.

	Тоцилизумаб есть/нет, (%)	Олокизумаб есть/нет, (%)	ОШ, 95%ДИ	p
Признаки бактериальной пневмонии/сепсиса по данным аутопсии	7/20 (25,9)	6/16 (27,3)	0,93 [0,261-3,334]	0,915
Повышение лейкоцитов после введения препарата $> 12 \cdot 10^9/\text{л}$	53/22 (70,7)	74/62 (54,4)	2,02 [1,107-3,681]	0,021
Повышение прокальцитонина после введения препарата $> 0,5$ нг/мл > 2 нг/мл	9/25 (26,5)	15/32 (31,9)	0,74 [0,279-1,958]	0,596
	3/31 (8,8)	4/43 (8,5)	1,04 [0,217-4,983]	0,961
Признаки бактериальной инфекции/сепсиса по совокупным данным	55/20 (73,3)	78/58 (57,4)	2,04 [1,106-3,780]	0,021
Повышение активности АЛТ > 2 ВГН и в 2 и более раз выше от исходного	27/47 (36,5)	67/62 (51,9)	0,53 [0,296-0,955]	0,034
Повышение активности АЛТ > 5 ВГН и в 2 раза и более раз выше от исходного	7/67 (9,5)	26/103 (20,2)	0,41 [0,170-1,007]	0,047
Повышение билирубина $> \text{ВГН}$	10/65 (13,3)	24/105 (18,6)	0,67 [0,302-1,498]	0,330

ВГН — верхняя граница нормы, ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, p-критерий χ^2 Пирсона

У половины пациентов, получающих олокизумаб и трети пациентов, получающих тоцилизумаб, отмечено повышение активности печёночных ферментов, соответствующее поражению печени лёгкой степени тяжести в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава РФ «Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых» 2024 г., при этом шанс обнаружения повышения активности АЛТ выше 2 и 5 ВГН и в 2 и более раз выше от исходного

у пациентов группы «Тоцилизумаб» был вдвое ниже по сравнению с пациентами группы «Олокизумаб» (таблица 8.7).

Все 7 пациентов с повышением активности АЛТ выше 5ВГН и в 2 и более раз от исходного после введения тоцилизумаба получали одновременно, помимо ГИБП, один или несколько потенциально гепатотоксических препарата из других групп. Одному пациенту был назначен фавипиравир, 6 пациентов получали парацетамол, 6 пациентов получали потенциально гепатотоксичные антибактериальные препараты, 4 - омепразол. Среди этих 7 пациентов умерло двое, у них перед смертью наблюдалось снижение активности АЛТ более чем на 50% от пикового значения. Две пациентки были выписаны с выздоровлением, у них невозможно было отследить дальнейшую динамику АЛТ после пикового повышения, однако обе эти пациентки были беременны (беременность 20-21 недели, АЛТ 170 ЕД/л перед выпиской при исходной активности 19 ЕД/л, АСТ до 39 ЕД/л, 32 года и беременность 21-22 недели, АЛТ 215 ЕД/л перед выпиской при исходной активности 15,2 ЕД/л, АСТ до 154 ЕД/л, 35 лет). У трёх пациентов наблюдалось снижение активности АЛТ перед выпиской, в одном случае более чем на 50% от пикового значения.

Среди 26 пациентов с активностью АЛТ выше 5 ВГН после введения олокизумаба умерло 2 мужчин 69 и 59 лет. Активность АЛТ была максимальной перед смертью - 887 и 335 Ед/л (АСТ 803 и 428 Ед/л, общий билирубин 35,7 и 29,4 мкмоль/л соответственно). Оба пациента получали так же фавипиравир, омепразол и первый пациент получал цефтриаксон и парацетамол. Среди выздоровевших пациентов снижение активности АЛТ после пиковой наблюдалось в 13 случаях, из них у 6 пациентов активность АЛТ перед выпиской снизилась более чем на 50% от пиковой. В 11 случаях активность АЛТ была максимальной перед выпиской на амбулаторное лечение. Всем выздоровевшим пациентам с активностью АЛТ выше 5ВГН, назначались и другие потенциально гепатотоксические препараты помимо олокизумаба: фавипиравир — 7 пациентов,

гидроксихлорохин — 1, парацетамол — 14, омепразол — 19, циклофосфамид — 1, цефалоспорины и фторхинолоны — 13.

Применение препаратов с возможным гепатотоксическим действием для лечения больных COVID-19 требует тщательного мониторинга функции печени в процессе лечения, что особенно важно при назначении не только противовирусных препаратов, но и ГИБП. Риск нарушения функции печени при применении олокизумаба при этом выше по сравнению с другими противовоспалительными ГИБП — тоцилизумабом и, возможно, левилимабом. Однако риск бактериальных осложнений значительно меньше при назначении олокизумаба. Терапия ГИБП ассоциировалась с появлением признаков бактериальной инфекции. Было выявлено значимое повышение шанса появления признаков бактериальной инфекции/сепсиса на фоне терапии левилимабом в 2022 г. и тоцилизумабом в 2020 и 2021 гг. по сравнению с олокизумабом. Мишенью действия олокизумаба является непосредственно интерлейлин-6, избыток которого циркулирует в плазме крови при развитии «цитокинового шторма», в то время как левилимаб, как и тоцилизумаб и еще один представитель этой группы сарилумаб, блокируют рецепторы ИЛ-6 на иммунокомпетентных клетках, вызывая иммуносупрессию, что может объяснить полученные различия.

Достоверных различий в эффективности левилимаба и олокизумаба в 2022 г. по всем показателям выявлено не было, однако шанс летального исхода в первые 7 дней был на 77% выше у пациентов, получающих левилимаб по сравнению с олокизумабом и на 21% выше через 28 дней. Потребность во введении другого ГИБП, проведении пульс-терапии кортикостероидами или циклофосфамидом было так же выше у пациентов, получающих левилимаб. Шанс летального исхода по всем показателям был значимо выше в несколько раз (2,3-2,7 раз) у пациентов, получающих тоцилизумаб по сравнению с олокизумабом в 2020-2021 г., однако это могло быть связано с более тяжёлым течением COVID-19 у пациентов, получающих тоцилизумаб.

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 2020 г. система здравоохранения России и мира столкнулась с пандемией новой быстро распространяющейся инфекции. Отсутствие препаратов с доказанной эффективностью, высокая летальность пациентов в стационаре вынудила практических врачей применять все доступные средства для спасения жизни пациентов, что привело к применению ЛС вне инструкции к медицинскому применению (off-label) или прошедших ускоренную процедуру регистрации во время пандемии. Всего таких препаратов в изучаемых инфекционных отделениях Волгоградской области применялось 20 (табл. 7.1).

Таблица 7.1

Лекарственные препараты, назначаемые вне инструкции к медицинскому применению («off-label») или прошедших ускоренную процедуру регистрации, применяемые в изучаемых инфекционных отделениях Волгоградской области в 2020-2022 гг.

МНН	Торговое наименование	Регистрация в РФ	Показания при COVID-19 согласно инструкции к мед.применению ²⁴
Этиотропная терапия — противовирусные препараты			
гидроксихлорохин	Плаквенил	до 2020 г.	нет, противомаларийный препарат и умеренный иммуносупрессор
азитромицин	Сумамокс, Азитромицин	до 2020 г.	нет, только для лечения бактериальных осложнений
лопинавир/ритонавир	Калетра	до 2020 г.	нет, лечение ВИЧ-инфекции
рибавирин	Рибавирин	до 2020 г.	нет, лечение вирусного гепатита С
умифеновир	Арбидол	до 2020 г.	нет, лечение гриппа, ротавирусной инфекции*
интерферон бета-1б	Инфибета	до 2020 г.	нет, иммуностимулятор при рассеянном склерозе
фавипиравир	Коронавир	06.07.2020	Разрабатывался для лечения гриппа, ускоренная процедура регистрации, III фаза клин. исследований в РФ в пандемию
	Ковидолек	01.01.2022	
ремдесивир	Ремдеформ	14.10.2020	Разработан против РНК-содержащих вирусов, ускоренная процедура регистрации

24 Государственный реестр лекарственных средств. - [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru>

Продолжение таблицы 7.1

МНН	Торговое наименование	Регистрация в РФ	Показания при COVID-19 согласно инструкции к мед.применению ²⁵
Патогенетическая терапия - иммуносупрессоры			
дексаметазон	Дексаметазон, Дексаметазон -Виал	до 2020 г.	нет, лечение шока, астматического статуса, бронхоспазма (в некоторых зарубежных инструкциях — ОРДС)
метилпреднизолон	Метипред, Ивипред	до 2020 г.	нет, лечение бронхиальной астмы, аспирационного пневмонита, системного васкулита
преднизолон	Преднизолон, П. буфус, П. Эльфа	до 2020 г.	нет, лечение шока, астматического статуса, острого гепатита
барицитиниб	Олумиант	20.12.2018	лечение ревматоидного артрита и др. 22.08.2025 — добавлено показание лечение новой коронавирусной инфекции
тоцилизумаб	Актемра	16.04.2009	нет, лечение ревматоидного артрита и др., изменения в РФ 2023 и 2024 гг. не содержат показаний при COVID-19
сарилумаб	Кевзара	19.11.2018	нет, лечение ревматоидного артрита
олокизумаб	Артлегиа	21.05.2020	лечение ревматоидного артрита, 17.02.2025 добавлено показание патогенетическая терапия синдрома высвобождения цитокинов при COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения
левилимаб	Илсира	5.06.2020	угрожающий ОРДС, сопровождающийся повышенным высвобождением цитокинов изменения с 2021 г. - патогенетическая терапия синдрома высвобождения цитокинов при среднетяжёлом и тяжёлом COVID-19, ревматоидный артрит
секукинумаб	Козэнтис	12.08.2016	нет, лечение псориаза и др.
циклофосфамид	Циклофосфан	До 2020 г.	нет, при ревматоидном артрите, системных васкулитах , лейкозах и др.
Патогенетическая терапия — антикоагулянты в высоких и средних дозах			
эноксапарин	Клексан, Эниксум	до 2020 г.	профилактика тромбозов и эмболий у пациентов на постельном режиме, включая тяжёлые инфекции (низкие дозы)
надропарин	Фраксипарин, надропарин	до 2020 г.	профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов на постельном режиме (низкие дозы)

* в разделе «механизм действия» описана активность *in vitro* в отношении коронавирусов

25 Государственный реестр лекарственных средств . - [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru>

Для оценки объёма потребления ЛС в отделениях Волгоградской области, перепрофилированных для лечения COVID-19, использовался трудоёмкий, но точный метод DDD-анализа, в то время как рутинная практика работы клинического фармаколога и фармацевта аптеки стационара обычно ограничиваются проведением АВС-анализа.

DDD методология рекомендована ВОЗ в качестве международного стандарта для качественной характеристики лекарственных назначений, предоставления статистических данных о потреблении ЛС и проведения сравнительных анализов на международном уровне в рамках одного инструментария (Васькова Л.Б. и соавт. 2012). Стоит отметить, что рассматриваемая методология, в отличие от АВС-анализа, не зависит от стоимости ЛС, данные легко сопоставимы во времени, однако на практике вызывают затруднения отсутствие величин DDD для ряда препаратов, включая ЛС отечественного происхождения, рассчитанных величин DDD ЛС для лечения новых заболеваний, таких как COVID-19 и расхождения между DDD и используемыми дозами в реальной клинической практикой. DDD (defined daily dose), расчетная средняя поддерживающая суточная доза ЛС, применяемого по основному показанию у взрослых, может не совпадать с PDD (prescribed daily dose — средняя назначенная суточная доза, выведенная на основании выборки назначений для лечения того или иного заболевания), и в ряде случаев это различие может быть кратным, как, например, для омепразола, левофлоксацина (в 2 раза выше), эноксапарина (в 4 раза выше), дексаметазона (в ~ 10 раз выше) и других ЛС (таблица 3.1).

Определение PDD ЛС для лечения пациентов с COVID-19 в нашей стране было проведено впервые и в доступной литературе на 2025 г. публикаций исследований, посвящённых расчёту объёма потребления на основании PDD при COVID-19, проведенных за пределами Волгоградской области, нет. До пандемии COVID-19 работ с расчётом PDD было так же крайне мало. В 2017 г. коллективом

авторов г. Смоленск и г. Москва разрабатывались PDD для оценки объёма потребления антимикробных препаратов в педиатрической практике (Белькова Ю.А. и соавт., 2017). Расчёт средних назначенных суточных доз PDD антибактериальных препаратов для лечения сальпингоофорита был выполнен в г. Москва в 2018 г. (Ушкалова Е.С. и соавт., 2018), что говорит об актуальности данной методики исследований применительно к противомикробным препаратам и профилактике антибиотикорезистентности. Расчёт показателя DDD/100 койко-дней для антибактериальных препаратов в настоящее время рекомендован программой Минздрава РФ «Стратегия Контроля Антимикробной терапии» для аудита и повышения качества оказания медицинской помощи больным в стационаре.

В медицинских учреждениях РФ длительное время применяются ЛС отечественного производства и препараты с предполагаемым гепатопротекторным, нейропротекторным действием, препараты «метаболического действия». Для всех этих ЛС нет величин DDD на сайте ВОЗ. Часть препаратов, такие как витамины, антикоагулянты и особенно кортикостероиды применяются в нашей стране в дозах, в несколько раз превышающих установленные ВОЗ DDD, что необходимо учитывать при оценке объёма потребления ЛС в российских лечебных учреждениях. В проведенной работе были определены значения PDD для 22 МНН ЛС, не имеющих DDD, и скорректированы средние дозы для 36 МНН ЛС. Большинство из этих ЛС применяются для лечения осложнений COVID-19, включая бактериальные суперинфекции, а так же для лечения сопутствующих заболеваний (сердечно-сосудистые, сахарный диабет и др.), в связи с чем рассчитанные PDD можно использовать для оценки объёма потребления этих ЛС в стационарах общего профиля. Рассчитанные PDD для лечения COVID-19 с учётом особенностей региональной практики являются точным инструментом контроля за

рациональностью проводимой фармакотерапии новой нозологии в условиях стационара.

В связи с большими различиями в стоимости применяемых ЛС, расчёт показателя PDD/100 койко-дней и анализ сегмента DU-90 позволяет оценить и сравнить годовое потребление антибактериальных ЛС, противовоспалительных, противовирусных и антикоагулянтов независимо от режима дозирования, стоимости, количества пролеченных пациентов и сроков госпитализации точнее чем ABC-анализ. Тем не менее, для препаратов инфузионной терапии и ЛС местного действия, а так же ЛС, используемых в анестезиологической практике, рассчитать средне-суточные дозы невозможно и потребление этих препаратов отражает только ABC-анализ. Проведение ABC-анализа по расходу бюджетных финансовых средств на лекарственные препараты является стандартным для клинического фармаколога в нашей стране и позволяет эффективно направлять денежные средства, в том числе в условиях пандемии COVID-19 (Лобан Д.С. и соавт., 2022), однако расчёт стоимости 1 PDD ЛС позволяет проводить анализ «минимизации» затрат и проводить рациональных выбор лекарственных препаратов с сопоставимой эффективностью в пределах одной группы.

Антибиотики. COVID-19, как и любое другое заболевание вирусной этиологии, не является показанием для применения антибактериальных ЛС. Бактериальные инфекции не часто осложняют течение новой коронавирусной инфекции (Langford B.J., 2020; Lansbury L. 2020), поэтому большинство пациентов с COVID-19, особенно при лёгком и средне-тяжёлом течении, не нуждаются в назначении антибактериальной терапии. Тем не менее, в 74,3% врачебных назначений в 2020 г. и в 73,5% в 2021 г. встречались антибиотики, а комбинированная антибактериальная терапия назначалась в 35,6% медицинских карт, что подтверждено так же высокими показателями PDD/100 койко-дней. В 2020 г. в отделениях в качестве стартовой терапии наиболее часто назначались цефтриаксон в виде монотерапии и в комбинации с азитромицином или

левофлоксацином, а в 2021 г. - левофлоксацин или цефтриаксон. Во всех проанализированных листах назначений ПИТ назначались антибактериальные ЛС, наиболее часто - цефоперазон-сульбактам или меропенем в виде монотерапии или в комбинации с ванкомицином или линезолидом (Петров А.И. и соавт., Полипрагмазия..., 2022).

