

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Волгоград, 2026

Работа выполнена на кафедре клинической фармакологии и интенсивной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

Петров Владимир Иванович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ, Заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Официальные оппоненты:

Зырянов Сергей Кенсаринович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»;

Батищева Галина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Максимов Максим Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармации, общей фармакологии и фармацевтического консультирования, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Защита диссертации состоится «___» _____ 2026 г. в «___» часов на заседании диссертационного совета 21.2.005.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 400066, Волгоград, пл. Павших борцов, зд. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, зд. 1) и на сайте www.volgmed.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.005.02
доктор медицинских наук, доцент

Шаталова Ольга Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 Минздравом 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 нилматревир. 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 левелимаба, 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 левелимаб, 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, 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 объемом клинических данных и использованием адекватных, общепринятых методов и критериев статистической обработки. Используемые 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 nocere!» (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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В **главе 1** представлен обзор литературы, отражающий современные представления о проблеме фармакотерапии при COVID-19. Особое внимание уделено новым препаратам ускоренной регистрации и препаратам, применяемым вне инструкции к медицинскому применению off-label. Ко времени завершения пандемии COVID-19 общее количество препаратов этиотропной терапии, входивших хотя бы в одну из версий временных методических рекомендаций "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)" Минздрава РФ, достигло 22, из них наиболее перспективными оказались новые аналоги нуклеозидов ремдесивир, молнупиравир и фавипиравир, а так же разработанный в период пандемии ингибитор протеаз SARS-CoV-2 нирматрелвир в комбинации с ритонавиром.

Повреждение органов, особенно лёгких, в виде острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС) при COVID-19 связано как с прямой цитотоксичностью вируса, так и с дисрегуляцией иммунного ответа. 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 имеет решающее значение для снижения смертности, однако терапия иммуносупрессорами сопряжена с риском вторичных инфекционных осложнений. В нашей стране, помимо тоцилизумаба, широко применялись два ГИБП отечественного производства ускоренной регистрации - олокизумаб и левилимаб. Изучение тенденций в назначении иммуносупрессоров у пациентов, госпитализированных с COVID-19 в региональные стационары, оценка эффективности и безопасности применения новых препаратов и схем лечения вирусной пневмонии, а так же экономическая оценка проводимой терапии является одним из актуальных вопросов для отечественного здравоохранения.

Оказывая значительное влияние на систему гемостаза, COVID-19 вызывает нарушения свёртывания крови, приводя к возникновению артериальных и венозных тромбоэмболических осложнений. Дыхательная недостаточность у пациентов с COVID-19 во многом обусловлена нарушениями в системе гемостаза и фибринолиза. 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, что так же можно отнести к режиму терапии off-label.

Нерациональное назначение антибиотиков 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 в начале пандемии, однако вторичные бактериальные инфекции, вызванные в том числе присоединением нозокомиальных возбудителей, требуют проведения рациональной антибиотикотерапии и в настоящее время.

Несмотря на официальное завершение пандемии, случаи заболевания и сезонные вспышки COVID-19 возможны, а эффективность и безопасность применения новых противовирусных препаратов и иммуносупрессоров, а также тактика применения антикоагулянтов и антибиотиков требует дальнейшего изучения.

Глава 2 содержит описание материалов и методов исследования. Диссертационное исследование выполнено на базе кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Проведение исследования одобрено Локальным Этическим Комитетом ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (протокол №2023/195 от 11.09.2023 г.).

На I этапе проведёно *фармакоэпидемиологическое и клинико-экономическое* исследования терапии 9896 пациентов, госпитализированных в инфекционные отделения 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».

Для расчёта средних назначаемых доз ЛС PDD (prescribed daily dose) проводился выборочный анализ 1296 медицинских карт пациентов с 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 за период госпитализации суточная доза изучаемого ЛС варьировала, рассчитывалась средне-арифметическая доза ЛС для каждого пациента. Назначаемые пациентам дозы ЛС ранжировались от минимальных к максимальным и в качестве PDD выбиралась доза в середине вариационного ряда (Медиана). На основании отчётно-учётной документации по выдаче ЛС в отделения определяли сумму PDD (NPDD), израсходованных в отделениях в 2020-2022 гг. ЛС с рассчитанным PDD. Рассчитанные NPDD сортировали от большего к меньшему с определением доли каждого МНН (международного не патентованного названия) в общем количестве всех NPDD. В результате расчёта кумулятивного процента была определена группа ЛС, составляющих сегмент DU-90 (англ. drug utilization) и сегмент DU-10. Показатель PDD/100 койко-дней рассчитывался по формуле $NPDD * 100 / \text{суммарный койко-день за год}$.

Клинико-экономические исследования включали в себя ABC-анализ расходования средств на ЛС на основании отчётно-учётной документации по выдаче лекарственных препаратов в отделения в 2020-2022 гг. и анализ «минимизации затрат» на основные ЛС, рекомендованные для лечения COVID-19 на основании закупочных цен аптеки стационара (стоимости 1 PDD) и Государственного реестра предельных отпускных цен. Для проведения ABC-анализа 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 1 PDD и проводили сравнительный 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 II этапе для оценки эффективности и безопасности проводимой фармакотерапии проведены исследования «случай-контроль» с использованием метода подбора пар, сравнительные ретроспективные (2020, 2021 гг.) и проспективные (2022 г.) когортные исследования с оценкой риска летального и исхода/выздоровления и риска развития нежелательных реакций.

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

- летальный исход, основное заболевание — COVID-19 (рис.1),
- развитие клинически, лабораторно- и патолога-анатомически подтверждённых вторичных бактериальных инфекций (рис.2),
- нарушения функции печени - повышение активности АЛТ (рис.3).

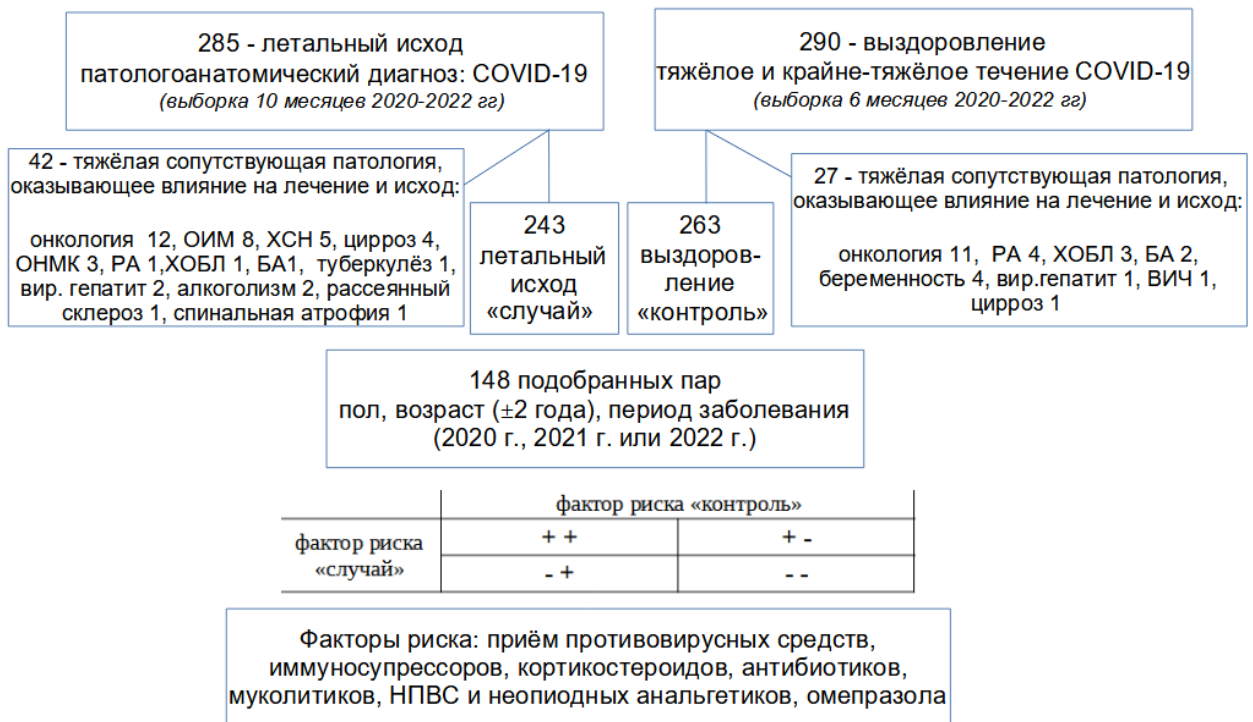


Рисунок 1 - Дизайн исследования «случай-контроль» с использованием метода подбора пар (летальный исход)

Критерии включения медицинских карт пациентов в исследование «случай-контроль» (летальный исход, рис.1): 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 патолога-анатомическом 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, хроническая обструктивная болезнь лёгких, 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.