Сочетание антибактериальных препаратов широкого спектра действия, особенно бета-лактамов антибиотиков с макролидами и фторхинолонами, длительное время считалось не рациональным, в том числе в связи с ослаблением действия бактерицидного антибиотика при одновременном приеме с бактериостатическим ЛС (Козлов Р.С., 2007). Однако уже до пандемии COVID-19 рост антибиотикорезистентных штаммов и изменение структуры возбудителей внебольничной пневмонии внесли коррективы в клинические рекомендации. Так назначение цефтриаксона в комбинации с азитромицином или левофлоксацином рекомендовано в 2018 г. у госпитализированных пациентов с тяжёлой внебольничной пневмонией бактериальной этиологии.

Применяемые в отделениях дозы антибактериальных ЛС в большинстве случаев совпадали с DDD, рекомендованной ВОЗ (исключение — азитромицин и левофлоксацин). В 2020 г. суммарный показатель потребления антибактериальных ЛС, даже с учётом коррекции средних доз, превышал 100 PDD/100, что являлось следствием назначения комбинированной антибактериальной терапии. В 2021 г. наблюдалось небольшое сокращение потребления антибактериальных препаратов.

Проведенный ABC-анализ потребления ЛС в отделениях выявил сокращение доли расходования средств на антибиотики в 2022 г. и 2021 г. по сравнению с 2020 г., однако выраженное снижение относительной доли расходования на антибактериальные ЛС в 2021 г. при проведении ABC-анализа было связано в большей степени с увеличением расходов на противовоспалительные ГИБП и антикоагулянты, а также с ограничением закупок дорогостоящих антибиотиков в пользу наиболее доступных, а не значительным

снижением частоты назначения антибактериальных ЛС. Именно расчёт показателя PDD/100 койко-дней, а не ABC-анализ, позволил оценить и сравнить годовое потребление антибактериальных ЛС независимо от стоимости препаратов. За анализируемый период отмечалось последовательное снижение объёма потребления антибиотиков в отделениях Волгоградской области с 108,1 PDD/100 койко-дней в 2020 г. до 48,1 PDD/100 койко-дней в 2022 г., что отражает соответствие клиническим рекомендациям и рациональное применение антибактериальных препаратов.

Проблеме избыточного применения антибиотиков в лечении COVID-19 в начале пандемии посвящено много зарубежных и отечественных публикаций в 2020-2021 гг. (Буйневич И.В., 2020). Исходя из анализа этих публикаций был сделан вывод о том, что опыт применения антибиотиков в качестве компонента схем лечения у пациентов с COVID-19 не выявил их реального эффекта для спасения жизни. Несмотря на то, что в ряде случаев назначение антибиотиков оставалось неизбежным, необходимо было прилагать усилия по сокращению их чрезмерного использования (Ортенберг Э. А., 2021). Мероприятия, направленные на сокращения применения антибиотиков в отделениях, перепрофилированных для лечения больных COVID-19, проводимые в Волгоградской области, нашли своё отражение в сокращении объёма потребления и расходования денежных средств на антимикробные препараты в 2022 г. Однако увеличение частоты применения иммуносупрессоров, применяемых для профилактики и лечения «цитокинового шторма», привели к росту вторичных бактериальных инфекций, и, соответственно, повышению потребности в назначении антибактериальной терапии и препаратов резерва, предназначенных для лечения нозокомиальных инфекций. Тем не менее, антибиотики ушли из стартовых позиций в листах назначений пациентам с диагнозом «новая коронавирусная инфекция. пневмония» и стали назначаться позже, при подтверждении наличия вторичной бактериальной инфекции.

Антикоагулянты. Назначение низкомолекулярных гепаринов в средних и высоких дозах у пациентов с COVID-19 вне острых тромботических событий (инфаркт миокарда, ТЭЛА) не соответствует показаниям в инструкциях к медицинскому применению ЛС. Тем не менее нефракционированный гепарин показан в том числе для лечения и профилактики микротромбообразования. Развитие коагулопатии с формированием тромбозов, которые поражают не только магистральные сосуды, но и систему микроциркуляции, явилось отличительной чертой новой инфекции и привело к широкому потреблению антикоагулянтов у госпитализированных пациентов, в том числе в высоких дозах (Мадонов П. Г. и соавт., 2023). Практически в каждом протоколе аутопсии умерших от COVID-19 пациентов изучаемых отделений описаны участки микротромбозов и кровоизлияний в лёгких, однако частота острых тромботических событий (инфаркт миокарда, ТЭЛА), как и частота больших кровотечений была небольшой и такого размера выборки не хватило для проведения исследований «случай-контроль». Анализ листов назначения в медицинских картах пациентов выявил частую смену как применяемых доз антикоагулянтов, так и самих препаратов. Один пациент в течение госпитализации мог получать последовательно НФГ, надропарин и/или эноксапарин в низких, средних и высоких дозах, что было особенно характерно для пациентов при переводе в/из ОРИТ и после получения результатов коагулограммы, Д-димера.

Более 90% пациентов получали в стационаре антикоагулянты (в 2020 г. лица моложе 60 - чуть меньше, 85%). В таких условиях выполнить сравнительные когортные исследования для оценки эффективности терапии не представлялось возможным, а частота развития ожидаемых НР, как уже было сказано выше, была невелика, несмотря на активную тактику назначения парентеральных антикоагулянтов в промежуточных и высоких дозах. Тем не менее, риск развития больших кровотечений был выше у пациентов старше 60 лет, что требует более взвешенного подхода и контроля за проводимой терапией антикоагулянтами в

этой группе пациентов в предпочтении назначения профилактических доз при отсутствии острых тромботических событий, что соответствует инструкции к медицинскому применению и международным рекомендациям по анти тромботической терапии COVID-19.

Противовирусные ЛС. Ранний контроль репликации вирусной РНК и применение направленной противовирусной терапии является важнейшим элементом улучшения прогноза заболевания за счет снижения возрастающей вирусной нагрузки и предупреждения развития осложнений. Фавипиравир и ремдесивир являются новыми противовирусными препаратами, механизм действия которых связан с ингибированием РНК-полимеразы РНК-содержащих вирусов, включая SARS-CoV-2. Именно эти два препарата чаще всего назначались в конце пандемии больным с COVID-19 в изучаемых инфекционных отделениях Волгоградской области. Другие новые препараты, появившиеся в этот период, молнупиравир и нирматревир/ритонавир не удалось закупить в связи с непредсказуемой эпидемиологической ситуацией и позднего, незапланированного открытия изучаемых отделений для приёма больных COVID-19 в конце февраля 2022 г.

Результаты первого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования эффективности ремдесивира у 158 пациентов с тяжёлым течением COVID-19, выполненного в Китае (Wang Y. et al., 2020), были не оптимистичны. Ремдесивир не показал преимуществ по сравнению с плацебо, 28-дневная летальность в группе ремдесивира составила 25%. Mozaffari E. и соавт. в 2021 г. сравнивали исходы пациентов, госпитализированных в инфекционные отделения США с COVID-19 в августе-ноябре 2020 г. Летальность 14-дневная и 28-дневная среди 28 855 пациентов, получающими ремдесивир, составила 10,6% и 15,4%, а среди 16 687 пациентов без ремдесивира - 15,4% и 19,1% соответственно. В Датском когортном исследовании (Benfield T. et al., 2022) 30-дневная летальность среди 1694 пациентов, получающих ремдесивир в комбинации с дексаметазоном,

составила 12,6% против 19,7% среди 1053 пациентов, получающих стандартную терапию, что было примерно сопоставимо с полученными нами данными в том же 2022 г. Канадское мультицентровое рандомизированное исследование (Ali K. et al., 2022) сравнивало 10-дневный курс терапии ремдесивиром со стандартной терапией. Среди 634 пациентов, получающих ремдесивир, внутрибольничная летальность составила 18,7% и 60-дневная летальность 24,8%, при этом среди 648 пациентов, получающих стандартную терапию без ремдесивира, внутрибольничная и 60-дневная летальность были выше - 22,6% и 28,2% соответственно. Более половины пациентов, принявших участие в данном исследовании, нуждались в проведении оксигенотерапии, а около 10% - в ИВЛ, что говорит о высокой доле пациентов с тяжёлым течением заболевания. В рандомизированном плацебо контролируемом исследовании Beigel J.H. (Beigel J.H. et al., 2020) ремдесивир был назначен 541 пациенту со средне тяжёлым (15% пациентов) и тяжёлым (85%) течением COVID-19, из них 479 (88,5%) ремдесивир вводился в течение 10 дней. В группе ремдесивира летальность составила 6,7% через 14 дней и 11,4% через 28 дней, что было значимо ниже по сравнению с плацебо (11,9% в первые 14 дней и 15,2% в первые 28 дней), что позволило по результатам этого исследования и предыдущих включить ремдесивир в клинические рекомендации по ведению пациентов с COVID-19.

В нашем исследовании в 2022 г. 28-дневная летальность пациентов с COVID-19 и пневмонией среднетяжёлого и тяжёлого течения, получающих ремдесивир, составляла 13,6% и 18,5% среди пациентов, получающих фавипиравир. С учётом меньшей степени вирулентности вируса в 2022 г. и более низкой доли пациентов с тяжёлым течением COVID-19, в том числе благодаря вакцинации, такие показатели летальности являются высокими и не позволяют сделать оптимистичные выводы, особенно в группе пациентов, получающих фавипиравир, обычно назначаемый при более лёгком течении заболевания.

Высокая стоимость ремдесивира (более 10 тыс. рублей в 2022 г. в изучаемых отделениях за 1PDD - Ремдеформ, АО «Фармасинтез») наряду с развитием НР могла быть причиной сокращения курса терапии. В начале использования Ремдесивира рекомендованный курс терапии составлял 10 дней, однако к концу пандемии Национальный институт здоровья США допустил сокращение курса терапии до 5 суток с признанием эффективности даже однократного введения нагрузочной дозы без последующего продолжения курса, и в последующем при пневмонии, не требующей оксигенотерапии — до 3 суток. Курс терапии ремдесивиром в большинстве ранних исследований составлял 10 дней (1-е сутки 200 мг, затем по 100 мг в день) на основании разработанного ранее протокола для лечения лихорадки Эбола (Mulangu S. et al., 2019). В рандомизированном исследовании Goldman J.D. и соавт. (2020) сравнивался 5- и 10-дневный курс терапии ремдесивиром у пациентов с тяжёлым течением COVID-19, не нуждающихся в ИВЛ. Среди пациентов, получающих ремдесивир в течение 5 дней, умерло 8%, в течение 10 дней — 11%. Spinner CD и соавт. в марте-апреле 2020 г. в рандомизированном плацебо контролируемом исследовании так же оценивали эффективность 5- и 10-дневного курсов терапии. У пациентов с тяжелой формой COVID-19, не требующих искусственной вентиляции легких, не было выявлено существенной разницы между 5-дневным курсом и 10-дневным курсом ремдесивира.

Досрочное прекращение приёма ремдесивира отмечено во многих исследованиях. Так в исследовании Beigel J.H. и соавт. (2020) 9,6% пациентов прекратили приём ремдесивира из-за нежелательных реакций, а в исследовании Wang Y. и соавт. - 12%, при этом в последнем НР регистрировались в 66% случаев. Около 5% пациентов, получающих ремдесивир в исследовании Wang Y и соавт. (2020 г.), жаловались на тошноту и 3 % - на рвоту, а наиболее распространенными побочными эффектами были гипоальбуминемия (13%) и повышение билирубина (10% пациентов). В исследовании Goldman J.D. и соавт.

(2020) наиболее частыми НР на фоне приёма ремдесивира так же были тошнота (9% пациентов), усиление симптомов дыхательной недостаточности (8%), повышение активности АЛТ (7%), констипация (7%) и повышение активности АСТ (6%). Тошнота была наиболее частой НР и у пациентов с COVID-19 в исследованиях Spinner C.D. и соавт. (2020) (10 %) и Gottlieb RL и соавт. (2022) (10,8% пациентов).

В нашем исследовании были выявлены случаи досрочного прекращения приёма ремдесивира, но, учитывая ретроспективный характер исследования, не всегда можно было выявить причину этой отмены. Тем не менее, повышение активности печёночных трансаминаз, в частности АЛТ выше 5 ВГН, прослеживалось в 20,9% медицинских картах пациентов, получающих ремдесивир против 9,7% медицинских карт пациентов, получающих фавипиравир.

С начала пандемии фавипиравир в форме для перорального приёма, обладающий высокой противовирусной активностью в отношении РНК-содержащих вирусов *in vitro*, изучался в Китае и, после появления его на рынке, в РФ, но не рассматривался в качестве возможных препаратов национальным институтом здоровья США и ВОЗ (таблицы 1.2, 1.3).

Эффективность фавипиравира в нашем исследовании была сопоставима с полученными данными реальной клинической практики регистрового наблюдательного исследования, выполненного в г. Москва (выздоровление 78,7% больных, получающих фавипиравир) (Журавлева М.В. и соавт., 2021). Недостатками всех исследований реальной клинической практики является отсутствие рандомизации и ослепления исследования, что повышает вероятность систематической ошибки. Часто в таких исследованиях, как это было в Московском исследовании, отсутствует группа контроля. Однако в исследованиях реальной клинической практике можно получить данные на более широкой группе пациентов, включающей коморбидных и пожилых пациентов, пациентов

отделений реанимации и интенсивной терапии, которые обычно не включаются при проведении РКИ. Для снижения вероятности систематической ошибки в исследованиях реальной клинической практике могут использоваться такие методы, как подбор пар и эмуляция клинического исследования (target trial emulation). Последний вариант в русскоязычной литературе пока не описан (Andrade C. et al., 2025).

Исключение пациентов с новой коронавирусной инфекцией без признаков пневмонии при оценки эффективности терапии в проведённом нами сравнительном когортном исследовании фавипиравира и ремдесивира позволило снизить вероятность ошибки, связанной с отбором пациентов в группы лечения в зависимости от степени тяжести заболевания (частое назначение фавипиравира при НКИ без признаков пневмонии). Однако ремдесивир в изучаемых отделениях назначался только в первой половине 2022 г., во второй половине в наличии был только фавипиравир, в связи с чем вероятность назначения ремдесивира при более тяжёлом течении COVID-19 в реальной практике оставалась выше, чем вероятность назначения фавипиравира. Тем не менее летальность пациентов в группе фавипиравира в сравнительном когортном исследовании была, хоть и недостоверно, выше, по сравнению с летальностью пациентов, получающих ремдесивир.

Информация о безопасности ремдесивира и фавипиравира крайне ограничена и по-прежнему собирается. Изменения биохимических показателей функции печени являлись частой нежелательной реакцией использования новых противовирусных средств по данным многих авторов (Киселёв Ю.Ю. и соавт., 2020; Руженцова Т.А. и соавт., 2021). Одной из возможных НР при применении фавипиравира согласно инструкции к медицинскому применению ЛС является развитие гематомы и гематурии. Большинство пациентов в изучаемых отделениях получали антикоагулянты и развитие геморрагий являлось ожидаемой НР для изучаемой группы пациентов, тем не менее частота геморрагических проявлений

в нашем исследовании была в два раза выше на фоне применения фавипиравира, чем ремдесивира, что диктует необходимость проявлять настороженность в отношении указанных НР у пациентов, получающих фавипиравир, особенно в сочетании с антикоагулянтами.

Отмена гепатотоксических ЛС при повышении активности ферментов печени, в частности АЛТ выше 5 ВГН, является основным мероприятием для успешной терапии ЛПП. В нашем исследовании, не смотря на высокую частоту повышения активности АЛТ > 5 ВГН и в 2 раза и более раз выше от исходного на фоне применения фавипиравира (9,7%) и ремдесивира (20,9%), своевременная отмена противовирусного средства приводила к положительной динамике и ни одного случая тяжёлой печёночной недостаточности зафиксировано не было. Тем не менее, ремдесивир оказался потенциально более гепатотоксичным, чем фавипиравир по данным сравнительного исследования, что требует более тщательного мониторинга и настороженности у пациентов с уже имеющимися заболеваниями печени.

Иммуносупрессоры. Системные кортикостероиды давно и широко применяются в лечебных учреждениях при оказании неотложной помощи и лечении пациентов, находящихся в критическом состоянии. В настоящее время не вызывает сомнений роль дексаметазона и других ГКС в терапии пациентов с дыхательной недостаточностью на фоне COVID-19. Применение кортикостероидов при дыхательной недостаточности на фоне COVID-19 рекомендовано как отечественными, так и зарубежными руководствами. Около 90% пациентов в изучаемых отделениях получали системные кортикостероиды, что подтверждается так же высоким показателем PDD/100 койко-дней. Анализ показаний в инструкциях к медицинскому применению трёх наиболее часто используемых кортикостероидов в РФ выявил отсутствие таких показаний, как пневмония, острый респираторный дистресс синдром, септический шок, системный воспалительный синдром или «цитокиновый» шторм. В нашей стране

при отсутствии бронхообструктивного синдрома/астматического статуса терапия дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 кортикостероидами является терапией off-label. Если расценивать COVID-19 как системный васкулит, а такие предположения существуют (Бекетова Т.В. и соавт., 2020), то, согласно инструкциям к медицинскому применению, возможно назначение только одного ГКС - метилпреднизолона (табл. 7.1). Внесения изменений в инструкцию с учётом проведённых РКИ в период пандемии COVID-19 в нашей стране было выполнено для барицитиниба, левилимаба, но не для кортикостероидов. Тем не менее, кортикостероиды остаются наиболее хорошо изученными и часто назначаемыми противовоспалительными препаратами и иммуносупрессорами при оказании неотложной помощи в стационарах, в том числе пациентам с острой дыхательной недостаточностью.

Противовоспалительные ГИБП в настоящее время широко применяются для лечения различных заболеваний, связанных с иммунным воспалением, в ревматологии, гастроэнтерологии, дерматологии, пульмонологии. Чаще всего ГИБП используют в качестве препаратов второй линии в случае неэффективности или плохой переносимости стандартных базисных противовоспалительных препаратов/кортикостероидов. Основным препятствием к назначению ГИБП является их высокая стоимость, которая приводит к увеличению затрат на лечение и экономического бремени для системы здравоохранения.

Всего в период пандемии COVID-19 Минздравом РФ было рекомендовано применение 7 МНН противовоспалительных ГИБП с разными механизмами действия, блокирующими эффекты воспалительных цитокинов, в первую очередь ИЛ-6. В изучаемых отделениях закупалось и назначалось 4 ГИБП из этого списка и нескольким пациентам в 2021 г. вводился оригинал одного из рекомендованных Минздравом РФ биосимиляра — секукинумаб (таблица 7.2).

Таблица 7.2

Генно-инженерные биологические препараты ингибиторы интерлейкинов в лечении COVID-19

МНН	Торговое название, производитель	Регистрация в мире/РФ	Тип антител	Мишень для антител	Рекомендовано Минздравом РФ
Тоцилизумаб	Актемра®, Roche, Швейцария	2003/2009	Гуманизир. IgG1	Растворимые и мембранные рецепторы ИЛ-6	да
Сарилумаб	Кевзара®, Sanofi, Франция	2017/2018	Человеческие IgG1	Растворимые и мембранные рецепторы ИЛ-6	исключён
Левилимаб	Илсира®, Биокад, Россия	нет/июнь 2020	Человеческие IgG1	Растворимые и мембранные рецепторы ИЛ-6	да
Олокизумаб	Артлегия, Р-фарм, Россия	нет/май 2020	Гуманизир. IgG4/каппа	Циркулирующий ИЛ-6	да
Клазакизумаб	Alder Biopharmaceuticals	III фаза РКИ в США	Гуманизир.	Циркулирующий ИЛ-6	нет
Канакинумаб	Иларис®, Novartis, Швейцария	2009/2012	Человеческие IgG1/каппа	ИЛ-1β (индуцирует продукцию ИЛ-6)	исключён
Анакинра	Анакинра (Кинерет®, Sobi, Швеция)	2001/2021	Рекомб. версия белка-антагониста	Рецептор ИЛ-1α и ИЛ-1β	да
Нетакимаб	Эфлейра®, Биокад, Россия	нет/2019	Гуманизир.	ИЛ-17А	исключён
Секукинумаб	Секукинумаб (Козэнтикс, Novartis, Швейцария)	2015/2016	Человеческие IgG1	ИЛ-17А	нет

Применение большинства противовоспалительных ГИБП у пациентов с COVID-19 в текущих условиях распространения новой коронавирусной инфекции и ограниченности доказательной базы по лечению COVID-19 проводилось в режиме off-label и базировалось на международных рекомендациях и согласованных экспертных мнениях, основанных на оценке степени пользы и риска при использовании терапии вне инструкции к медицинскому применению. Два отечественных препарата, зарегистрированных ускоренно в 2020 г, уже имели в своих показаниях COVID-19 или профилактику и лечение ОРДС (первый

вариант показания при регистрации левалимаба). В каждом случае назначения противовоспалительных ГИБП, включая олокизумаб и левалимаб, в медицинских картах изучаемых отделений оформлялось письменное согласие пациента при его дееспособности и протокол врачебной комиссии на применение препарата off-label.

В условиях реальной клинической практики только небольшая доля пациентов с COVID-19 (менее 4,5% в 2020 г. и менее 13,8 % в 2021 г. в изучаемых отделениях) получали ГИБП. Тем не менее, расходы на данные препараты в 2020 году превысили 20%, а в 2021 г. 40% от всех расходов на ЛС в системе ОМС в изучаемых отделениях, как показал проведенный нами ABC-анализ. В большинстве случаев поводом для применения ГИБП у пациентов с COVID-19 являлась лихорадка, не купирующаяся на фоне применения системных кортикостероидов при наличии препарата в отделении, соответствующих изменений со стороны маркеров воспаления и при отсутствии противопоказаний, в первую очередь таких как клинически и лабораторно подтверждённых признаков бактериальной ко- и суперинфекции.

За прошедшие неполные два года пандемии появляется всё больше публикаций, позволяющих оценить роль отдельных препаратов, в том числе и среди ГИБП, в лечении COVID-19. В начале пандемии наблюдательные исследования выявили связь повышенного уровня ИЛ-6 при тяжёлом течении COVID-19 со смертностью пациентов (Chen G. et al., 2019; Del Valle D.M. et al., 2020; McElvaney O.J. et al., 2020). Ряд последующих неконтролируемых клинических исследований выявили уменьшение степени тяжести заболевания и снижения маркеров воспаления после введения тоцилизумаба. Два крупнейших исследования, RECOVERY и REMAP-CAP, продемонстрировали значимое снижение смертности на фоне применения МА к рецептору ИЛ-6 (RECOVERY Collaborative Group, 2021; The REMAP-CAP Investigators, 2021). Исследование RECOVERY (RECOVERY Collaborative Group, 2021) включало

госпитализированных пациентов с COVID-19, которые нуждались в кислородной поддержке и имели уровень С-реактивного белка ≥ 75 мг/л. 28-дневная смертность в группе тоцилизумаба составила 31% (621/2022) и 35% (729/2094) в группе стандартной терапии (Относительный риск ОР 0,85, 95%ДИ 0,76-0,94, $p=0,028$). Однако данная тенденция наблюдалась только у пациентов, получающих тоцилизумаб в комбинации с дексаметазоном. В исследовании REMAP-CAP (The REMAP-CAP Investigators, 2021) принимало участие 2274 пациентов с COVID-19, нуждающихся в респираторной поддержке (высокопоточная оксигенотерапия, неинвазивная или инвазивная вентиляция лёгких) на момент включения в исследование. Из них 972 получили 1-2 дозы тоцилизумаба (МА к рецептору ИЛ-6), 485 — сарилумаб (МА к рецептору ИЛ-6), 378 — анакинру (МА к рецептору ИЛ-1) и еще 418 были включены в контрольную группу. Показатели выживаемости в больнице составили 66,4% для тоцилизумаба, 67,3% для сарилумаба, 60,3% для анакинры и 63,1% в контрольной группе. По сравнению с контролем, средние скорректированные коэффициенты шансов на выживаемость в больнице составили 1,42 (95ДИ 1,05-1,93) для тоцилизумаба, 1,51 (95ДИ 1,06-2,20) для сарилумаба и 0,97 (95ДИ 0,66-1,40) для анакинры. Таким образом тоцилизумаб и сарилумаб показали сопоставимый эффект по снижению смертности пациентов с COVID-19, нуждающихся в респираторной поддержке, в то время как анакинра не продемонстрировала положительного влияния на течение COVID-19.

В РФ было проведено одноцентровое наблюдательное ретроспективное сравнительное исследование двух отечественных препаратов и тоцилизумаба у пациентов с COVID-19 тяжелого течения (Бобкова С.С. и соавт., 2021). В исследование были включены 200 пациентов с однократным введением тоцилизумаба (МА к рецептору ИЛ-6), 100 пациентов, получивших левилимаб (МА к рецептору ИЛ-6) и 100 - олокизумаб (МА к ИЛ-6). При сравнительном анализе клинических исходов в группах было выявлено статистически незначимое

увеличение риска развития сепсиса и наступления летального исхода в группе левилимаба по сравнению с группами тоцилизумаба и олокизумаба.

В исследовании Hasan M.J. и соавт. (2021) сравнивалась эффективность добавления секукинумаба 300 мг (МА к ИЛ 17А) к барицитинибу при тяжёлом течении COVID-19 у 17 пациентов по сравнению с контрольной группой, получавшей только барицитиниб. В группе секукинумаб+барицитиниб было выявлено статистически значимое снижение потребности в инвазивной вентиляции лёгких, меньшая продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии и меньший 30-дневный показатель смертности при большем риске вторичных инфекций по сравнению с группой барицитиниба.

Павлов Р.Е. и соавт. (2020) описали опыт применения нетакимаба на фоне применения кортикостероидов в амбулаторных условиях. Нетакимаб (МА к ИЛ 17А), отечественный препарат, биоаналог секукинумаба, применяется для лечения тяжёлых форм псориаза. Авторами проведен ретроспективный анализ лечения 12 пациентов с тяжелым течением COVID-19, которые получали терапию нетакимаб (первое введение в дозе 60–120 мг подкожно, и при наличии показаний - второе введение в дозе 60 мг) плюс бетаметазон дипропионат/бетамезон фосфат в дозе 2 мл внутримышечно официального раствора. Лечение проводилось на 7-е сутки от начала заболевания. Повторное введение нетакимаба производилось у больных старшей возрастной категории в связи с недостаточным эффектом купирования гипертермии и/или гипоксемии. Одновременное применение нетакимаба и кортикостероидов приводило к компенсации гипертермии и/или увеличению сатурации кислорода через 2,5 суток после первого введения, снижению уровня маркеров воспаления, положительной динамике по данным компьютерной томографии легких. Усиление респираторной поддержки (перевод на искусственную вентиляцию легких) или смены антибактериальной терапии, а также госпитализации в стационар не потребовалось ни в одном случае.

Таким образом, тоцилизумаб, сарилумаб и, вероятно, олокизумаб обладал сопоставимой эффективностью у пациентов с COVID-19, нуждающихся в респираторной поддержке. Полученные данные о применении анакинры свидетельствуют в пользу отсутствия эффекта от этого препарата. Крайне высокая стоимость канакинумаба ставит вопрос об отсутствии целесообразности изучения эффективности данного препарата у больных с COVID-19. Эффективность применения нетакимаба и секукинумаба в настоящее время считается недоказанной, а применение отечественных биоаналогов тоцилизумаба требует дальнейшего изучения.

Влияние противовоспалительных ГИБП на летальность пациентов была подтверждена и в нашем исследовании. Значимое снижение шанса летального исхода было получено нами для олокизумаба в исследовании «случай-контроль» (летальный исход) с использованием метода подбора пар и в сравнительном когортном исследовании применения олокизумаба и тоцилизумаба в 2021 г. Однако в когорте пациентов ≥ 60 лет применение противовоспалительных ГИБП было ассоциировано с более высокой летальностью, что вероятно было связано с низкой частотой применения ГИБП только у пациентов с более тяжёлым течением заболевания и более поздним назначением данных ЛС. Наиболее часто применяемыми ГИБП в изучаемых отделениях были тоцилизумаб, олокизумаб и левилимаб. Низкая величина потребления сарилумаба (1,4 PDD/100) и крайне низкая секукинумаба (0,1 PDD/100), назначаемых только в 2021 г., не позволяла сделать какие либо выводы об эффективности и безопасности этих препаратов.

Не только реакции лекарственной гепатотоксичности, но и возможные инфекционные осложнения на фоне применения противовоспалительных ГИБП вызывали настороженность при проведении фармакотерапии COVID-19 иммуносупрессорами. В ретроспективном одноцентровом когортном исследовании 2020 г. (Rossotti R. et al.) с подбором пар 2:1 (74 пациента получали тоцилизумаб, 148 — стандартную терапию) применение тоцилизумаба у

пациентов с тяжёлым и крайне-тяжёлым течением COVID-19 развитие инфекционных осложнений наблюдалось у 32,4% пациентов, получающих тоцилизумаб. Minihan B. и соавт. (2022) на основании ретроспективного анализа медицинских карт больных, госпитализированных с тяжёлым и крайне-тяжёлым течением COVID-19, пришли к выводу о том, что серьезные бактериальные и грибковые инфекции возникали чаще среди пациент, получившего тоцилизумаб, по сравнению с пациентами на стандартной терапии (ОШ 2,67, 95% ДИ 1,04-6,86; $p=0,042$). Moreno-Torres V. и соавт. (2022) изучали распространённость и факторы риска бактериальных инфекций у 1594 госпитализированных больных COVID-19. Пациенты с бактериальной инфекцией (135/1594) чаще получали тоцилизумаб по сравнению с пациентами без признаков бактериальной инфекции (40% против 16,9%, $p < 0,001$). Не во всех исследованиях, посвящённых изучению бактериальных инфекций у больных COVID-19, описана методика диагностики этих осложнений. Однако в исследовании Moreno-Torres V. и соавт. (2022), как и в нашем исследовании указано, что у лиц, у которых невозможно было провести бактериологического исследования, критериями для подтверждения бактериальной инфекции являлись нейтрофильный лейкоцитоз и повышение уровня прокальцитонина.

Не во всех исследованиях была выявлена достоверная связь применения тоцилизумаба и бактериальных осложнений. Так в ретроспективном когортном исследовании с подбором пар 1:1 (59 пациентов, получающих тоцилизумаб), не было выявлено достоверных различий в частоте развития вторичных бактериальных и грибковых инфекций (Moore J.L. et al., 2021).

В нашем исследовании, несмотря на то, что применение любого ГИБП достоверно чаще встречалось у пациентов с признаками вторичной бактериальной инфекции, для тоцилизумаба данная ассоциация не достигла значимого уровня в исследовании «случай-контроль» (бактериальная инфекция) как до, так и после подбора пар, что, возможно, было связано с величиной выборки для такой

относительно небольшой частоте применения тоцилизумаба. Сравнительные когортные исследования выявили значимое повышение шанса появления признаков вторичных бактериальных инфекций при применении тоцилизумаба против олокизумаба в 2021 г. Новый отечественный биосимиляр тоцилизумаба, зарегистрированный в 2020 г., левилимаб значимо чаще повышал шанс развития вторичных бактериальных инфекций в исследовании «случай-контроль» (бактериальная инфекция) в сравнении с олокизумабом в 2022 г.