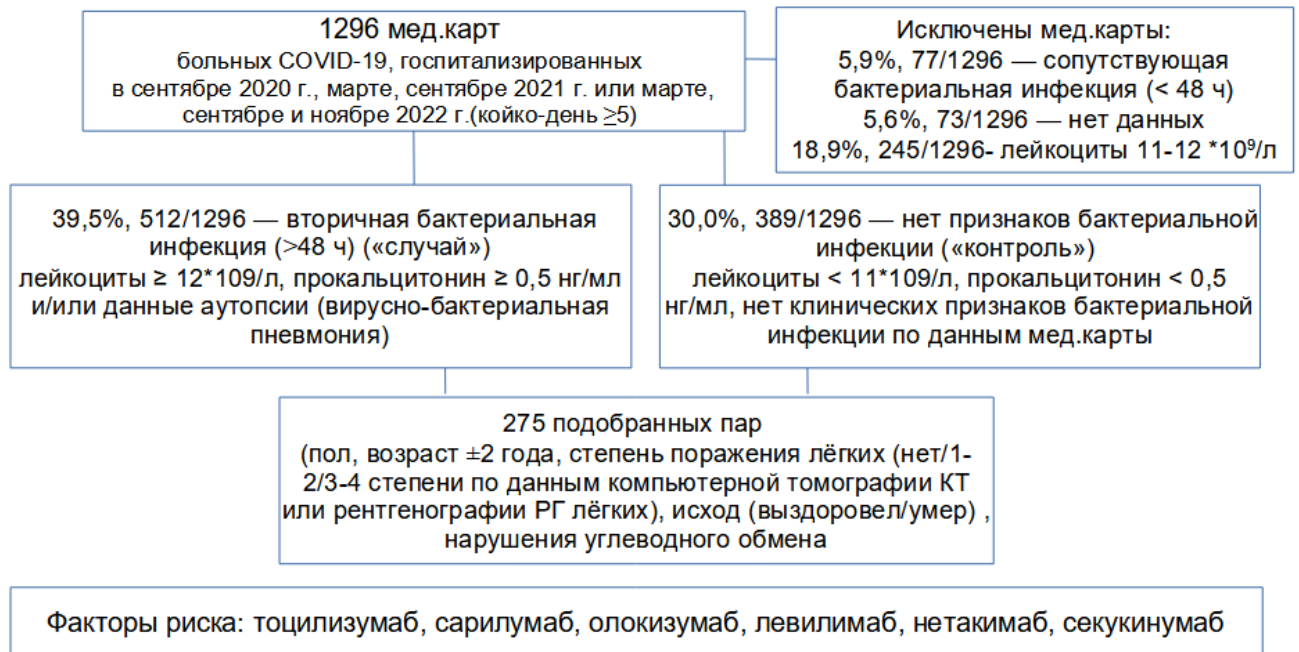


Рисунок 2 - Дизайн исследования «случай-контроль» с использованием метода подбора пар (бактериальная инфекция)

Критерии включения медицинских карт пациентов в исследование «случай-контроль» (бактериальная инфекция, нарушения функции печени): госпитализация в отделения, перепрофилированные для лечения COVID-19 с диагнозом COVID-19 в сентябре 2020 г., марте, сентябре 2021 г. и марте, сентябре и ноябре 2022 г.; нахождение на лечении не менее 5 дней.

Критерии не включения: наличие признаков бактериальной инфекции в первые 48 ч нахождения в стационаре (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 мед.карт (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) (рис.2, рис.3).

Поиск информации о гепатотоксичности ЛС проводился для всех препаратов, применяемых в стационаре. **Критериями включения ЛС в группу высокого риска (ВР)** лекарственных повреждений печени (ЛПП) послужили наличие клинически выраженного поражения печени по данным базы LiverTox и согласно российским клиническим рекомендациям и/или повышение активности печеночных ферментов у $\geq 0,1\%$ пациентов по данным отчетов о безопасности ЛС и инструкций по медицинскому применению ЛС. **Критериями включения ЛС в группу возможного риска ЛПП** наличие поражение печени по данным базы LiverTox и согласно российским клиническим рекомендациям было повышение активности печеночных ферментов у $0,01-0,1\%$ пациентов по данным отчетов о безопасности ЛС и инструкций по медицинскому применению (рис.3).

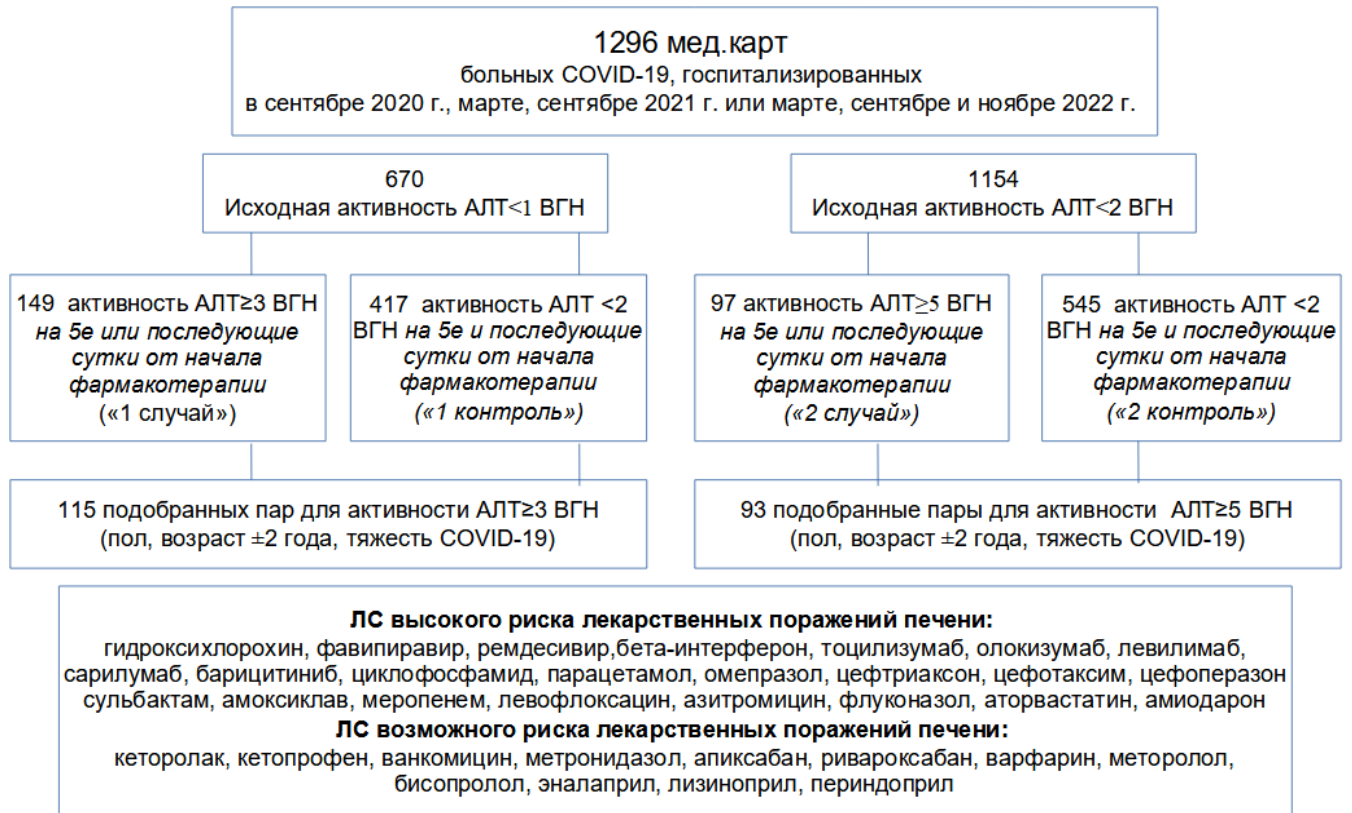


Рисунок 3 - Дизайн исследования «случай-контроль» с использованием метода подбора пар (нарушения функции печени)

Критерии включения медицинских карт для когортных исследований: госпитализация в отделения, пере профилированные для лечения COVID-19 с подтвержденным 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 диагнозом COVID-19 с назначением в стационаре фавипиравира, ремдесивира, олокизумаба и/или левелимаба (сравнительные когортные исследования); госпитализация в отделения, пере профилированные для лечения COVID-19, в марте, августе-ноябре 2021 г., сентябре 2020 г. с 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 пере профилированные для лечения COVID-19 (таблица 1).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программ Excel 2019 и Epi Info TM¹. Количественные признаки представлялись в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее, σ – среднее квадратичное отклонение, для анализа использовался критерий Стьюдента. Для проверки статистической значимости между исследуемыми группами для качественных переменных, представленных в виде количества и доли от общего, 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 событий рассчитывали Отношение шансов и 95% доверительный интервал.