Доклинические исследования левилимаба в России проводились в сравнении с оригинальным препаратом тоцилизумаб (Насонов Е.Л. и соавт., 2017). Первая и вторая фаза клинических исследований левилимаба (BCD-089) проводились до пандемии COVID-19. Во второй фазе принимали участие 105 пациентов с ревматоидным артритом, при этом левилимаб назначался в комбинации с метотрексатом. Наиболее частыми нежелательными реакциями, имевшими связь с терапией, были лабораторные изменения, такие как нейтропения, повышение активности АЛТ и АСТ, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия. Инфекционные осложнения встречались у 11,4-22,9 % пациентов в группах с разным режимом дозирования левилимаба, в одной из групп 2 пациента (5,7%) заболели пневмонией (Мазуров В.И. и соав., 2021). 22 апреля 2020 г. была начато и завершено 30 декабря 2022 г. многоцентровое рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое с адаптивным дизайном клиническое исследование эффективности и безопасности препарата левилимаб (BCD-089) у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 BCD-089-4/CORONA²⁶. В исследовании приняло участие 206 пациентов (по 103 пациента в группе). Статистически достоверных различий в отношении снижения 28-дневной летальности получено не было. Ингибирование рецепторов ИЛ-6 левилимабом приводило к клиническому улучшению у пациентов с тяжёлым течением COVID-19, что позволило предположить эффективность левилимаба в качестве

26 База данных клинических исследований ГЛРС
<https://grlsbase.ru/clinicaltrials/clintrail/10642?ysclid=mh0w0o3rec910169188>

патогенетической терапии синдрома высвобождения цитокинов различной этиологии по результату предварительного анализа (Ломакин С.В. и соавт., 2022).

В ретроспективном анализе эффективности и безопасности терапии COVID-19 левелимабом у пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением в реальной клинической практике (273 человека), опубликованном в 2021 г. (Тавлуева Е.В. и соавт.) внутрибольничная летальность была ниже, чем в изучаемых нами отделениях в 2022 г. В нашем исследовании в когорте пациентов, получающих левелимаб после исключения пациентов с НКИ без признаков поражения лёгких, 28-дневная летальность составила 21%, однако полученная разница результатов может быть связана с разными факторами, в том числе с разной степенью тяжести заболевания. Тавлуева Е.В. и соавт. не включали в анализ пациентов, у которых выписка из стационара или летальный исход наступили в день введения левелимаба. Средний возраст пациентов в исследовании Тавлуевой Е.В. был на 9 лет меньше, чем в нашем исследовании. Все пациенты исследования Тавлуевой Е.В. получали левелимаб в дозе 324 мг с повторным введением 324 мг через 12 ч, в то время как более половины пациентов в инфекционных отделениях Волгоградской области получали его однократно в дозе 324 мг. Стоимость такого введения по данным закупок составляла 57 тысяч рублей, что было выше стоимости минимальной дозы олокизумаба в 64 мг (около 43 тысяч рублей). При неэффективности первой дозы левелимаба 324 мг для повторного введения в изучаемых отделениях выбирали другой ГИБП, в 2022 г. это был только олокизумаб. Доля пациентов с клинически значимыми НР в исследовании Тавлуевой Е.В. составила 4,8% (13/273). Чаще всего – у 6 (2,2%) пациентов – отмечалось повышение активности aminотрансфераз (АЛТ и АСТ). Развитие вторичной бактериальной инфекции наблюдалось у 7 (2,6%) пациентов, 5 (1,8%) из которых умерли. Эти цифры так же гораздо ниже, чем в нашем исследовании. Признаки бактериальной инфекции/сепсиса по совокупным данным у пациентов, получающих левелимаб в инфекционных отделениях Волгоградской области в

2022 г. были выявлены у 63% пациентов, повышение активности АЛТ > 2 ВГН и в 2 и более раз выше от исходного — у 26% и > 5 ВГН и в 2 раза и более раз выше от исходного — у 9%, однако в нашем анализе пациенты, у которых нельзя было отследить динамику лабораторных показателей, исключались из общего количества. При расчёте долей выявленной НР от всех пациентов, получающих левилимаб, мы бы получили меньшие значения. Так же не ясен принцип подтверждения вторичных бактериальных инфекций в исследовании Тавлуевой Е.В. В нашем исследовании повышение количества лейкоцитов выше $12 \cdot 10^9/\text{л}$ уже расценивалось как признак возможной вторичной бактериальной инфекции.

Гомон Ю.М. и соавт. (2023) провели одноцентровое наблюдательное ретроспективное исследование, названное авторами «случай-контроль». В качестве «случая» отбирались пациенты, которым вводился левилимаб, «контроль» - стандартная терапия. Было подобрано 834 пары пациентов со среднетяжёлым и 347 пар с тяжёлым течением заболевания, сходных по полу, возрасту, статусу вакцинации, тяжести течения заболевания и уровню С-реактивного белка. Выявлена клиническая эффективность левилимаба в отношении внутригоспитальной летальности как при среднетяжёлом течении COVID-19 (6% в группе левилимаба и 10% в группе стандартной терапии; отношение шансов (ОШ) 1,71; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,19-2,47; $p < 0,01$), так и при тяжёлом течении (63% и 82% соответственно; ОШ 2,70; 95% ДИ 1,90- 3,82; $p < 0,01$). Данные показатели летальности более приближены к полученным нами 21% у пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением COVID-19. Надо отметить тот факт, что почти половина пациентов в исследовании Гомона Ю.М. были исключены на первом этапе, при этом из группы «контроля» (отсутствие назначения левилимаба) исключали пациентов с заболеваниями/состояниями, могущих повлиять на исход заболевания и являющимися противопоказаниями к введению левилимаба, такие как почечная, печёночная недостаточность, сепсис и другие, а в качестве «случая» выбирали

пациентов, которым назначался левилимаб. Данный дизайн исследования Гомона Ю.М. больше выглядит как сравнительные когортные исследования с подбором пар (comparative matched-pair cohort analysis в англоязычной литературе, например исследования Kim Y.S. et al., 2020; Booth A.J. et al., 2023), чем классические исследования «случай-контроль» и «случай-контроль» с подбором пар. Тип исследований «случай-контроль» был предложен в XIX веке представителем Парижской клинической школы Р. С. А. Louis, описавшим основы его методологии, а в современном виде дизайн исследования был применён J. E. Lane-Clapton в 1926 году. К моменту начала исследований «случай-контроль» уже имеется информация об исходе (например, заболевании), поэтому на первичном этапе исследователь в классическом его варианте формирует две группы: группу «случаев», то есть тех, у кого интересующий исход имеется, и группу «контролей», то есть лиц, у которых нет изучаемого исхода, затем у всех участников ретроспективно оценивается наличие или отсутствие воздействия интересующего фактора риска (Холматова К.К. и соавт., 2016). В проведённых в Волгоградской области сравнительных когортных исследованиях размер выборки не позволил использовать метод подбора пар, а исследования «случай-контроль» были проведены по классическому дизайну.

Механизм действия олокизумаба заключается в блокировании циркулирующего ИЛ-6, то есть нейтрализации непосредственно самого цитокина, в отличие от тоцилизумаба, сарилумаба и левилимаба, являющихся по сути антагонистами рецептора. Результаты исследования олокизумаба I фазы у здоровых добровольцев были опубликованы в 2014 г. Различные режимы дозирования олокизумаба у больных с ревматоидным артритом и неэффективностью метотрексата были изучены во II фазе и подтверждены в недавних международных РКИ III фазы при участии в общей сложности 2 444 пациентов старше 18 лет с ревматоидным артритом средней или высокой степени активности (CREDO 1, CREDO2, CREDO3). Показанный в исследованиях

профиль безопасности препарата соответствовал таковому для данного класса препаратов (ингибиторов ИЛ-6 и рецепторов ИЛ-6). Нежелательные реакции (наиболее частые — инфекции, снижение количества лейкоцитов/нейтрофилов, повышение печеночных трансаминаз), в целом были обусловлены непосредственным влиянием на цитокин и подавлением его плейотропного действия (Давидьян С.Ю. и соавт., 2024).

Эффективность и безопасность применения ингибитора ИЛ-6 (олокизумаба) в реальной клинической практике у пациентов с подтверждённой COVID-19 пневмонией изучалась в разных городах нашей страны.

В одноцентровом ретроспективном когортном исследовании, выполненном в г.Астрахань, проводился анализ эффективности использования трёх антицитокиновых препаратов при однократном введении у пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением новой коронавирусной инфекции в 2021 г. (тоцилизумаба-65 человек, олокизумаба-56, сарилумаба-26). При сравнительном анализе эффективности применения антицитокиновых препаратов с использованием шкалы 4C Mortality Score было выявлено дальнейшее ухудшение прогноза клинического исхода в группах, получавших тоцилизумаб ($p = 0,002$) и сарилумаб ($p = 0,031$). При использовании прогностической шкалы COVID-GRAM также было отмечено дальнейшее ухудшение прогноза в группах тоцилизумаб ($p = 0,004$) и олокизумаб ($p = 0,005$). Шкала ШОКС-КОВИД показала дальнейшее ухудшение прогноза в группе тоцилизумаб ($p = 0,001$) (Нагуманов С. В. И соавт.).

В исследовании Гома Т.В, и соавт. (Иркутск) олокизумаб получили 41 пациент. Контрольную группу составили 66 больных, не получавших терапию ингибитором ИЛ-6. Дыхательная недостаточность 2-3-й степени среди пациентов первой группы встречались чаще. Исходные уровни С-реактивного белка и фибриногена у пациентов группы олокизумаба были значительно выше, чем в контрольной группе. Применение олокизумаба при COVID-19 пневмонии

продемонстрировало положительное влияние на клинические и лабораторные показатели у более тяжёлых пациентов с выраженными воспалительными изменениями и нарушением функции дыхания. НР на фоне применения олокизумаба зарегистрированы не были (Гома Т.В. и соавт., 2022).

Многоцентровое неинтервенционное ретроспективное исследование (Москва, Тверь, Казань и др.) включало 2926 пациентов с COVID-19, однако для анализа были отобраны пациенты с исходным среднетяжёлым или тяжелым течением. Сопоставимость групп терапии была обеспечена проведением псевдорандомизации методом подбора пар с помощью поиска "ближайшего соседа". Были сформированы группы стандартной терапии с назначением олокизумаба и без олокизумаба. Каждая группа включала по 869 медицинских карт пациентов. Терапия олокизумабом значительно снижала частоту летальных исходов по сравнению со стандартной терапией за период от начала противовоспалительной терапии до завершения наблюдения: летальные исходы были зарегистрированы у 54 (6,21 %) пациентов в основной группе по сравнению со 111 (12,77 %) в группе стандартной терапии (ОШ 2,21, 95% ДИ 1,57-3,1, $p < 0,001$). Анализа безопасности терапии не проводилось (Тавлуева Е.В. и соавт., 2022).

Олокизумаб не является единственным представителем блокаторов свободно циркулирующего ИЛ-6. В США были опубликованы результаты II фазы клинических исследований клазакизумаба при ревматоидном артрите в 2015 г. псориатическом артрите в 2016 г., а в 2022 г. результаты исследований III фазы при псориатическом артрите (Weinblatt M.E. et al., 2015; Mease P.J. et al., 2016; McInnes I.B. et al., 2022). Клазакизумаб, так же как и олокизумаб, представляет собой моноклональные антитела к циркулирующему ИЛ-6. Первые сообщения об успешном применении клазакизумаба у больных с пневмонией COVID-19 появились уже в 2020 г. (Vaidya G. et al.). В том же 2020 г. начаты исследования II фазы клазакизумаба у больных COVID-19 и в 2022 г. опубликованы результаты III

фазы (Lonze В.Е. et al.). Исследования II фазы показало превосходство группы пациентов, получавших высокие дозы препарата. Пациенты, получавшие клазакизумаб в высокой дозе, имели более высокие шансы на 28-дневную выживаемость без аппарата ИВЛ (63.2% пациентов, получающих клазакизумаб и 55,4% в группе плацебо, ОШ 3,84 95%ДИ 1,54–10.62), а также общую выживаемость на 28 и 60 день. Клазакизумаб был связан с более низкими шансами интубации и поступлением в отделения интенсивной терапии и более высокие шансы на улучшение клинического состояния через 14, 28 и 60 дней. Ожидаемые нежелательные реакции, связанные с COVID-19, включали инфекции, тромбоземболические осложнения и острое почечное повреждение, наблюдались с одинаковой частотой в группах клазакизумаба и плацебо. Нежелательные реакции, представляющие особый интерес при применении клазакизумаба, включали реакции гиперчувствительности, повышение активности печёночных трансаминаз, уровня сывороточных липидов и перфорации кишечника. Перфораций кишечника или реакций гиперчувствительности не наблюдалось. Повышение активности печёночных трансаминаз и уровня сывороточных липидов наблюдались с одинаковой частотой в группах клазакизумаба и плацебо. Ни одно нежелательное явление не было расценено как вероятное или однозначно связанное с инфузией исследуемого препарата (Lonze В.Е. et al., 2022). Ещё один представитель препаратов, моноклональных антител к циркулирующему ИЛ-6 сирукумаб (Johnson & Johnson's Centocor) изучался только при ревматоидном артрите. Данные III фазы исследований были опубликованы в 2017 г. (Aletaha D. et al.). Наиболее частой нежелательной реакцией сирукумаба было развитие эритемы в месте введения препарата.

Возможность блокировать эффекты избытка свободно циркулирующего ИЛ-6, уровень которого повышается при развитии системной воспалительной реакции и цитокиновом шторме, не затрагивая функции иммунокомпетентных клеток с рецепторами к ИЛ-6, лежит в основе безопасного применения

иммуносупрессоров у пациентов с активным инфекционным процессом и воспалением. В нашем исследовании были доказаны преимущества нового отечественного блокатора свободно циркулирующего интерлейкина-6 олокизумаба в реальной клинической практике перед блокаторами рецепторов интерлейкина-6 тоцилизумаба и левилимаба, позволяющие применять его при терапии COVID-19 с меньшим риском развития вторичных бактериальных эффектов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новая коронавирусная болезнь человека COVID-19 стала пятой зарегистрированной пандемией после пандемии гриппа 1918 года и первой, вызванной коронавирусом. По состоянию на конец 2023 года в мире было зарегистрировано более 700 миллионов случаев заражения и 7 миллионов смертей в результате COVID-19. Первый год пандемии COVID-19 характеризовался быстрым распространением вируса, наличием большого количества случаев тяжёлого течения COVID-19 и высокой летальностью, отсутствием таргетных препаратов с доказанной эффективностью. Малейшее предположение о возможной точке приложения того или иного лекарственного средства, включая противомаларийные, противопаразитарные и антибактериальные препараты, витамины и микроэлементы распространялось среди врачей и населения и широко применялось в амбулаторной практике и в стационарах, в том числе вне существующих рекомендаций. Научные медицинские сообщества вынуждены были разрабатывать протоколы лечения, включая в них новые препараты, не прошедшие весь цикл клинических исследований или старые препараты вне инструкции к медицинскому применению (Chung Y.S. et al., 2024).

Учитывая существующий интерес к проблеме терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19 и возрастающую роль доказательств, собранных в реальной клинической практике, была проведена комплексная оценка эффективности, безопасности и стоимости фармакотерапии COVID-19 в инфекционных отделениях Волгоградской области, в том числе в отношении ЛС, применяемых вне инструкции к медицинскому применению (off-label) или прошедших ускоренную процедуру регистрации после начала пандемии.

Пандемия COVID-19 продемонстрировала необходимость в исследованиях для информирования о принятии решений в области здравоохранения и для

разработки клинических протоколов ведения пациентов, основанных на принципах доказательной медицины (Cooper A. et al., 2024).

Этиотропная терапия SARS-CoV-2 прошла большой путь от хорошо знакомых, доступных но неэффективных, перепрофилированных препаратов с неясным механизмом действия в отношении SARS-CoV-2 через дорогостоящие высокоэффективные в начале применения моноклональные антитела к S-белку коронавируса, утратившие своё значение в отношении новых штаммов коронавируса, до специально разработанных во время пандемии ингибиторов протеаз (нирматревир/ритонавир) и новых аналогов нуклеозидов. Новые аналоги нуклеозидов - препараты, обладающие широким спектром действия в отношении РНК-содержащих вирусов, вызывающие опасения из-за возможных побочных эффектов, прошедшие ускоренную процедуру регистрации и не применяемые ранее на широких популяциях людей. Полученные нами данные позволяют предположить сопоставимую эффективность фавипиравира и ремдесивира у госпитализированных пациентов с COVID-19 при большей безопасности и меньшей стоимости фавипиравира по сравнению с ремдесивиром.