Таблица 1 - Дизайн когортных исследований

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	
Когорта пациентов, получающих противовирусные препараты в 2022 г. (проспективное) Фавипиравир — 277 пациентов Ремдесивир — 282 пациентов	
Когорта пациентов, получающих противовоспалительные ГИБП	
2022 г. (проспективное)	сентябрь 2020 г. март, август-ноябрь 2021 г.
Левелимаб — 63 мед.карты Олокизумаб — 119 мед.карты	Тоцилизумаб — 87 мед.карт Олокизумаб — 142 мед.карты
Показатели летальности и улучшения в зависимости от проводимой фармакотерапии Оценка шанса развития нежелательных реакций на фоне назначенной фармакотерапии (Отношение шансов, 95% доверительный интервал)	

В главе 3 представлены результаты фармакоэпидемиологического и клинико-экономического анализов потребления ЛС в отделениях Волгоградской области, перепрофилированных для лечения COVID-19 в 2020-2022 гг. При анализе медицинских карт были выявлены расхождения между средними дозами в листах назначений и рекомендованными для определения объёма потребления DDD для 36 МНН ЛС. 22 МНН ЛС, в том числе отечественного производства, применяемых преимущественно в РФ, не имели DDD на сайте межлекарственной статистики ВОЗ. Для них так же были рассчитаны PDD. Таким образом, на основании определенных PDD можно было точно оценить количественное потребление ЛС госпитализированными в инфекционные отделения Волгоградской области пациентами с COVID-19 и сравнить полученные данные с действующими клиническими рекомендациями и динамику назначений по годам.

В 2020 г. сегмент DU-90 был представлен 25МНН ЛС, 5 из которых являлись основными препаратами этиотропной и патогенетической терапии COVID-19 согласно действующим на 2020 г. рекомендациям (21,6% NPDD сегмента DU-90) (рис. 4 А). Тем не менее, лидером сегмента DU-90 в 2020 г. был омепразол. ГИБП в 2020 г. не входили в сегмент DU-90, однако заняли 2-е и 3-е место по затратам. На закупку 117 МНН ЛС (3750 больных) было израсходовано 30 млн. рублей. В сегмент А вошло 11 МНН ЛС. Лидером сегмента А в 2020 г. был меропенем. На закупку антибактериальных ЛС было затрачено 51,9% сегмента А, иммуносупрессоров — 29,4% (из них дексаметазон 2,9%, ГИБП - 26,5%), антикоагулянтов - 14,5% сегмента А. В 2020 г. в сегмент А вошёл также хлорид натрия, препарат, не имеющий PDD и не учитывающийся в PDD-анализе (рис. 4 Б).

В 2021 г. лидером сегмента DU-90 был дексаметазон, препараты патогенетической терапии составили 37,3% NPDD сегмента DU-90. Противовирусные препараты так же не вошли в сегмент DU-90, однако в сегменте DU-10 их количество увеличилось за счёт начала применения фавипиравира и ремдесивира. На долю антибактериальных препаратов 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) (рис. 5 А). На закупку 131 МНН ЛС (5130 больных) было затрачено около 90 млн. рублей. Лидером сегмента А был олокизумаб, однако половина средств сегмента А (49,2%) затрачена на закупку 3 ГИБП. Так же увеличились затраты на антикоагулянты (37,2%) и сократились на антибиотики (28,2%). Одни из самых часто назначаемых препаратов в отделениях дексаметазон (лидер сегмента DU-90) натрия хлорид (не входит в DU-анализ) перешли в сегмент В, уступая в затратах редким но крайне дорогим ГИБП и часто назначаемым парентеральным антикоагулянтам(рис. 5 Б).

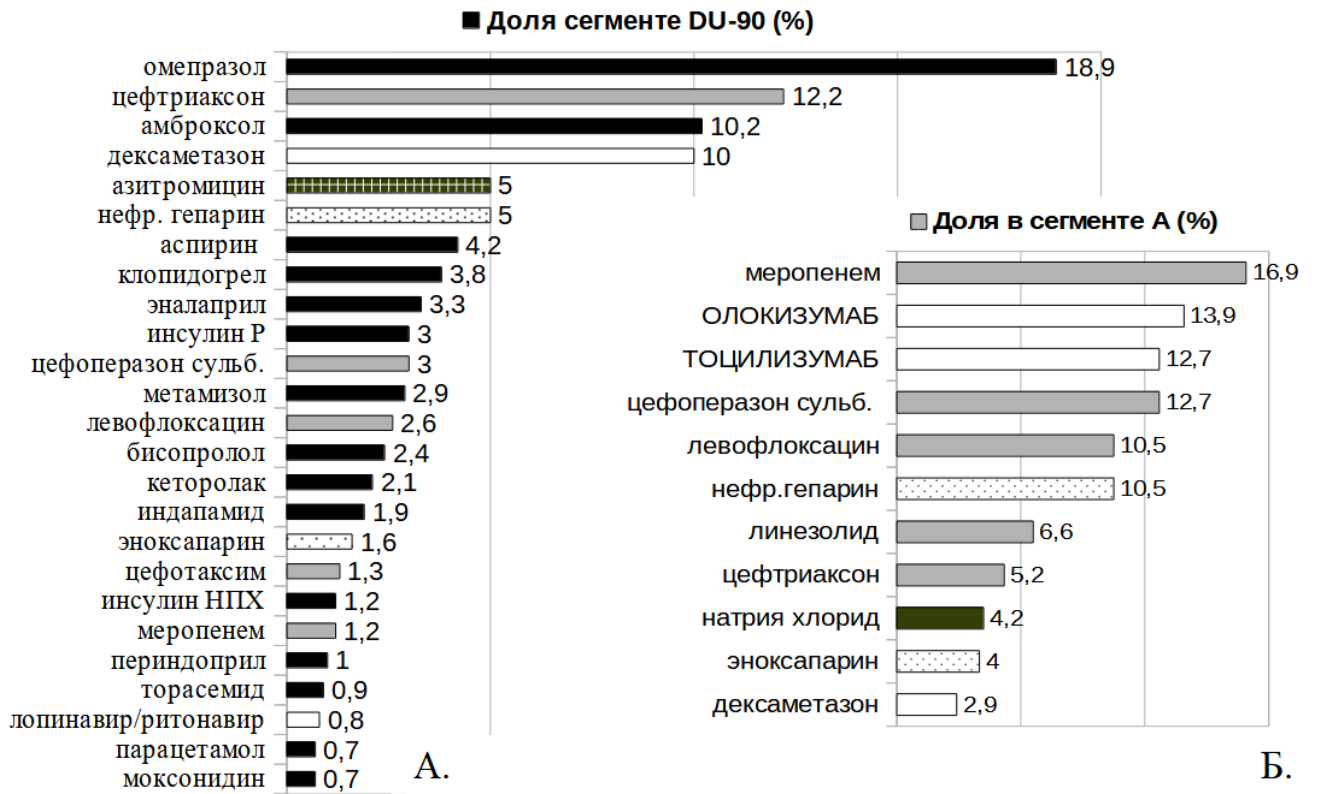


Рисунок 4 - Потребление лекарственных средств в инфекционных отделениях стационара Волгоградской области в 2020 г.: сегмент DU-90 (А) и сегмент А (Б).

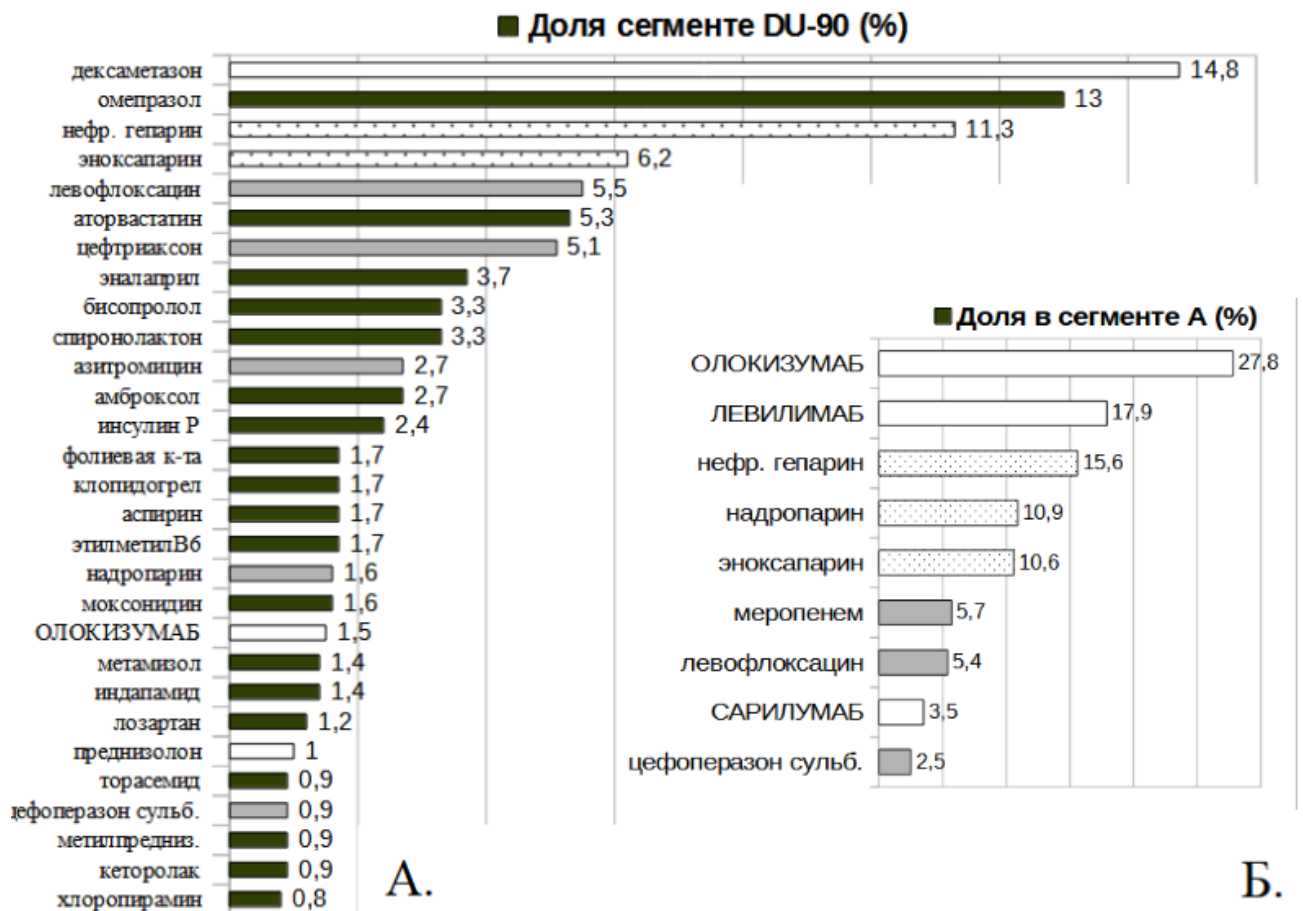


Рисунок 5 - Потребление лекарственных средств в инфекционных отделениях стационара Волгоградской области в 2021 г.: сегмент DU-90 (А) и сегмент А (Б).

В 2022 г. омепразол, второй по частоте потребления в 2021 г, вновь оказывался на первом месте. Препараты этиотропной (ремдесивир, 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 неопиоидных анальгетиков. На закупку 96 МНН ЛС (1016 больных) было затрачено > 30 млн. рублей (рис.6 А). Сегмент А был представлен только 4 МНН ЛС, лидером сегмента А был ремдесивир. На закупку 2 ГИБП было затрачено 46,1% сегмента А. Антикоагулянты в сегменте А в 2022 г. были представлены надропарином, а нефракционированный гепарин возглавил сегмент В (рис. 6 Б).

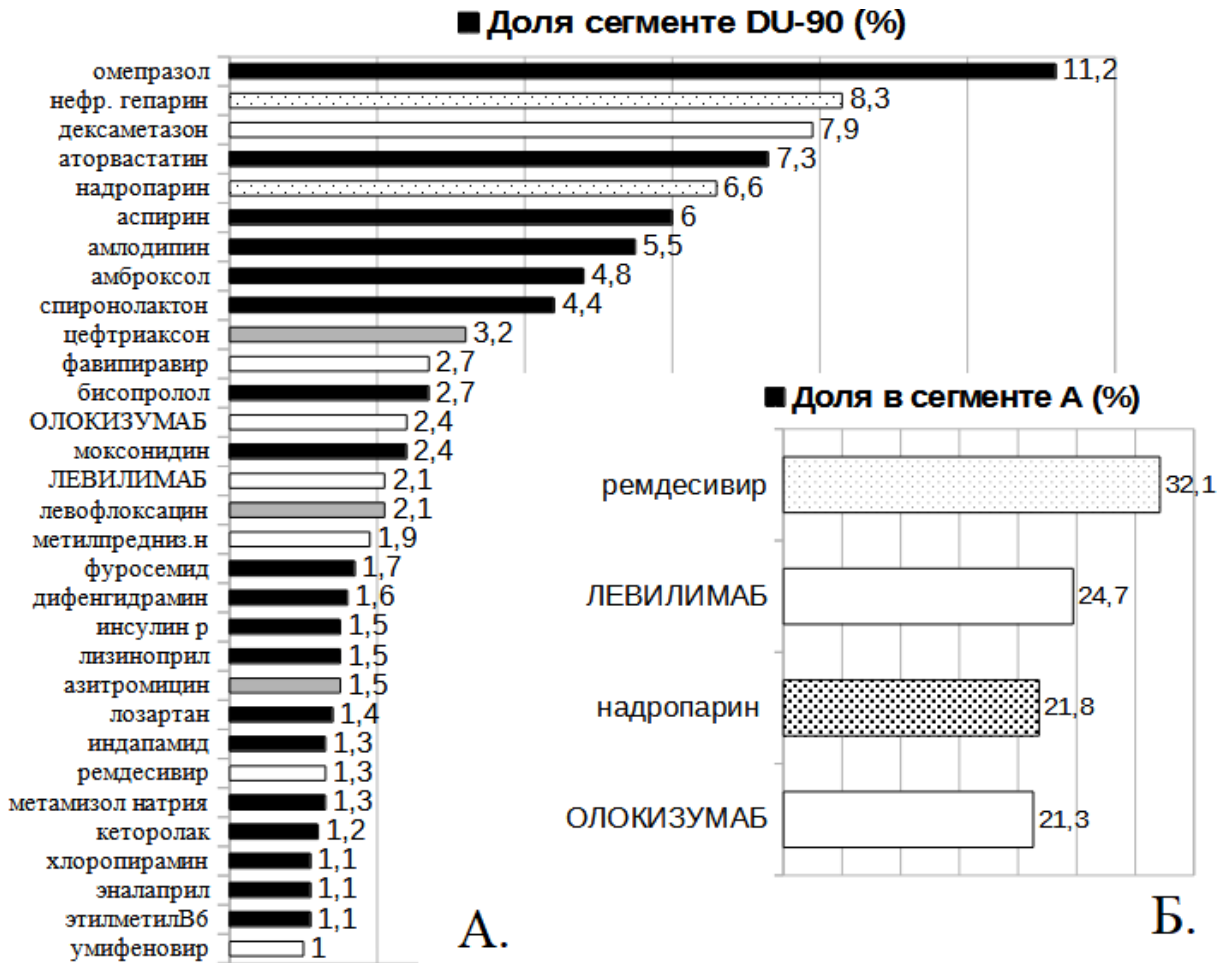


Рисунок 6 - Потребление лекарственных средств в инфекционных отделениях стационара Волгоградской области в 2022 г.: сегмент DU-90 (А) и сегмент А (Б).

Помимо анализа сегмента DU-90 суммарный показатель PDD/100 койко-дней так же позволил судить об общих тенденциях и подходах к терапии пациентов в изучаемых отделениях. Выявлен рост потребления препаратов этиотропной, патогенетической терапии и сердечно-сосудистых средств при сокращении назначения антибиотиков. В то же время 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. Более чем в 3 раза сократились затраты на антибактериальную терапию в 2022 г. по сравнению с 2020 г., что отражает оптимизацию подходов к ведению пациентов с COVID-19 по мере накопления клинического опыта (рис.7).