В нашей стране, помимо труднодоступного тоцилизумаба, широко применялись ГИБП отечественного производства — олокизумаб и левилимаб, а так же другие противовоспалительные препараты. Изучение тенденций в назначении иммуносупрессоров у пациентов, госпитализированных с COVID-19 в региональные стационары, оценка эффективности и безопасности применения новых препаратов и новых схем лечения вирусной пневмонии, а так же экономическая оценка проводимой терапии является одним из актуальных вопросов для отечественного здравоохранения. Олокизумаб, отличающийся по механизму действия от других блокаторов ИЛ-6, имеет преимущества по безопасности в отношении риска развития вторичных бактериальных инфекций при лечении пациентов с острым инфекционным процессом, нейтрализуя избыток

циркулирующего ИЛ-6, , в то же время не оказывая действия на мембранные рецепторы иммунокомпетентных клеток и их функции.

Несмотря на то что на сегодняшний день наблюдается спад заболеваемости COVID-19, так или иначе это заболевание продолжает существовать, а методы лечения только начинают изучаться в должной мере. В настоящее время известно, что при лёгком и средне-тяжёлом амбулаторном течении COVID-19 антибактериальная терапия не представляется необходимой, так как частота бактериальной ко-инфекции очень низкая, однако при тяжёлом течении инфекции и госпитализации пациента в стационар возможно развитие вторичной бактериальной пневмонии, вызванной возбудителями с множественной лекарственной устойчивостью. Проведение рациональной антибиотикотерапии является одним из краеугольных камней для снижения смертности пациентов с COVID-19 а так же относится к необходимым мероприятиям для снижения формирования антибиотикорезистентности. Использование методики DDD-анализа и подсчёта показателей DDD/100 койко-дней для антибактериальных препаратов рекомендовано в рамках программы Минздрава РФ «Стратегия Контроля Антимикробной Терапии». Рассчитанные в работе средние назначаемые дозы PDD в том числе для антибактериальных препаратов позволят приблизить методику, рекомендованную ВОЗ, к условиям реальной практики с учётом региональных особенностей использования лекарственных средств.

Применение парентеральных антикоагулянтов у госпитализированных пациентов с COVID-19 может быть ограничено только индивидуальными рисками развития кровотечений, а использование высоких доз вне известных острых тромботических событиях является терапией off-label и должна вызывать настороженность в отношении развития таких нежелательных реакций, как большие кровотечения, особенно у пациентов пожилого возраста.

Контроль за рациональным использованием ЛС и профилактика полипрагмазии позволит не только повысить безопасность проводимой терапии, но и существенно сократить расходы.

Проведение исследований реальной клинической практики является важным инструментом в понимании эффективности медицинских технологий, новых и уже существующих лекарственных средств. Пандемия COVID-19 продемонстрировала необходимость в исследованиях для информирования о принятии решений в сфере здравоохранения и разработки клинических протоколов ведения пациентов, основанных на принципах доказательной медицины с учётом данных реальной клинической практике. Несмотря на официальное завершение пандемии, случаи заболевания и сезонные вспышки COVID-19 возможны, а эффективность и безопасность применения новых противовирусных препаратов и иммуносупрессоров требует дальнейшего изучения и оценки. Изучение применения препаратов моноклональных антител к циркулирующему интерлейкину-6 у пациентов с «цитокиновым» штормом на фоне активного инфекционного процесса, вызванного новыми вариантами вирусов, является перспективным направлением исследований, направленных на повышение эффективности и безопасности фармакотерапии данной группы пациентов.

Результаты проведенного исследования подтверждают высокую значимость внедрения разработанных PDD, методологии DDD-анализа а так же стоимости 1 PDD в клиническую практику для аудита качества проводимой фармакотерапии COVID-19 в условиях стационара, контроля за выполнением клинических рекомендаций и за рациональными расходами на закупки ЛС. Данные и доказательства реальной клинической практики в дополнение к результатам рандомизированных клинических исследований позволяют сформировать эффективную стратегию повышения эффективности, безопасности и фармакоэкономической обоснованности терапии COVID-19.

ВЫВОДЫ

1. В результате исследования установлена динамика структуры фармакотерапии в отделениях Волгоградской области в 2020–2022 гг.: прогрессирующее увеличение доли препаратов для лечения COVID-19 (с 21,6% до 34,3%) и сердечно-сосудистых средств (с 10,1% до 34,8% NPDD) при значимом снижении использования антибиотиков (с 20,4% до 6,8%), что отражает оптимизацию подходов к ведению пациентов по мере накопления клинического опыта.

2. Расходы на лекарственные средства из расчёта на 1 пролеченного больного в 2021 г. выросли в 1,9 раз, а в 2022 г. — в 4 раза по сравнению с 2020 г., при этом затраты на противовирусную терапию в 2022 г. по сравнению с 2020 г. выросли в 19,8 раз, на иммуносупрессоры — в 6 раз, на антикоагулянты — в 7,6 раз.

3. Сравнительный анализ «случай-контроль» не выявил статистически значимой связи между назначением фавипиравира/ремдесивира и снижением риска летального исхода (ОШ 0,588; 95% ДИ 0,27–1,29, $p=0,178$), хотя наблюдаемый эффект был направлен в пользу терапии. У пациентов старше 60 лет с COVID-19 назначение ремдесивира или фавипиравира было статистически значимо ассоциировано со снижением риска смерти в 2022 году ОШ 0,36 (95%ДИ 0,20-0,69, $p<0,05$).

4. Шанс обнаружение введения олокизумаба был ниже в группе пациентов с летальным исходом в результате основного заболевания COVID-19 («случай») по сравнению с выздоровевшими пациентами средней степени тяжести и тяжёлого/крайне тяжёлого течения COVID-19 («контроль») (ОШ 0,50; 95% ДИ 0,29-0,86, $p<0,05$). У пациентов старше 60 лет с COVID-19 назначение противовоспалительных ГИБП было статистически значимо ассоциировано с

повышением риска смерти за весь период 2020–2022 гг. (ОШ 1,59; 95% ДИ 1,09–2,31, $p < 0,05$), и особенно в 2020 году (ОШ 6,40; 95% ДИ 2,57–15,93, $p < 0,05$).

5. Применение любого противовоспалительного ГИБП в условиях стационара было независимым фактором риска развития вторичной бактериальной инфекции (ОШ 2,41; 95% ДИ 1,54–3,77, $p < 0,05$).

6. Установлено, что одновременный прием трёх и более ЛС высокого риска лекарственного поражения печени ассоциирован с более чем двукратным увеличением шансов развития выраженной гепатотоксичности (повышение АЛТ > 3 ВГН от исходного уровня < 1 ВГН; ОШ 2,59, 95% ДИ 1,48–4,53, $p < 0,05$). Назначение ремдесивира и олокизумаба является независимыми факторами риска дозозависимого повышения активности АЛТ. Наиболее выраженная ассоциация наблюдалась для олокизумаба в отношении развития гепатотоксичности (повышение АЛТ > 3 ВГН при исходном уровне < 1 ВГН) с отношением шансов (ОШ) 7,0 (95% ДИ 2,74–17,87, $p < 0,05$). Оба препарата ассоциировались с риском повышения активности АЛТ > 5 ВГН от исходного уровня < 2 ВГН: для ремдесивира ОШ составило 5,50 (95% ДИ 1,90–15,95), для олокизумаба — 5,80 (95% ДИ 2,25–14,98; для обоих $p < 0,05$). Полученные данные указывают на необходимость строгого контроля АЛТ на фоне терапии данными препаратами.

7. У пациентов с пневмонией на фоне COVID-19 в 2022 году не выявлено достоверных различий по показателям летальности и клинического улучшения между группами, получавшими фавипиравир и ремдесивир. Риск развития повышения активности АЛТ > 5 ВГН был статистически значимо ниже в группе фавипиравира (ОШ 0,40; 95% ДИ 0,20–0,80, $p < 0,05$).

8. Достоверных различий в эффективности левелимаба и олокизумаба в когорте пациентов с COVID-19 в 2022 г. выявлено не было. Шанс обнаружения повышения лейкоцитов $> 12 \cdot 10^9/\text{л}$ и признаков бактериальной инфекции/сепсиса по совокупным данным (лейкоциты, прокальцитонин, данные вскрытия) был

выше у пациентов, получавших левилимаб по сравнению с олокизумабом (ОШ 3,0; 95% ДИ 1,57-5,75, $p < 0,05$ и ОШ 2,7; 95% ДИ 1,43-5,17, $p < 0,05$).

9. На основании проведенного сравнительного анализа установлено, что терапия тоцилизумабом и олокизумабом ассоциирована с разным профилем эффективности и безопасности у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Тоцилизумаб был ассоциирован со статистически значимо более высоким риском неблагоприятных клинических исходов: шанс летального исхода в этой группе был в 2,74 раза выше (ОШ 2,74; 95% ДИ 1,511–4,970, $p < 0,05$), чем при лечении олокизумабом. Также терапия тоцилизумабом значимо повышала риски лейкоцитоза (ОШ 2,02; 95% ДИ 1,11-3,68, $p < 0,05$) и развития бактериальных инфекций/сепсиса (ОШ 2,04; 95% ДИ 1,11-3,78, $p < 0,05$). Однако по параметру гепатотоксичности, профиль тоцилизумаба оказался более благоприятным: шансы умеренного (ОШ 0,53; 95% ДИ 0,296-0,955, $p < 0,05$) и выраженного (ОШ 0,41; 95% ДИ 0,170-1,007, $p < 0,05$) повышения активности АЛТ (> 3 ВГН и > 5 ВГН) были ниже по сравнению с олокизумабом. Таким образом, олокизумаб продемонстрировал преимущество в аспектах общей эффективности и инфекционной безопасности, в то время как тоцилизумаб - в отношении меньшего риска лекарственного поражения печени.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использовать средне-суточные назначаемые дозы (PDD) и их стоимость для аудита и оптимизации лекарственной терапии в стационаре. Данный подход позволяет объективно оценивать соответствие назначаемой терапии клиническим рекомендациям и проводить сравнительный фармакоэкономический анализ для обоснованного выбора лекарственных средств.

2. С целью оптимизации расходов на лекарственные средства при оказании медицинской помощи больным COVID-19 в условиях стационара целесообразно дополнить ABC-анализ расчётом стоимости 1 средней назначаемой дозы PDD.

3. Внедрить в клиническую практику обязательный проспективный мониторинг печеночных показателей у всех госпитализированных пациентов с COVID-19, получающих три и более потенциально гепатотоксичных препарата или хотя бы один препарат высокого риска развития лекарственных поражений печени из утвержденного перечня.

4. При формировании формулярных перечней и клинических рекомендаций регионального уровня для лечения COVID-19 целесообразно отдавать приоритет олокизумабу, блокатору циркулирующего ИЛ-6, перед блокаторами рецепторов ИЛ-6 (левилимабом, тоцилизумабом) у госпитализированных пациентов, нуждающихся в иммуносупрессивной терапии, в связи с его более благоприятным профилем эффективности и безопасности, подтвержденным в условиях реальной клинической практики.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

DDD - определенные средние суточные дозы (defined daily dose)

PDD - средние назначаемые дозы (prescribed daily dose)

SARS-CoV-2 - коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2)

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АПФ - ангиотензин превращающий фермент

АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина

АСТ — аспаратаминотрансфераза

АЧТВ — активированные частичное тромбопластиновое время

ВГН — верхняя граница нормы

ВОЗ - Всемирная Организация Здравоохранения

ВТЭО - венозные тромбозэмболические осложнения

ГГТ — гамма-глутамил трансфераза

ГИБП - генно-инженерные биологические препараты

ГКС - (глюко)кортикостероиды

ДИ — доверительный интервал

ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение

иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИЛ - интерлейкин

ИМ — инфаркт миокарда

ИМТ — индекс массы тела

КТ — компьютерная томография

Л — Лечебная доза

ЛПП – лекарственные поражения печени

ЛС - лекарственные средства

ЛС ВР ЛПП – лекарственные средства высокого риска лекарственных поражений печени

МНН – международные непатентованные наименования

МНО – международное нормализованное отношение

МТ — масса тела

НКИ — новая коронавирусная инфекция

НМГ - низкомолекулярный гепарин

НПВС — нестероидные противовоспалительные средства

НР — нежелательная реакция (лекарственная)

НФГ - нефракционированный гепарин

ОРВИ - острые респираторные вирусные инфекции

ОРДС — острый респираторный дистресс синдром

ОРИТ - отделения реанимации и интенсивной терапии

ОШ — отношение шансов

П — профилактическая доза,

ПОАК — прямые оральные антикоагулянты

РГ — рентгенография

РКИ - рандомизированные клинические исследования

РНК — рибонуклеиновая кислота

С — средняя (промежуточная) доза

СД – стандартная доза

СРБ — С-реактивный белок

ТГВ — тромбоз глубоких вен

ТЭЛА — тромбоэмболия лёгочной артерии

ФНО — фактор некроза опухоли

ЧБНЛ - число больных, необходимых лечить

ЩВ — щелочная фосфатаза

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. COVID-19-ассоциированный тромбоз: какие новые знания и проблемы тромботических осложнений обозначила пандемия? / П. Г. Мадонов, А. П. Момот, Е. В. Ройтман, В. В. Удут // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2023. - № 2. - С. 59-66.
2. Абрамян, А. А. Структура и антибиотикорезистентность бактериальных патогенов в условиях многопрофильного стационара в постковидном периоде / А. А. Абрамян, А. В. Силкин, А. А. Клюкин // Молодежный инновационный вестник. - 2023. - Т. 12, № S2. - С. 199-202.
3. Антибактериальная терапия инфекции кровотока, вызванной *Acinetobacter baumannii*, у больных COVID-19 / А. С. Малыгин, С. В. Царенко, Е. В. Филимонова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2022. - Т. 11, № 3. - С. 21-27.
4. Антитромботическая терапия у пациентов с COVID-19 / Е. В. Слуханчук, В. О. Бицадзе, Д. Х. Хизроева [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. - 2022. - Т. 16, №6. - С. 718-731.
5. Бекетова, Т. В. Васкулопатия у пациентов с COVID-19 тяжёлого течения / Т. В. Бекетова, Е. В. Насонов // Клиническая медицина. - 2020. - Т. 98, № 5. - С. 325-333.
6. Белоглазов, В. А. Ингибиторы JANUS-киназ. Перспективы и опыт применения в мировой клинической практике / В .А. Белоглазов, Г. С. Гончаров, Д. В. Шадуро // Таврический медико-биологический вестник. - 2018. - Т. 21, № 4. - С. 95-104.
7. Бурдиенко, Т. О. Патогенез дыхательной недостаточности при COVID-19, обусловленный коагулопатией и эндотелиальной дисфункцией / Т. О. Бурдиенко // Acta Biomedica Scientifica. - 2024. - Т. 9, № 4. - С. 75-82.

8. Васькова, Л. Б. Современная методология ВОЗ для оценки потребления лекарственных препаратов в стационаре / Л. Б. Васькова, М. В. Тяпкина, В. В. Колосов // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2012. - № 2. - С. 55-59.
9. Визель, А. А. Антибактериальная терапия: вопросы, которые ставит COVID-19, и реальная клиническая практика / А. А. Визель, И. Ю. Визель // Медицинский совет. - 2023. - Т. 17, № 4. - С. 43-49.
10. Влияние тоцилизумаба на газообменную функцию легких у пациентов с тяжелым течением COVID-19 / Д. А. Лебедев, Ю. Х. Доля, Г. Е. Савков [и др.] // Трансплантология. - 2023. - Т. 15, № 4. - С. 477-487.
11. Гайсёнок, О. В. Применение ингибиторов вирусных РНК-полимераз в сочетании с ингибитором фузии в лечении пациентов с COVID-19: гипотеза / О. В. Гайсёнок // Вопросы вирусологии. - 2020. - Т. 65, № 3. - С. 167-175.
12. Давидьян, С. Ю. Опыт применения препарата олокизумаб (Артлегиа) - нового ингибитора ил-6 у пациентов с ревматоидным артритом средней и высокой активности / С. Ю. Давидьян, Н. А. Кирюхина, Д. В. Рыбакова // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. - 2024. - Т. 19, № 1. - С. 71-77.
13. Ершов, Ф. И. Проблемы применения интерферонов при новой коронавирусной инфекции COVID-19 (Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus: Sarbecovirus) / Ф. И. Ершов, А. Н. Наровлянский // Вопросы вирусологии. - 2022. - Т. 67, № 2. - С. 115-122.
14. Жирнов, О.П. Фавипиравир: скрытая опасность мутагенного действия / О. П. Жирнов, А. И. Чернышова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2021. - №2. - С. 213-220.
15. Журавлев, А. С. Умифеновир в терапии COVID-19: систематический обзор и мета-анализ / А. С. Журавлев, И. А. Ленева, Н. Ю. Пшеничная // Инфекционные болезни. - 2022. - Т. 20, №4. - С. 85–96.