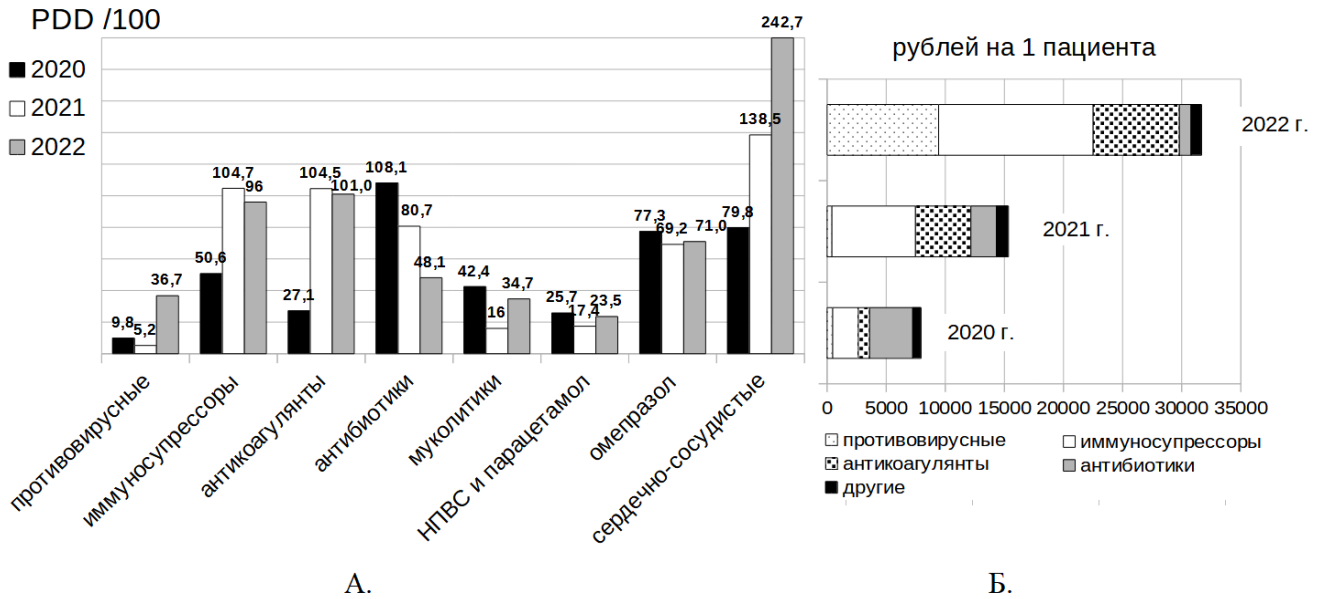


Рисунок 7 - Объем потребления основных групп препаратов пациентами, госпитализированными в отделения Волгоградской области, перепрофилированные для лечения COVID-19 в 2020-2022 гг. из расчёта на 100 койко-дней (А) и расходы на основные группы препаратов из расчёта на 1 пролеченного пациента (Б).

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. Лидерами среди противовирусных ЛС за 3 года пандемии по объёму потребления были фавипиравир, умифеновир и ремдесивир. Самым дорогостоящим противовирусным препаратом был ремдесивир (рис. 8).

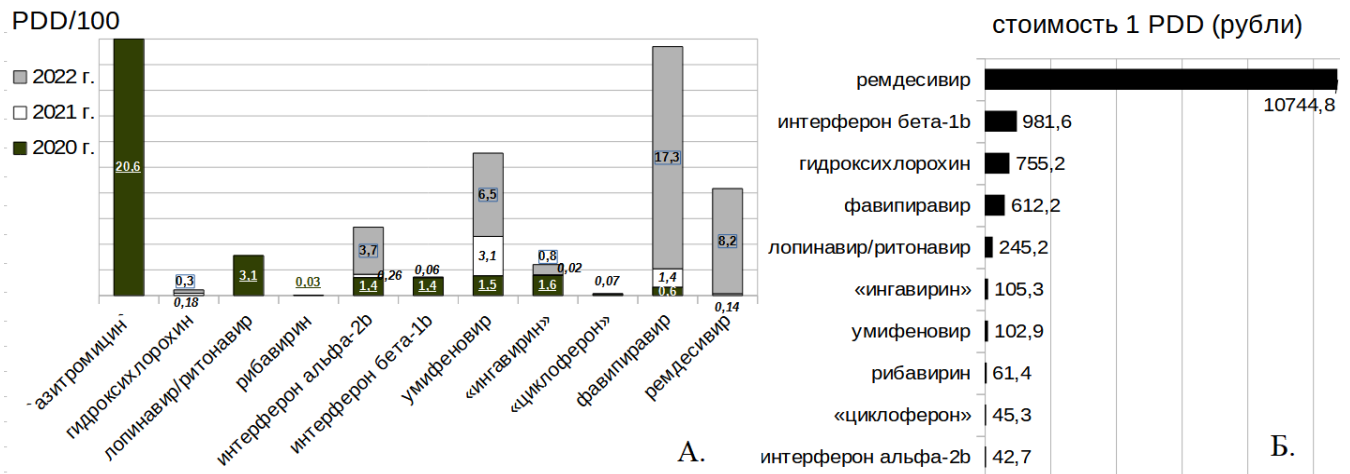


Рисунок 8 - Объем потребления препаратов этиотропной терапии пациентами, госпитализированными в отделения Волгоградской области, перепрофилированные для лечения COVID-19 в 2020-2022 гг. (А) и стоимость 1 PDD на 2022 г. по ценам закупок (при отсутствии закупок в 2022 г. по данным 2021 или 2020 гг.) (Б).

Лидерами потребления среди иммуносупрессоров были дексаметазон и олокизумаб. В 2020 г. закупалось 3 ГИБП, в 2021 г. - 5 ГИБП, 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. Ингибитор янус-киназ барицитиниб назначался в течение трёх лет пандемии редко, их объём потребления не превышал 1 PDD/100 койко-дней.

Наиболее дорогостоящими препаратами среди иммуносупрессоров были секукинумаб и левилимаб (рис. 9).

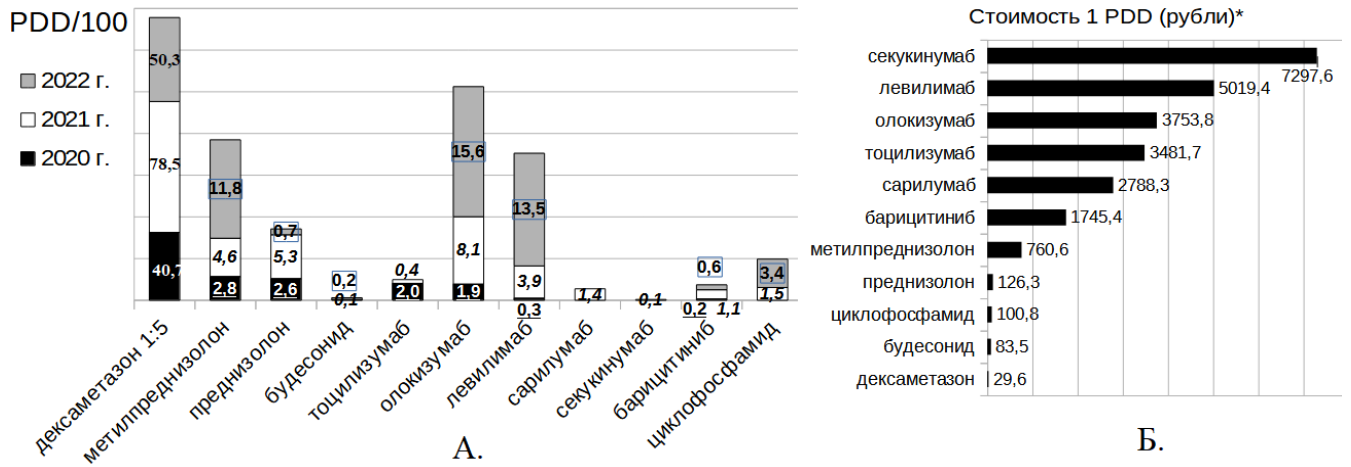


Рисунок 9 - Объем потребления иммуносупрессоров пациентами, госпитализированными в отделения Волгоградской области, перепрофилированные для лечения COVID-19 в 2020-2022 гг. (А) и стоимость 1 PDD на 2022 г. по ценам закупок (при отсутствии закупок в 2022 г. по данным 2021 или 2020 гг.) (Б).

Наибольший объем потребления среди антикоагулянтов приходился на нефракционированный гепарин (НФГ). Низкомолекулярные гепарины были представлены эноксапарином (закупался только в 2020 и 2021 гг.) и надропарином, объем потребления которого в 2022 г. вырос более чем в 100 раз по сравнению с 2020 г. Самым дорогостоящим антикоагулянтом был надропарин (рис.10).

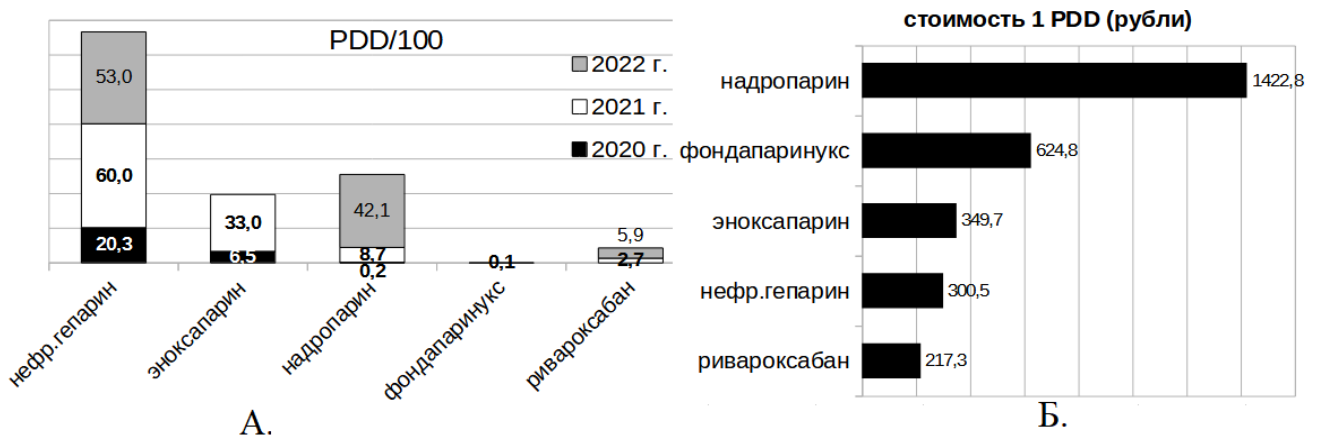


Рисунок 10 - Объем потребления антикоагулянтов пациентами, госпитализированными в отделения Волгоградской области, перепрофилированные для лечения COVID-19 в 2020-2022 гг. (А) и стоимость 1 PDD на 2022 г. по ценам закупок (при отсутствии закупок в 2022 г. по данным 2021 или 2020 гг.) (Б).

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). Наиболее

дорогостоящими антибиотиками были препараты резерва — тигециклин, анти-MRSA и антисинегнойные препараты (рис. 11).

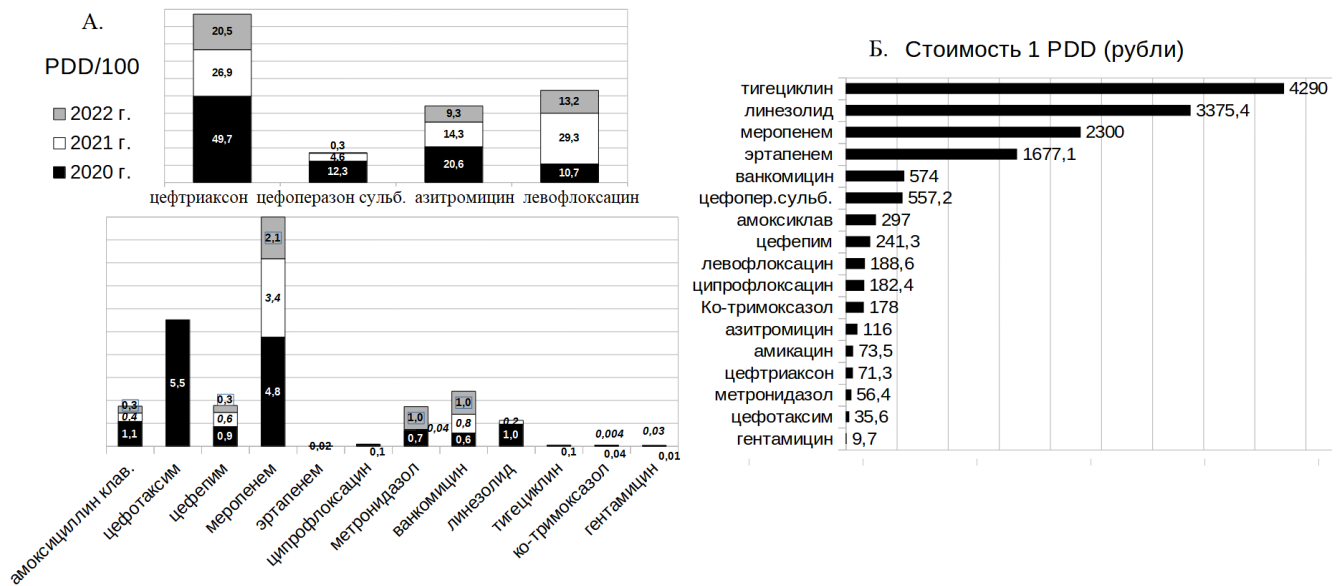


Рисунок 11 - Объем потребления антибиотиков пациентами, госпитализированными в отделения Волгоградской области, перепрофилированные для лечения COVID-19 в 2020-2022 гг. (А) и стоимость 1 PDD на 2022 г. по ценам закупок (при отсутствии закупок в 2022 г. по данным 2021 или 2020 гг.) (Б).

В ходе проведенного исследования на 1 этапе рассчитаны средние назначаемые дозы (PDD) препаратов, в том числе определены PDD ЛС для отечественных препаратов и препаратов этиотропной и патогенетической терапии COVID-19, не имеющих определенных средние суточные дозы (DDD), проанализированы расхождения и их причины между PDD и DDD для ЛС, применяемых в отделениях Волгоградской области. Представлен анализ структуры назначения и расходов на препараты этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, госпитализированных в инфекционные отделения Волгоградской области в 2020-2022 гг. Проведенный 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 значительном снижении использования антибиотиков (с 20,4% до 6,8%), что связано с оптимизацией подходов к ведению пациентов по мере накопления клинического опыта. Отмечается экспоненциальный рост объема 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 не фракционированный 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 *антибактериальных препаратов* 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.

Результаты проведённого клинико-экономического анализа позволяют оценить потребление всех ЛС, включая препараты, не имеющие DDD или PDD. Однако в первую очередь в этом исследовании изучались расходы на лекарственную терапию, которые зависели не только от частоты применения ЛС/количества закупленных и выданных в отделения единиц, но и от их стоимости. В результате такого анализа лидерами в структуре расходов могли 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 PDD 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.

В четвертой главе представлены результаты оценки риска летального исхода у больных с COVID-19 в зависимости от проводимой фармакотерапии.

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 вируса в биологических пробах на фоне назначенной терапии, оценку клинического

самочувствия пациентов, тяжесть течения болезни. Основным критерием эффективности проводимой фармакотерапии COVID-19 в нашем исследовании, как и во многих других, явилось выздоровление пациента/летальный исход (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-19.

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%). Выборочный анализ 1656 медицинских карт показал высокую частоту пациентов ≥ 60 лет, находящихся на стационарном лечении: 64,8% случаев составляли лица ≥ 60 лет, при этом в 2022 г. доля госпитализированных больных ≥ 60 лет была выше по сравнению с 2020 и 2021 гг. (2020 г. - 56,7%, 2021 г. - 58,1%, 2022 г. - 74,8%). Летальность пациентов старческого возраста и долгожителей в несколько раз превышала летальность пациентов пожилого возраста (рис. 12А).

Шанс летального исхода у больных COVID-19 ≥ 60 лет был выше в 6 раз, по сравнению с пациентами в возрасте до 60 лет (рис.12Б). Наиболее частая причина смерти у пациентов ≥ 60 лет — острый респираторный дистресс синдром (ОРДС) (129/160 умерших пациентов, 80,6%).

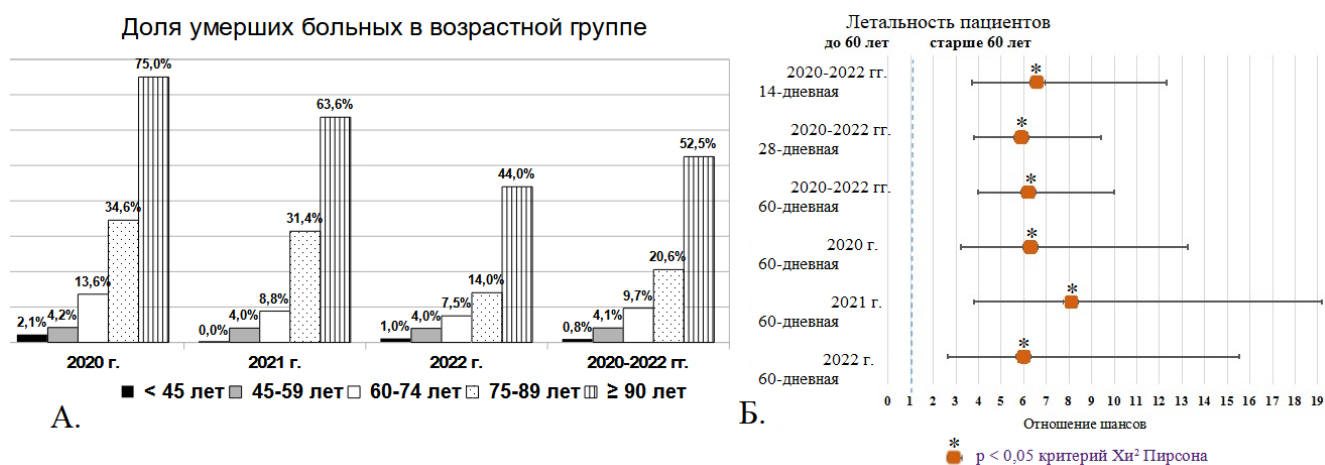


Рисунок 12 - Показатели внутрибольничной летальности пациентов в зависимости от возрастных групп (А) и отношение шансов летального исхода у пациентов 60 лет и старше по сравнению с пациентами моложе 60 лет (Б).