16. Избыточное использование антибиотиков в лечении COVID-19 / И. В. Буйневич, Д. Ю. Рузанов, В. И. Майсеенко [и др.] // Коронавирусная инфекция 2020: фундаментальные, клинические и эпидемиологические аспекты : сборник научных материалов видеоконференции Российской академии наук и Национальной академии наук Беларуси и заседаний Республиканской межведомственной рабочей группы по преодолению COVID-19 / под общей редакцией В. Г. Гусакова, А. М. Сергеева. - Минск : Беларуская навука, 2020. - С. 102-106.
17. Ингибиторы янус-киназ: фармакологические свойства и сравнительные клиническая эффективность и безопасность/ П. И. Новиков, Т. П. Шевцова, Е. М. Щеголева, С. В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. - 2021. - Т.30, № 1. - С. 51-60.
18. Кароли, Н. А. Некоторые проблемы, связанные с безопасностью антибактериальной терапии у больных COVID-19 / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2022. – Т. 24, № 3. – С. 226-235.
19. Катаев, В. Е. Противовирусные аналоги нуклеозидов / В. Е. Катаев, Б. Ф. Гарифуллин // Химия гетероциклических соединений. - 2021. - Т. 57, № 4. - С. 326–341.
20. Клинико-экономический анализ потребления генно-инженерных биологических препаратов пациентами с COVID-19 / В. И. Петров, А. Ю. Рязанова, А. В. Пономарева [и др.] // Фармация и фармакология. - 2022. - Т. 10, № 2.- С. 198-206.
21. Клиническая эффективность ингибирования рецептора интерлейкина-6 при COVID-19 левелимабом и перспективы его применения при синдроме высвобождения цитокинов другой этиологии / Н. В. Ломакин, Б. А. Бакиров, Г. Х. Мусаев [и др.] // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. - 2022. - Т. 22, № 4. - С. 446-459.

22. Лобан, Д. С. ABC/VEN-анализ потребления лекарственных средств в учреждении "Гомельский областной клинический кожно-венерологический диспансер" на период перепрофилирования для лечения инфекции COVID-19 / Д. С. Лобан, А. В. Кругликова // Молодежный инновационный вестник. – 2022. – Т. 11, № S1. – С. 230-232.

23. Метаанализ рандомизированных контролируемых клинических исследований эффективности препарата Риамиловир в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции / А. У. Сабитов, О. П. Ковтун, Н. А. Бацкалевич [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. - 2021. - Т. 66, № 5-6. - С. 48-57.

24. МИР 19® – первый в мире специфический противовирусный препарат для лечения COVID-19: разработка и доклинические исследования / М. Р. Хаитов, А. А. Никонова, И. П. Шиловский [и др.] // Иммунология. - 2023. - Т. 44, № 3. - С. 270-290.

25. Мониторинг безопасности применения фавипиравира: управление рисками развития нежелательных лекарственных реакций в клинической практике / Ю. Ю. Киселёв, А. В. Матвеев, К. Б. Мирзаев, Д. А. Сычёв // Качественная клиническая практика. - 2020. - S4. - С. 115-119.

26. Мотринчук, А. Ш. Малая интерферирующая РНК: потенциал использования в условиях реальной клинической практики / А. Ш. Мотринчук, А. Р. Касимова // Реальная клиническая практика: данные и доказательства. - 2024. - Т. 4, №1. - С. 3-13.

27. Нагуманов, С. В. Оценка эффективности применения антицитокиновых препаратов у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением новой коронавирусной инфекции / С. В. Нагуманов, А. Т. Абдрашитова, Е. А. Попов // Астраханский медицинский журнал. - 2023. - Т. 18, № 4. - С. 67-75.

28. Нейтрализующие и ненейтрализующие внтителя к SARS-COV-2: роль при инфекции и в эволюции антигенной структуры / С. К. Пылаева, А. А.

Синюгина, Л. И. Козловская [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2024. - Т.23, №6. - С. 169-180.

29. Необходимость и безопасность применения фавипиравира в лечении взрослых пациентов с нетяжелыми формами COVID-19 / Т. А. Руженцова, П. В. Чухляев, Д. А. Хавкина [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные Вопросы — 2021. - Т. 10, № 4. - С. 38–44.

30. Ниязов, Р. М. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2. Эпидемиология, патогенез. Клинические проявления, связанные с желудочно-кишечным трактом / Р. М. Ниязов, Я. В. Савченко // Университетский терапевтический вестник. - 2024. - Т. 6, № 1. - С. 64-78.

31. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения. Согласованная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров / О. Н. Ткачева, Ю. В. Котовская, Л. А. Алексанян [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2020. - Т. 19, № 3. - С. 127-150.

32. Новые вирусные инфекции — новые вызовы / О. В. Сергеев, Е. В. Волчкова, О. В. Дарвина, О. Ф. Белая // Профилактическая медицина. - 2024. - Т. 27, № 7. - С. 114-119.

33. Обзор исследований реальной клинической практики / Т. А. Гольдина, А. С. Колбин, Д. Ю. Белоусов, В. Г. Боровская // Качественная клиническая практика. - 2021. - №. 1. - С. 56-63.

34. Общие особенности антиинфекционных химиопрепаратов. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. - Москва : РЦ «Фармединфо», 2007.

35. Олокизумаб снижает риски летального исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения / Е. В. Тавлуева, А. Э. Маркаров, М. А. Петрушин [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2022. - Т. 11, № 4(43). - С. 8-18.

36. Опыт применения глюкокортикоидов и нетакимаба при лечении больных с COVID-19 в амбулаторных условиях / Р. Е. Павлов, С. В. Царенко, А. В. Секинаева [и др.] // Клиническая медицина. - 2020. - Т. 98, №6. - С. 449-455.

37. Ортенберг, Э. А. Почти два года с COVID-19: некоторые аспекты использования антибиотиков / Э. А. Ортенберг // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2021. - Т. 23, № 3. - С. 248-253.

38. Островская, Е. А. Эффективность и безопасность применения плазмы реконвалесцентов у пациентов с COVID-19: систематический обзор / Е. А. Островская, А. И. Костин, А. Ю. Буланов // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. - 2022. - № 2. - С. 108-120.

39. Оценка эффективности и безопасности противовирусной терапии COVID-19 препаратом имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты: многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование / А. В. Горелов, А. Г. Малявин, Е. А. Антонова, Т. А. [и др.] // Инфекционные болезни. - 2022. - Т. 20, № 2. - С. 6–15.

40. Оценка эффективности Риамиловира в комплексной терапии больных COVID-19 / К. В. Касьяненко, К. В. Козлов, О. В. Мальцев [и др.] // Терапевтический архив. -2021. - Т. 93, № 3. - С. 290–294.

41. Патогенетическая терапия цитокинового шторма при COVID-19 / О. Л. Тумаш, А. М. Карамышев, В. А. Говор, Е. П. Бортновская // Клиническая инфектология и паразитология. - 2023. - Т. 12, № 1. - С. 50-60.

42. Персонализированное лечение кортикостероидами пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции, осложненной пневмонией: проспективное сравнительное исследование / Е. Ю. Соловейчик, И. И. Лутфарахманов, А. Р. Шакиров. [и др.] // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. - 2024. - №. 1. - С. 148-157.

43. Петров, В. И. Фармакологистика - новая парадигма в клинической фармакологии / В. И. Петров // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2022. - Т. 19, № 2. - С. 3-6.
44. Полипрагмазия при лечении стационарных больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / В. И. Петров, А. Ю. Рязанова, Н. С. Привальцева, Д. А. Некрасов // Фармация и фармакология. – 2022. – Т. 10, № 3. – С. 267-277.
45. Предварительные итоги исследования безопасности и эффективности плазмы реконвалесценто в терапии COVID-19 / В. П. Баклаушев, А. В. Аверьянов, А. Г. Сотникова [и др.] // Клиническая практика. - 2020. - № 2. - С. 38-50.
46. Применение глюкокортикоидов в комплексной терапии COVID-19 / В. В. Скворцов, А. В. Тумаренко, Э. А. Малякина, Г. И. Малякин // Медицинский совет. - 2023. - Т. 17, № 6. - С. 52-56.
47. Применение левелимаба у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в реальной клинической практике / Е. В. Тавлуева, И. Г. Иванов, К. А. Лыткина [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. - 2021. - Т. 30, № 3. - С. 31-37.
48. Применение пероральных антикоагулянтов у пациентов с COVID-19: актуальные концепции и противоречия / Петров В.И., Шаталова О.В., Стецкий Н.П. [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. - 2023. - Т. 22, № 4. - С. 56-63.
49. Прогнозные тренды социально-экономических последствий распространения инфекции SARS-COV-2 и пандемии COVID-19 / Ж. Мабиала, И. А. Сухарева, А. И. Волошин, И. С. Торопова // Экономика региона. - 2024. - , Т. 20, №3. - С. 899-915.
50. Разработка и валидация методологии оценки потребления антимикробных препаратов у детей в условиях стационара / Ю. А. Белькова, С. А.

Рачина, В. М. Мищенко, Р. С. Козлов // Клиническая фармакология и фармакотерапия. - 2017. - Т. 26, № 5. - С. 73-79.

51. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний / Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Усачева Ю.В. [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2017. - Т. 55, № 2. - С. 201-210.

52. Регистровое наблюдательное исследование по оценке эффективности и безопасности лекарственного препарата «Фавипиравир» у пациентов с COVID-19 в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы / М. В. Журавлева, Е. В. Кузнецова, Т. Р. Каменева [и др.] // Известия ГГТУ. Медицина, фармация. - 2021. - № 2. - С. 67-73.

53. Роль лейкоцитарно-тромбоцитарных коагратов в патогенезе коагулопатии у пациентов с COVID-19 / Т. О. Бурдиенко, Т. В. Гайдукова, К. Г. Шаповалов [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2024. – № 2. – С. 17-22.

54. Современная направленная противовирусная терапия COVID-19: результаты многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности фиксированной комбинации, содержащей нирматрелвир и ритонавир / Л. А. Балыкова, Н. М. Селезнева, Е.И. Горшенина [и др.] // Фармация и фармакология. - 2022. - Т. 10, № 4. - С. 371-386.

55. Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов моноклональных антител к ИЛ-6 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 тяжелого течения. Ретроспективное когортное исследование / С. С. Бобкова, А. А. Жуков, Д. Н. Проценко [и др.] // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. - 2021. - № 1. - С. 69–76.

56. Сравнительный анализ структуры заболеваемости COVID-19 населения Саратовской области в периоды преобладания геновариантов Delta и

Omicron / А. А. Зимирова, В. Е. Куклев, В. А. Сафронов, И. Н. Вяткин // Инфекция и иммунитет. - 2024. - Т. 14, № 1. - С. 181–186.

57. Стратегия и тактика антибактериальной терапии госпитальных инфекций в настоящее время: уроки прошедшей пандемии COVID-19 / С. Д. Митрохин, А. В. Алешкин, А. А. Галицкий, А. С. Шкода // Антибиотики и химиотерапия. - 2023. - Т. 68, №9-10. - С. 72–78.

58. Теплова, Н. В. Коронавирусная инфекция и бактериальная пневмония: актуальные акценты и курс на рациональную антибиотикотерапию / Н. В. Теплова, О. М. Ромашов, Я. Г. Амелина // Лечебное дело. – 2024. – № 1. – С. 8-13.

59. Усманова, Т. А. Объединение данных реальной клинической практики с результатами рандомизированных клинических исследований для лучшей информированности при принятии решений в онкологии / Т. А. Усманова, Е. В. Вербицкая // Реальная клиническая практика: данные и доказательства. - 2022. - Т. 2, № 2. - С. 21-31.

60. Фавипиравир и его структурные аналоги: противовирусная активность, способы синтеза / И. Д. Константинова, В. Л. Андропова, И. В. Фатеев, Р. С. Есипов // Acta Naturae. - 2022. - Т. 14., №2. - С. 16-38.

61. Факторы, ассоциированные с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции / Ю. Б. Хаманова, Т. А. Фрайфельд, К. Р. Муллагалиева [и др.] // Уральский медицинский журнал. - 2024. - Т.23, №1. - С.129-140.

62. Фармакоэпидемиологические аспекты антибактериальной терапии сальпингофорита в условиях стационара / Е. А. Ушкалова, Л. Ю. Черникова, И. Д. Евтушенко [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. - 2018. - Т. 17, №1. - С. 149-158.

63. Формирование полирезистентности у микроорганизмов при проведении антибактериальной терапии в отделениях реанимации многопрофильного стационара в период пандемии COVID-19 / Н. Б. Эсауленко,

О. В. Ткаченко, С. П. Казаков [и др.] // *Consilium Medicum*. - 2023. - Т. 25, № 12. - С. 811-816.

64. Холматова, К.К. Применение исследований «случай-контроль» в медицине и общественном здравоохранении / К. К. Холматова, А. М. Гржибовский // *Экология человека*. - 2016. - № 8. - С. 53-60.

65. Экспрессия провоспалительных цитокинов (IL-18, IL-33) на уровне слизистой оболочки входных ворот инфекции у лиц, перенесших заболевание COVID-19 / Н. Д. Рассказова, Н. Д. Абрамова, Т. Д. Сощенко [и др.] // *Инфекция и иммунитет*. - 2024. - Т. 14, № 3. - С. 423-428.

66. Эффективность и безопасность применения левилимаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом: результаты II фазы исследования AURORA / В. И. Мазуров, Е. Г. Зоткин, И. З. Гайдукова [и др.] // *Научно-практическая ревматология*. - 2021. - Т. 59, № 2. - С. 141-151.

67. Эффективность и безопасность противовирусной терапии COVID-19 препаратом Ингавирин®: клиническое исследование / А. Г. Малявин, А. В. Горелов, Е. А. Антонова [и др.] // *Терапия*. - 2022. - №5. - С. 136-144.

68. Эффективность применения левилимаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 / Ю. М. Гомон, В. В. Стрижелецкий, И. Г. Иванов [и др.] // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. – 2023. – Т. 16, № 1. – С. 36-47.

69. Эффективность применения препарата олокизумаб у пациентов с COVID-19 / Т. В. Гома, А. Н. Калягин, О. В. Рыжкова, Н. С. Соловьева // *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. – 2022. – Т. 7, № 5-2. – С. 86-95.

70. Эффективность применения препаратов на основе иммуноглобулинов плазмы и моноклональных антител для лечения и профилактики COVID-19 / А. А. Солдатов, Ж. И. Авдеева, Д. В. Горенков [и др.] // *Иммунология*. - 2022. - Т. 43, № 5. - С. 485-503.

71. A cohort study and matched pair analysis evaluating the effects of the COVID-19 pandemic on access to dental care for people with inherited bleeding disorders / A.J. Booth, T. Cavell, T. Gill [et al.] // *Haemophilia*. - 2023. - Vol. 29, № 5. - P. 1276-1282.
72. A Randomized Double-Blinded Placebo Controlled Trial of Clazakizumab for the Treatment of COVID-19 Pneumonia With Hyperinflammation / B.E. Lonze, P. Spiegler, R.N. Wesson [et al.] // *Critical Care Medicine* 2022. - Vol. 50, № 9. - P. 1348-1359.
73. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics / S. Mulangu, L.E. Dodd, R.T. Davey [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. - 2019. - Vol. 381, № 24. - P. 2293-2303.
74. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 / B. Cao, Y. Wang, D. Wen [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. - 2020. - Vol. 382, № 19. - P. 1787-1799.
75. Amani, B. Efficacy and safety of arbidol (umifenovir) in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis / B. Amani, S. Zareei, M. Zareei // *Immunity, Inflammation and Disease*. 2021. - Vol. 9, № 4. - P. 1197-1208.
76. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival / D.M. Del Valle, S. Kim-Schulze, H.H. Huang [et al.] // *Nature Medicine*. - 2020. - Vol. 26, № 10. - P. 1636-1643.
77. An investigation into the beneficial effects of high-dose interferon beta 1-a, compared to low-dose interferon beta 1-a in severe COVID-19: The COVIFERON II randomized controlled trial / I. Alavi Darazam, F. Hatami, M. Mahdi Rabiei [et al.] // *International Immunopharmacology*. - 2021. - Vol. 99. - Article 107916.
78. Andrade, C. Target Trial Emulation: A Concept Simply Explained / C. Andrade // *The Journal of Clinical Psychiatry*. - 2025. - Vol. 86, № 1. - Article 25f15796.