Были выявлены достоверные различия в частоте назначения некоторых групп ЛС в зависимости от возраста (табл. 2). 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. В 2020 и 2021 гг. кортикостероиды получало более 90% пациентов всех пациентов. 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. 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

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 2020 г., в связи с чем их, вероятно, их получали только пациенты с самым тяжёлым течением заболевания (табл.2).

Таблица 2 — Частотный анализ назначений ЛС 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
Инг. янус-киназ (%)	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

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 (ОШ 0,36, 95%ДИ 0,20-0,69, p<0,05). У пациентов ≥ 60 лет 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) (рис. 13).

Однако в данном дизайне исследования не учитывалась степень тяжести COVID-19 и более высокие показатели летальности у пациентов получающих ГИБП, могли быть связаны с более тяжёлым течением заболевания.

Для снижения влияния возраста, степени тяжести заболевания и превалирующего штамма вируса на показатели летальности было проведено исследование «случай-контроль» с использованием метода подбора пар.

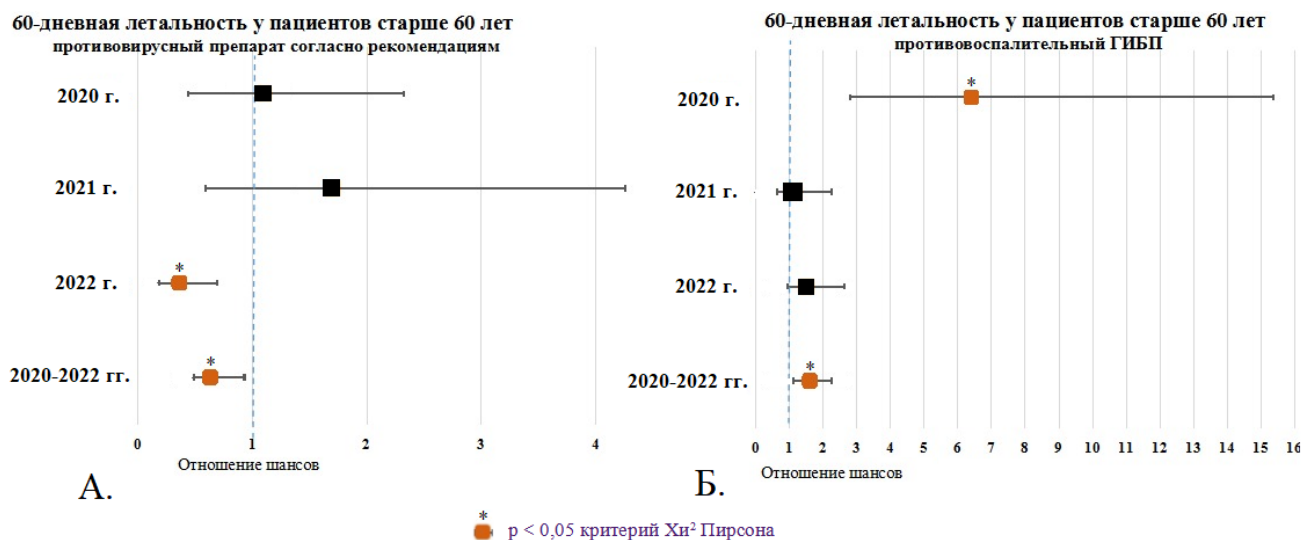


Рисунок 13 - Шанс летального исхода пациентов пожилого, старческого возраста и долгожителей в зависимости от приёма противовирусных (А) и противовоспалительных генно-инженерных препаратов (Б).

Для группы «случай» отбирались медицинские карты пациентов с летальным исходом в результате COVID-19 (ОРДС), для группы «контроль» отбирались медицинские карты выздоровевших пациентов с окончательным диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19, пневмония тяжёлого или крайне-тяжёлого течения». Подобранные пары были сопоставимы по полу, возрасту и периоду нахождения на стационарном лечении. 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, нарастанием процента поражения лёгких и изменением окончательного диагноза выздоровевших пациентов в сторону тяжёлого или крайне-тяжёлого течения COVID-19, для лечения которого рекомендованы другие противовирусные препараты. В связи с тем, что количество дискордантных пар оказалось менее 20, рассчитать Отношение шансов по методу Мак-Немора было невозможно для этой группы противовирусных средств. 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.

Шанс обнаружение приёма олокизумаба был значимо ниже у пациентов с летальным исходом, в то время для кортикостероидов рассчитать отношение шансов было невозможно из-за высокой частоты назначения этих препаратов в стационаре (более 90%) и, в связи с этим, невозможностью достижения количества дискордантных пар 20 и более при данном размере выборки. Применение кортикостероидов в высоких дозах и других противовоспалительных ГИБП 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 (рис. 14).

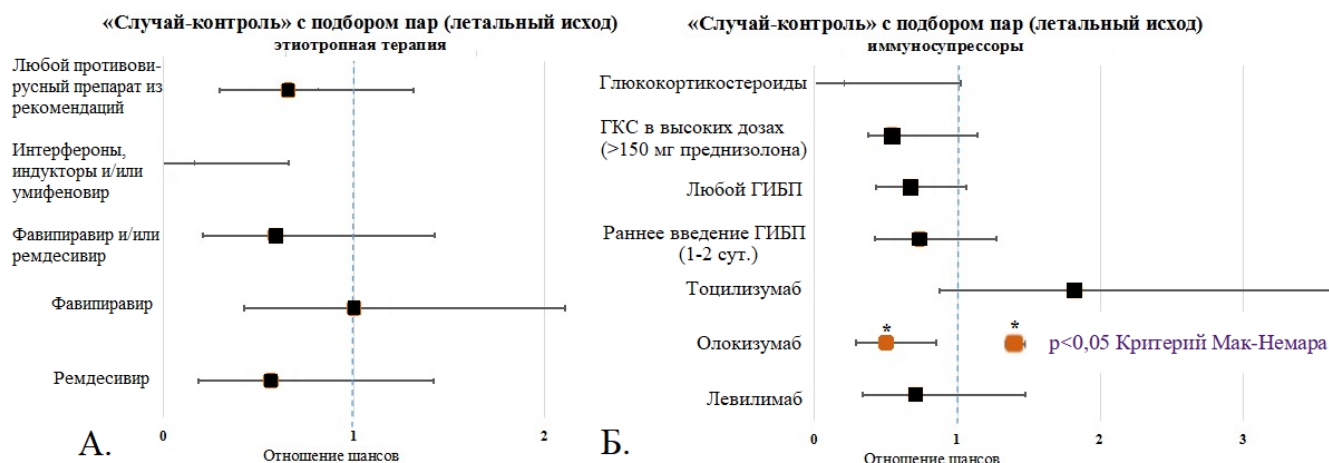


Рисунок 14 - Шанс обнаружения назначения противовирусных препаратов (А) и иммуносупрессоров (Б) в стационаре Волгоградской области у пациентов с COVID-19 летальным исходом, метод подбора пар.

Несмотря на тот факт, что ухудшение тяжести состояния пациента, связанное с нарастанием проявлений системной воспалительной реакции и «цитокинового шторма», наблюдаемое перед летальным исходом, могло явиться 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) для предотвращения летального исхода у пациентов с COVID-19 тяжёлого и крайне-тяжёлого течения.

В пятой главе описаны результаты оценки риска нежелательных реакций при проведении фармакотерапии пациентов с COVID-19.

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 и 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 кровотечений (14/1554 случаев назначения антикоагулянтов в средних и высоких дозах в сентябре 2020 года, марте, сентябре 2021 года и марте, сентябре и ноябре 2022 г.), при этом была выявлена вероятная связь между риском развития геморрагических осложнений и возрастом пациента. ОШ геморрагических осложнений на фоне применения антикоагулянтов у пациентов ≥ 60 лет по сравнению с пациентами < 60 лет составило 3,23 (0,72-14,49, $p=0,063$).