79. Antimicrobial resistance in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / B.J. Langford, M. So, M. Simeonova [et al.] // *Lancet Microbe.* - 2023. - Vol. 4, № 3. - P. e179-e191.
80. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis / J.A.C. Sterne, S. Murthy, J.V. Diaz [et al.] // *JAMA.* - 2020 – Vol. 324, № 13. - P. 1330-1341.
81. Association between tocilizumab treatment of hyperinflammatory patients with COVID-19 in a critical care setting and elevated incidence of hospital-acquired bacterial and invasive fungal infections / B. Minihan , E. McAuliffe , J. Powell [et al.] // *Journal of Hospital Infection.* - 2022. - Vol.126. - P. 29-36.
82. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis / B.J. Langford, M. So, S. Raybardhan [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection.* - 2020. - Vol. 26, № 12. - P.1622-1629.
83. Bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 / V. Moreno-Torres, C. de Mendoza, S. de la Fuente [et al.] // *Internal and Emergency Medicine* - 2022. - Vol.17, № 2. - P. 431-438.
84. Baricitinib and Pulse Steroids Combination Treatment in Hyperinflammatory COVID-19: A Rheumatological Approach in the Intensive Care Unit / F. Ferro, G. La Rocca, E. Elefante [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences.* - 2024. - Vol. 25, № 13. - Article 7273.
85. Canadian Treatments for COVID-19 (CATCO); Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada (AMMI) Clinical Research Network and the Canadian Critical Care Trials Group. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial / K. Ali, T. Azher, M. Baqi [et al.] // *Canadian Medical Association Journal.* - 2022. - Vol. 194, № 7. - P. E242-E251.

86. Characterization of the Inflammatory Response to Severe COVID-19 Illness / O.J. McElvaney, N.L. McEvoy, O.F. McElvaney [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. - 2020. - Vol. 202, № 6. - P. 812-821.
87. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 / G. Chen, D. Wu, W. Guo [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. - 2020. - Vol. 130, № 5. - P. 2620-2629.
88. Clinical Outcomes among Hospitalized COVID-19 Patients Who Received Baricitinib or Tocilizumab in Addition to Standard of Care / C.P. Walker, N.P. Hurlock, S. Deb // *Diseases*. - 2024 – Vol. 12, № 5. - Article 107.
89. Clinical outcomes of corticosteroid administration for acute respiratory distress syndrome in adults based on meta-analyses and trial sequential analysis / D. Wu, Y. Li, S.H. Dong, Y. Gao // *Annals of Saudi Medicine*. - 2024 – Vol. 44, № 3. - P. 167-182.
90. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study / J.S. Peiris, C.M. Chu, V.C. Cheng [et al.] // *Lancet*. - 2003. - Vol. 361(9371). - P. 1767-72.
91. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / L. Lansbury, B. Lim, V. Baskaran, W.S. Lim // *Journal of Infection*. - 2020. - Vol. 81, № 2. - P. 266-275.
92. Comparative matched-pair cohort analysis of the short-term clinical outcomes of mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid treatments through intra-articular injections for knee osteoarthritis / Y.S. Kim, D.S. Suh, D.H. Tak [et al.] // *Journal of Experimental Orthopaedics*. - 2020. - Vol.7, №1. - Article 90.
93. Comprehensive Review of COVID-19: Epidemiology, Pathogenesis, Advancement in Diagnostic and Detection Techniques, and Post-Pandemic Treatment Strategies / Y.S. Chung, C.Y. Lam, P.H. Tan [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. - 2024. - Vol. 25, № 15. - Article 8155.

94. Conflicting evidence on the efficacy of hydroxychloroquine and azithromycin as the early treatment of COVID-19. Comment on "Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France" / A. Bonny, M.A. Talle, M. Ngantcha, M.H. Tayebjee // *Travel Medicine and Infectious Disease*. - 2020. - Vol. 37. - Article 101861.
95. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management / A.U. Anka, M.I. Tahir, S.D. Abubakar [et al.] // *Scandinavian Journal of Immunology*. - 2021. - Vol. 93, № 4. - Article e12998.
96. Costanzo, M. SARS-CoV-2: Recent Reports on Antiviral Therapies Based on Lopinavir/Ritonavir, Darunavir/Umifenovir, Hydroxychloroquine, Remdesivir, Favipiravir and other Drugs for the Treatment of the New Coronavirus / M. Costanzo, M.A.R. De Giglio, G.N. Roviello // *Current Medicinal Chemistry*. - 2020. - Vol. 27, № 27. - P. 4536-4541.
97. COVID-19 and corticosteroids: a narrative review / G. El-Saber Batiha, A.I. Al-Gareeb, H.M. Saad, H.M. Al-Kuraishy // *Inflammopharmacology*. - 2022. - Vol. 30, № 4. - P. 1189-1205.
98. COVID-19: From emerging variants to vaccination / T.H. Senevirathne, D. Wekking, J.W.R. Swain [et al.] // *Cytokine and Growth Factor Review*. - 2024 – Vol. 76. - P. 127-141.
99. Danan, G. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update / G. Danan, R. Teschke // *International Journal of Molecular Sciences*. - 2015. - Vol. 17, № 1. - Article 14.
100. Das D. Mortality comparison in patients receiving either Remdesivir or Remdesivir plus Baricitinib combination in case of moderate to severe COVID-19 Pneumonia: A retrospective study / D. Das, P. Mukhopadhyay, D. Banerjee // *The Journal of the Association of Physicians of India*. - 2022. - Vol. 70, № 4. - P. 11-12.

101. Decreased mortality in acute respiratory distress syndrome patients treated with corticosteroids: an updated meta-analysis of randomized clinical trials with trial sequential analysis / P. Lin, Y. Zhao, X. Li [et al.] // *Critical Care*. 2021. - Vol. 25, № 1. - Article 122.

102. Derde Effectiveness of Tocilizumab, Sarilumab, and Anakinra for critically ill patients with COVID-19 The REMAP-CAP COVID-19 Immune Modulation Therapy Domain Randomized Clinical Trial / The REMAP-CAP Investigators, P.G. Lennie // *MedRxiv*. - 2021. - URL= https://www.researchgate.net/publication/352672564_Effectiveness_of_Tocilizumab_Sarilumab_and_Anakinra_for_critically_ill_patients_with_COVID-19_The_REMAP-CAP_COVID-19_Immune_Modulation_Therapy_Domain_Randomized_Clinical_Trial

103. Dexamethasone in hospitalised COVID-19 patients not on intensive respiratory support / K. Crothers, R. DeFaccio, J. Tate [et al.] // *European Respiratory Journal*. - 2022. - Vol. 60, № 1. - Article 2102532.

104. Drug-Induced Liver Injury in COVID-19 Patients: A Systematic Review / F. Sodeifian, Z.S. Seyedalhosseini, N. Kian [et al.] // *Frontiers in Medicine*. - 2021. - Vol.8. - URL=<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.731436>.

105. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19) / J. Wu., W. Li , X. Shi [et al.] // *Journal of Internal Medicine*. - 2020. - Vol. 288, № 1. - P. 128–138.

106. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients / R.L. Gottlieb, C.E. Vaca, R. Paredes [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. - 2022. - Vol. 386, № 4. - P. 305-315.

107. Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive Without Life Support in Adults With COVID-19 and Severe Hypoxemia: The COVID STEROID 2 Randomized Trial / M.W. Munch, S.N. Myatra, B.K.T. Vijayaraghavan [et al.] // *JAMA*. - 2021. - Vol. 326, № 18. - P.1807-1817.

108. Effect of Antithrombotic Therapy on Clinical Outcomes in Outpatients With Clinically Stable Symptomatic COVID-19: The ACTIV-4B Randomized Clinical Trial / J.M. Connors, M.M. Brooks, F.C. Sciurba [et al.] // JAMA. - 2021. - Vol. 326, № 17. - P. 1703-1712.

109. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial / R.L. Gottlieb, A. Nirula, P. Chen [et al.] // JAMA. - 2021. - Vol. 325, № 7. - P. 632-644.

110. Effect of Ivermectin vs Placebo on Time to Sustained Recovery in Outpatients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial / S. Naggie, D.R. Boulware, .CJ. Lindsell [et al.] // JAMA. - 2022. - Vol. 328, № 16. - P. 1595-1603.

111. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial / C.D. Spinner, R.L. Gottlieb, G.J. Criner [et al.] // JAMA. - 2020 – Vol. 324, № 11. - P. 1048-1057.

112. Effect of Sotrovimab on Hospitalization or Death Among High-risk Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial / A. Gupta, Y. Gonzalez-Rojas, E. Juarez [et al.] // JAMA. - 2022. - Vol. 327, № 13. - P. 1236-1246.

113. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial / M. Sholzberg, G.H. Tang, H. Rahhal [et al.] // BMJ. - 2021 – Vol. 375. - Article n2400.

114. Efficacy and safety of sirukumab in patients with active rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF therapy (SIRROUND-T): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multinational, phase 3 study / D. Aletaha, C.O. Bingham, Y. Tanaka Y [et al.] // Lancet. - 2017. - Vol.389(10075). - P. 1206-1217.

115. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized

Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial / A.C. Spyropoulos, M. Goldin, D. Giannis [et al.] // *JAMA Internal Medicine*. - 2021 – Vol. 181, №12. - 1612-1620.

116. Efficacy and Safety of Triazavirin Therapy for Coronavirus Disease 2019: A Pilot Randomized Controlled Trial / X. Wu, K. Yu, Y. Wang [et al.] // *Engineering (Beijing)*. - 2020 – Vol. 6(10). - P. 1185-1191.

117. Efficacy and safety of umifenovir for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis / D. Huang, H. Yu, T. Wang [et al.] // *Journal of Medical Virology*. - 2021. - Vol. 93, № 1. - P. 481-490.

118. Efficacy of Antiviral Agents against Omicron Subvariants BQ.1.1 and XBB / M. Imai, M. Ito, M. Kiso [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. - 2023. - Vol. 388, № 1. - P. 89-91.

119. Efficacy of interferon beta-1a plus remdesivir compared with remdesivir alone in hospitalised adults with COVID-19: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial / A.C. Kalil, A.K. Mehta, T.F. Patterson [et al.] // *Lancet Respiratory Medicine*. - 2021. - Vol. 9 (12). - P. 1365-1376.

120. Evaluation of the efficacy and safety of sarilumab combination therapy in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or tumour necrosis factor α inhibitors: systematic literature review and network meta-analyses / E. Choy, N. Freemantle, C. Proudfoot [et al.] // *RMD Open*. - 2019. - Vol. 5. - Article e000798.

121. FDA Approval Summary: Tocilizumab for Treatment of Chimeric Antigen Receptor T Cell-Induced Severe or Life-Threatening Cytokine Release Syndrome / R.Q. Le, L. Li, W. Yuan [et al.] // *Oncologist*. - 2018. - Vol. 23, № 8. - P. 943-947.

122. Furuta, Y. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase / Y. Furuta, T. Komeno, T. Nakamura // *Proceedings of the Japan Academy, Series B, Physical and Biological Sciences*. - 2017. - Vol. 93, № 7. - P. 449-463.

123. Global antimicrobial resistance and antibiotic use in COVID-19 patients within health facilities: A systematic review and meta-analysis of aggregated participant data / X. Yang, X. Li, S. Qiu [et al.] // *Journal of Infection*. - 2024. - Vol. 89, № 1. - Article 106183.

124. High-Dose Dexamethasone and Oxygen Support Strategies in Intensive Care Unit Patients With Severe COVID-19 Acute Hypoxemic Respiratory Failure: The COVIDICUS Randomized Clinical Trial / L. Bouadma, A. Mekontso-Dessap, C. Burdet [et al.] // *JAMA Internal Medicine*. - 2022. - Vol. 182, № 9. - P. 906-916.

125. Identification and classification of coronavirus genomic signals based on linear predictive coding and machine learning methods / A. Khodaei, P. Shams, H. Sharifi, B. Mozaffari-Tazehkand // *Biomedical Signal Processing and Control*. - 2023. - Vol. 80. - Article 104192.

126. Improved Survival Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treated With Remdesivir and Dexamethasone. A Nationwide Population-Based Cohort Study / T. Benfield, J. Bodilsen, C. Brieghel [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. - 2021. - Vol.73, № 11. - Article 2031-2036.

127. Incidence of Secondary Bacterial Infections Following Utilization of Tocilizumab for the Treatment of COVID-19 - A Matched Retrospective Cohort Study / J.L. Moore, S.J. Stroeve, P.E. Rondain , R.N. Scatena // *Journal of Global Infectious Diseases*. - 2021. - Vol.13, № 2. - P. 67-71.

128. Informing evidence-based policy during the COVID-19 pandemic and recovery period: learning from a national evidence centre / A. Cooper, R. Lewis, M. Gal [et al.] // *Global Health Research and Policy*. - 2024. - Vol. 9, № 1. - Article 18.

129. Inhibition of Influenza Virus Replication by Oseltamivir Derivatives / R.W.Y. Chan, K.P. Tao, J Ye [et al.] // *Pathogens*. - 2022. - Vol. 11, № 2. - Article :237.

130. Interferon β -1b in treatment of severe COVID-19: A randomized clinical trial / H. Rahmani, E. Davoudi-Monfared, A. Nourian [et al.] // *International Immunopharmacology*. - 2020 – Vol. 88. - Article 106903.

131. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review / L. Ghosn, R. Assi, T. Evrenoglou [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. - 2023. - Vol. 6, № 6. - Article CD013881.

132. Interleukin-6 cytokine: An overview of the immune regulation, immune dysregulation, and therapeutic approach / M. Aliyu, F.T. Zohora, A.U. Anka [et al.] // *International Immunopharmacology*. - 2022. - Vol. 111. - Article 109130.

133. International Society on Thrombosis and Haemostasis. ISTH guidelines for antithrombotic treatment in COVID-19 / S. Schulman, M. Sholzberg, A.C. Spyropoulos, [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. - 2022 – Vol. 20, № 10. - P. 2214-2225.

134. Ivermectin as a potential drug for treatment of COVID-19: an in-syn review with clinical and computational attributes / H. Kaur, N. Shekhar, S. Sharma [et al.] // *Pharmacological Reports*. - 2021. - Vol. 73, № 3. - P. 736-749.

135. Lamb, Y.N. Nirmatrelvir Plus Ritonavir: First Approval / Y.N. Lamb // *Drugs*. 2022. - Vol. 82, № 5. - P. 585-591.

136. Lebeaux, D. No evidence of clinical benefits of early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: Comment on "Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France" / D. Lebeaux, M. Revest // *Travel Medicine and Infectious Disease*. - 2020. - Vol. 36. - Article 101819.

137. Liu, Y.C. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history / Y.C. Liu, R.L. Kuo, S.R. Shih // *Biomed Journal*. - 2020. - Vol. 43, № 4. - P. 328-333.

138. Long-Term Efficacy and Safety of Guselkumab, a Monoclonal Antibody Specific to the p19 Subunit of Interleukin-23, Through Two Years: Results From a Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Conducted in Biologic-Naive Patients With Active Psoriatic Arthritis / I.B. McInnes, P. Rahman, A.B. Gottlieb [et al.] // *Arthritis and Rheumatology*. - 2022. - Vol. 74, № 3. - P. 475-485.

139. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial / RECOVERY Collaborative Group // *Lancet*. - 2020 – Vol. 396(10259). - P. 1345-1352.

140. Low, Z.Y. Repositioning Ivermectin for Covid-19 treatment: Molecular mechanisms of action against SARS-CoV-2 replication / Z.Y. Low, A.J.W. Yip, S.K. Lal // *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. - 2022 . - Vol. 1868, № 2. - Article 166294.

141. Lower Mortality Risk Associated With Remdesivir + Dexamethasone Versus Dexamethasone Alone for the Treatment of Patients Hospitalized for COVID-19 / E. Mozaffari, A. Chandak, R.L. Gottlieb [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. - 2025. - Vol. 80, № 1. - P. 63-71.

142. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature / A.K. Singh, A. Singh, R. Singh, A. Misra // *Diabetes and Metabolic Syndrome*. - 2021 – Vol. 15, № 6. - Article 102329.

143. Mortality rates among hospitalized patients with COVID-19 infection treated with tocilizumab and corticosteroids: a Bayesian reanalysis of a previous metaanalysis / A.M. Albuquerque, L. Tramuja, L.R. Sewanan [et al.] // *JAMA Network Open*/ - 2022. - №5. - Article e220548.

144. National Institutes of Health COVID-19 Treatment Guidelines Panel: Perspectives and Lessons Learned / R.M. Gulick, A.K. Pau, E. Daar [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. - 2024. - Vol. 177, № 11. - P. 1547-1557.

145. Outcomes and Adverse Effects of Baricitinib Versus Tocilizumab in the Management of Severe COVID-19 / J.H. Peterson, N.S. Paranjape, N. Grundlingh, J.L. Priestley // *Critical Care Medicine*. - 2023. - Vol.51, № 3. - P. 337-346.

146. Pilkington, V. A review of the safety of favipiravir - a potential treatment in the COVID-19 pandemic? / V. Pilkington, T. Pepperrell, A. Hill // *Journal of Virus Eradication*. - 2020. - Vol. 6, № 2. - P. 45-51.

147. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19 / J.D. Goldman, D.C.B. Lye, D.S. Hui [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. - 2020 . - Vol. 383, № 19. - P. 1827-1837.
148. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report / J.H. Beigel, K.M. Tomashek, L.E. Dodd [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. - 2020 . - Vol. 383, № 19. - Article 1813-1826.
149. Remdesivir for the treatment of COVID-19 / F. Grundeis, K. Ansems, K. Dahms [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. - 2023. - Vol. 1, № 1. - Article CD014962.
150. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial / Y. Wang, D. Zhang, G. Du [et al.] // *Lancet*. - 2020 – Vol. 395(10236). - P. 1569-1578.
151. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRY): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial / F. Ader, M. Bouscambert-Duchamp, M. Hites [et al.] // *The Lancet Infectious Diseases*. - 2022. - Vol. 22, №2. - P. 209-221.
152. Remdesivir treatment in hospitalized patients with COVID-19: a comparative analysis of in-hospital all-cause mortality in a large multi-center observational cohort / E. Mozaffari, A. Chandak, Z. Zhang [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. - 2021 Oct 1. - Article ciab875.
153. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results / WHO Solidarity Trial Consortium // *The New England Journal of Medicine*. - 2021. – Vol. 384, № 6. - P. 497-511.
154. RETRACTED: Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial / P. Gautret, J.C. Lagier, P. Parola [et al.] // *International Journal of Antimicrobial Agents*. - 2020. - Vol. 56, № 1. - Article 105949.

155. Review of COVID-19 Therapeutics by Mechanism: From Discovery to Approval / H.S. Choi, A.Y. Choi, J.B. Kopp [et al.] // *Journal of Korean Medical Science*. - 2024 . - Vol. 39, № 14. - Article e134.

156. Ribavirin therapy for severe COVID-19: a retrospective cohort study / S. Tong, Y. Su, Y. Yu [et al.] // *International Journal of Antimicrobial Agents*. - 2020 – Vol. 56, № 3. - Article 106114.

157. Risk of serious infections in tocilizumab versus other biologic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a multidatabase cohort study / A. Pawar, R.J. Desai, D.H. Solomon [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. - 2019. - Vol.78, № 4. - P. 456-464.

158. Safety and efficacy of anti-il6-receptor tocilizumab use in severe and critical patients affected by coronavirus disease 2019: A comparative analysis/ R. Rossotti , G. Travi, N. Ughi [et al.] // *Journal of Infection*. - 2020. - Vol. 81, № 4. - P. e11-e17.

159. Secukinumab in severe COVID-19 pneumonia: Does it have a clinical impact? / M.J. Hasan, R. Rabbani, A.M. Anam, S.M.R. Huq // *Journal of Infection*. - 2021. - Vol. 83, № 1. P.e11-e13.

160. Smolen, J. S. Forget personalised medicine and focus on abating disease activity / J. S. Smolen, D. Aletaha // *Ann. Rheum. Dis*. – 2013. – Vol. 72. – P. 3–6.

161. Structure-activity relationship analysis of mitochondrial toxicity caused by antiviral ribonucleoside analogs / Z. Jin, A. Kinkade, I. Behera [et al.] // *Antiviral Research*. - 2017. - Vol. 143. - P. 151-161.

162. Successful Treatment of Severe COVID-19 Pneumonia With Clazakizumab in a Heart Transplant Recipient: A Case Report / G. Vaidya, L.S.C. Czer, J. Kobashigawa [et al.] // *Transplantation Proceedings*. - 2020 – Vol. 52, № 9. - P. 2711-2714.

163. The Efficacy and Safety of Clazakizumab, an Anti-Interleukin-6 Monoclonal Antibody, in a Phase IIb Study of Adults With Active Psoriatic Arthritis /

P.J. Mease, A.B. Gottlieb, A. Berman [et al.] // *Arthritis and Rheumatology*. - 2016. - Vol. 68, № 9. - P. 2163-73.

164. The efficacy and safety of subcutaneous clazakizumab in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results from a multinational, phase IIb, randomized, double-blind, placebo/active-controlled, dose-ranging study / M.E. Weinblatt, P. Mease, E. Mysler [et al.] // *Arthritis and Rheumatology*. - 2015 – Vol. 67, №10. - P. 2591-600.

165. The pill of recovery; Molnupiravir for treatment of COVID-19 patients; a systematic review / L. Kamal, A. Ramadan, S. Farraj [et al.] // *Saudi Pharmaceutical Journal*. - 2022. - Vol. 30, № 5. - P. 508-518.

166. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19 /ATTACC Investigators; ACTIV-4a Investigators; REMAP-CAP Investigators // *The New England Journal of Medicine*. - 2021. - Vol. 385, № 9. - Article 790-802.

167. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial / RECOVERY Collaborative Group // *Lancet*. - 2021 – Vol. 397(10285). - P. 1637-1645.

168. Treatment options for COVID-19: The reality and challenges / S.S. Jean, P.I. Lee, P.R. Hsueh // *Journal of microbiology, immunology, and infection*. - 2020. - Vol. 53, № 3 . - P.436-443.

169. 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 / I.F. Hung, K.C. Lung, E.Y. Tso [et al.]. // *Lancet*. - 2020. - Vol. 395(10238). - P. 1695-1704.

170. Vankadari, N. Arbidol: A potential antiviral drug for the treatment of SARS-CoV-2 by blocking trimerization of the spike glycoprotein / N. Vankadari // *International Journal of Antimicrobial Agents*. - 2020 – Vol. 56, № 2. - Article 105998.

171. Wallace, KB. Molnupiravir; molecular and functional descriptors of mitochondrial safety / K.B. Wallace, J.A. Bjork // Toxicology and Applied Pharmacology. - 2022 – Vol. 442. - Article 116003.

172. Yang JW, Yang L, Luo RG, Xu JF. Corticosteroid administration for viral pneumonia: COVID-19 and beyond. Clinical Microbiology and Infection. - 2020. - Vol. 26, № 9. - P. 1171-1177.

173. Zarenezhad, E. Review on molnupiravir as a promising oral drug for the treatment of COVID-19 / E. Zarenezhad, M. Marzi // Medicinal Chemistry Research. - 2022. - Vol. 31. - P. 232–243.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Алгоритмы безопасного назначения лекарственных средств больным COVID-19 в условиях стационара в зависимости от риска развития нежелательных реакций со стороны печени

Пациент, госпитализированный с COVID-19

Оценить факторы риска развития ЛПП со стороны пациента	Определить активность печёночных проб и клиренс креатинина перед назначением фармакотерапии	Оценить факторы риска развития ЛПП со стороны лекарственного средства
<p>возраст старше 65 лет, дефицит веса/ожирение, генетическая предрасположенность: полиморфизм RPTN22 rs2476601, HLA DRB1*1501-DRB5*0101-DQB1*0602, заболевания печени, ЛПП в анамнезе, употребление алкоголя, тяжёлое и крайне-тяжёлое течение COVID-19</p>	<p>АЛТ>5ВГН, билирубин >3 ВГН, клиренс креатинина < 30 мл/мин - см. противопоказания к назначению ЛС</p> <p>В случае назначения хотя бы одного ЛС высокого риска развития ЛПП или 3 и более ЛС высокого и возможного риска ЛПП - контроль печёночных проб на фоне проводимой терапии не менее 1 раза в 5 дней и после выписки из стационара 1 раз в месяц в течение 90 дней со дня назначения фармакотерапии COVID-19</p>	<p>таблица А.1</p> <p>Одновременное назначение 3 и более ЛС высокого и возможного риска ЛПП повышает риск развития ЛПП</p>

Рисунок А.1

Алгоритм оценки риска развития лекарственных поражений печени у больных COVID-19 в условиях стационара.

Таблица А.1

Стратификация лекарственных средств в зависимости от риска развития ЛПП.

Препараты высокого риска развития ЛПП	Препараты возможного риска развития ЛПП	Препараты низкого риска развития ЛПП или ЛПП не описаны
Этиотропное лечение COVID-19 в условиях стационара		
фавипиравир/ фавипиравир цинка глюконат* ^С		молнупиравир ***.CCC
нирматрелвир+ритонавир* ^{CC+}		иммуноглобулин человека против COVID-19
ремдесивир** ^С		синтетическая малая интерферирующая РНК***
Иммуносупрессоры		
олокизумаб***		дексаметазон ***.CCC
левилимаб** ^С		метилпреднизолон ^{CCC}
тоцилизумаб		преднизолон***.CCC
барицитиниб* ^С		гидрокортизон ^{CCC}

Продолжение таблицы А.1

Антикоагулянты		
	ривароксабан***.CCCC	гепарин***.CCC
	апиксабан***.CCCC	эноксапарин***.CCC
	дабигатран* ^C	надропарин***.C
	варфарин* ^C	далтепарин***.CCC
НПВС, ненаркотические и наркотические анальгетики		
парацетамол***.CCC	кетопрофен* ^C	трамадол
диклофенак* ^C	кеторолак* ^C	промедол***.CCC
нимесулид* ^C ++	метамизол	морфин***
аспирин (высокие дозы)***.CCC	напроксен* ^C	
индометацин* ^C		
Антибиотики		
амоксиклав***.CCC	ванкомицин	амикацин/гентамицин ^{CX}
цефтриаксон/ цефотаксим/ цефоперазон сульбактам ***.CCC	метронидазол ***.CCC	доксциклин ***.CCC
левофлоксацин ^{CCC} , ципрофлоксацин***.CCC, моксифлоксацин**	тигекцилин ***	цефиксим ^{CCC}
меропенем	линезолид***.CCC	
азитромицин* ^{CCC}	фосфомицин ***.CCC	
Противогрибковые		
флуконазол/ вориконазол ***.CCC+	амфотерицин В ^{CX} , каспофунгин	
Антисекреторные		
омепразол***	ранитидин***.CCC	фамотидин***.CCC
лансопризол ***.CCC	пантопризол ***	
	рабепразол***	
Средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний		
аторвастатин* ³ +	метопролол ^{CCC} , бисопролол***.CCC, карведилол ^{CCC} , соталол ^{C10}	индапамид* ^C
розувастатин* ³ .C	эналаприл, периндоприл, лизиноприл, каптоприл***.CCC	фуросемид/торасемид* ^{C9}
симвастатин* ³ +	кандесартан/ телмисартан/ лозартан/ валсартан* ^{CCC}	лерканидипин* ^C +
амиодарон***	метилдопа* ^{CCC}	
пропафенон***.CCC	нифедипин***, амлодипин ^{CCC}	
	верапамил***.CCC	
	спиронолактон***.CCC, эплеренон* ^C	
	ивабрадин* ^{CCC}	

Противопоказан *при тяжёлой печёночной недостаточности, ** АЛТ \geq 5ВГН, *³ \geq 3ВГН
*** с осторожностью при заболеваниях печени;

Противопоказан ^C при СКФ < 30 мл/мин/1.73 м², ^{CC} при СКФ < 60 мл/мин/1.73 м², ^{CX} -
тяжелая хроническая почечная недостаточность, ^{C9} — при отсутствии эффекта, ^{C10} при СКФ <
10 мл/мин/1.73 м²

CCC — с осторожностью при СКФ < 30 мл/мин/1.73 м²; CCCC — с осторожностью при СКФ < 30 мл/мин/1.73 м² и противопоказан при СКФ < 15 мл/мин/1.73 м²
 + противопоказан одновременный приём с большим количеством ЛС, метаболизирующихся СYP 3A4
 ++ противопоказан одновременный приём с другими гепатотоксическими препаратами, при ЛПП в анамнезе

РЕМДЕСИВИР

1 сутки 200 мг, со 2х суток 100 мг в/в кап

Пневмония, требующая оксигенотерапии 5-10 сут., не требующая 3сут.
 Контроль печёночных проб, креатинина перед назначением ремдесивира

АЛТ ≤ 1 ВГН

Контроль АЛТ
на 5 сутки

АЛТ 1-3 ВГН

Контроль АЛТ
на 3, 5, 7 сутки

АЛТ 3-5 ВГН

Контроль АЛТ,
на 3, 5, 7 сутки
билирубина, МНО
на 5 сутки

АЛТ > 5 ВГН
отмена препарата

АЛТ 3-5 ВГН — отмена препарата, если билирубин > 2ВГН, МНО > 1,5 ВГН и/или клинические симптомы поражения печени

АЛТ > 5 ВГН

Клиренс креатинина < 30 мл/мин
 Беременность, грудное вскармливание, возраст до 12 лет
ПРОТИВОПОКАЗАН

АЛТ 3-5 ВГН+/-

возраст > 65 лет, хроническое заболевание печени, приём других гепатотоксичных ЛС
Рассмотреть альтернативный препарат

Рисунок А.2

Алгоритм безопасного назначения ремдесивира больным COVID-19 в условиях стационара.

ФАВИПИРАВИР

Внутри или в/в кап в условиях стационара фавипиравир 200 мг:
 <75 кг по 1600 мг 2 раза 1-й день, по 600 мг 2 р/день со 2-го по 10-й день
 ≥75 кг по 1800 мг 2 раза 1-й день, по 800 мг 2 р/день со 2-го по 10-й день
 Женщинам репродуктивного возраста + до 2 лет после климакса,
 ведущим половую жизнь — тест на беременность перед назначением
 препарата
 Мужчинам контрацепция до 3 месяцев, женщинам

АЛТ ≤ 2 ВГНКонтроль АЛТ
на 5 сутки**АЛТ 2-5 ВГН**Контроль АЛТ
на 3, 5, 7 сутки**АЛТ 5-8 ВГН****Рассмотреть
альтернативный
препарат****АЛТ > 5 ВГН
отмена препарата**

АЛТ 3-5 ВГН — отмена препарата, если
 билирубин > 2ВГН, МНО > 1,5 ВГН и/или
 клинические симптомы поражения печени

+ контроль
 билирубина, МНО, креатинина,
 мочевой кислоты на 5 сутки

**Тяжёлая печеночная
недостаточность**

Клиренс креатинина < 30 мл/мин
 Беременность или планирование
 беременности, грудное
 вскармливание, возраст до 18 лет,
 непереносимость препарата

ПРОТИВОПОКАЗАН**Лёгкая, умеренная печёночная
недостаточность,**

Клиренс креатинина 30-60 мл/мин,
 гиперурикемия или подагра,
 возраст > 65 лет, хроническое
 заболевание печени, приём
 других гепатотоксичных ЛС

**Рассмотреть альтернативный
препарат**

Рисунок А.3