Одним из типичных осложнений лекарственной терапии иммуносупрессорами, описанными в литературе, являются различные инфекционные процессы. Признаки бактериальной инфекции в первые 2 суток нахождения в стационаре были обнаружены в 5,9% медицинских картах (77/1296), их исключали из исследования на первом этапе. Ещё 5,6% медицинских карт пациентов (73/1296) были исключены из исследования в виду затруднений при трактовке клинических данных. Среди оставшихся 1146 медицинских карт пациентов без признаков бактериальной инфекции при поступлении у 512 были обнаружены признаки вторичной бактериальной инфекции (>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). 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).

Методом подбора было сформировано 275 пар пациентов, идентичных по полу, возрасту, степени тяжести COVID-19, наличию или отсутствию нарушений углеводного обмена. Шанс обнаружения назначения любого противовоспалительного ГИБП и левелимаба был значимо выше у пациентов с признаками вторичной бактериальной инфекции как в классическом исследовании «случай-контроль», так и в исследовании «случай-контроль» с подбором пар. Применение всех ГИБП было ассоциировано с появлением признаков вторичной бактериальной инфекции (ОШ 2,41, 95 ДИ 1,54-3,77, $p < 0,001$), для левелимаба ОШ составило 3,44 (1,64-7,23, $p < 0,001$), для тоцилизумаба — 1,75 (0,73-4,17, $p = 0,201$), для олокизумаба — 1,28 (0,81-2,03, $p = 0,292$). Среди трёх препаратов (тоцилизумаб, олокизумаб, левелимаб) по данным проведенного исследования наибольшей безопасностью обладает отечественный препарат олокизумаб (рис. 15).

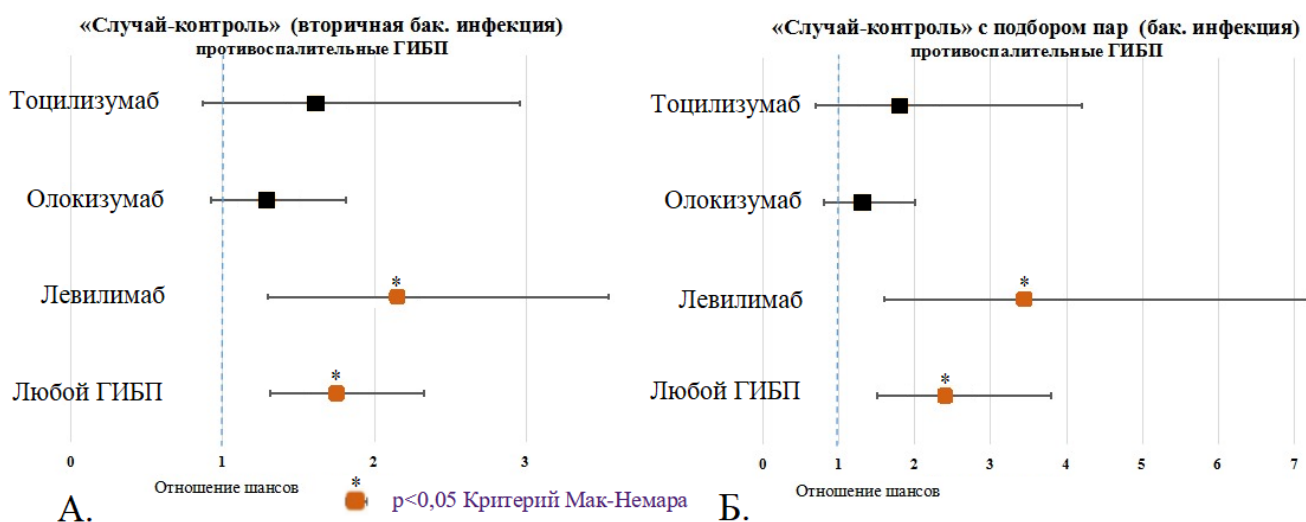


Рисунок 15 - Шанс обнаружения назначения противовоспалительных ГИБП у пациентов с признаками вторичной бактериальной инфекции до подбора пар (А) и в подобранных парах (Б).

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 выше 3ВГН 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%) случаях - 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. 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.

Среди ЛС, назначенных пациентам групп «случай» и «контроль», 22 препарата способны вызывать повышение активности АЛТ более чем у 0,1% пациентов (лекарственные средства высокого риска развития лекарственных поражений печени ЛС ВР ЛПП) и 12 препаратов вызывали повышение активности АЛТ в 0,01% - 0,1% случаев (возможное ЛПП) по данным отчётов о безопасности ЛС. 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. 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 в группах «случай» и 2-4 пациента в группах «контроль», тоцилизумаб был назначен 4-5 пациентам в группах «случай» и 2-4 пациентам в группах «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 случае редко назначаемых ЛС.

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» (рис.16).

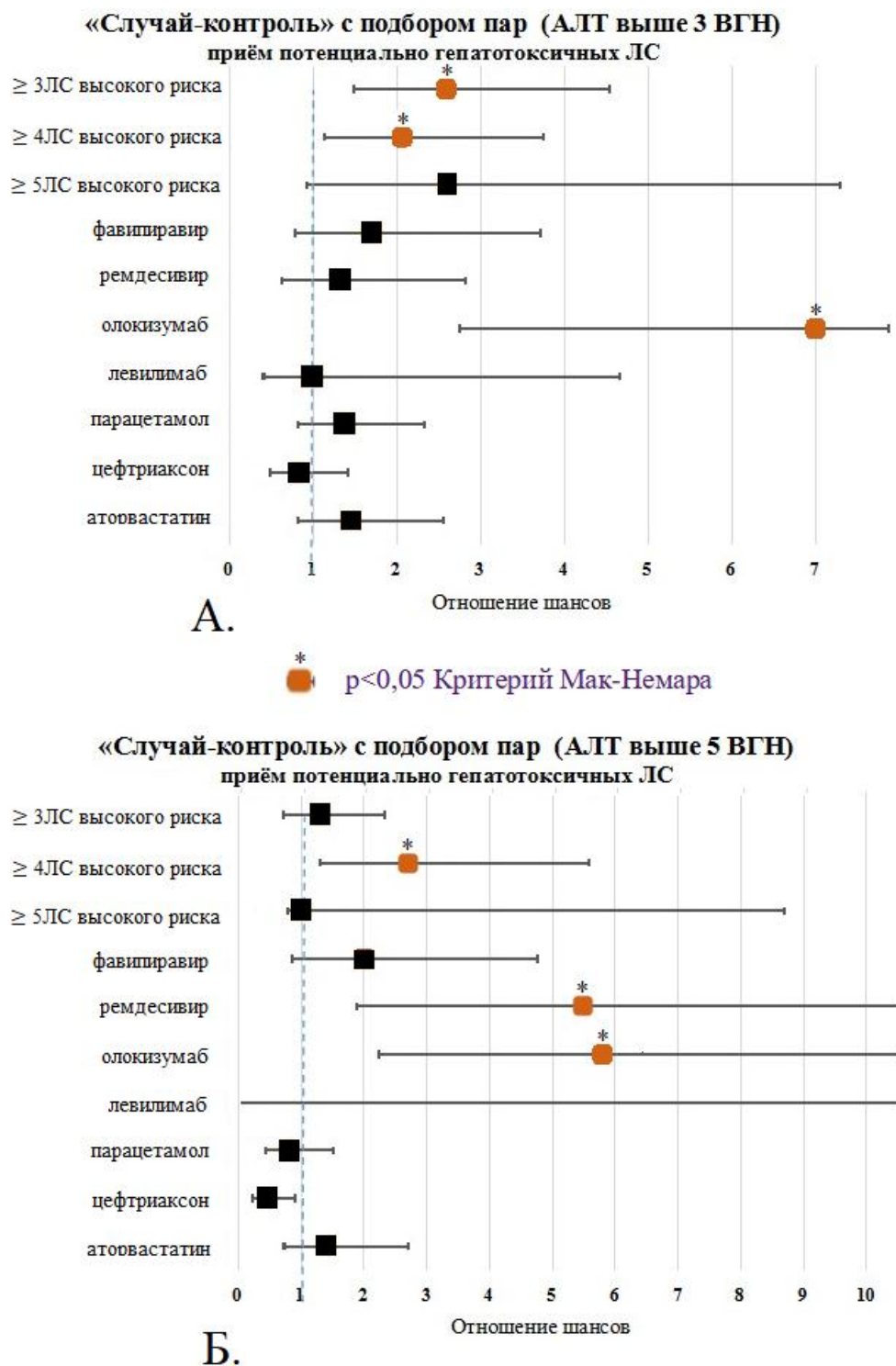


Рисунок 16 - Шанс обнаружения приёма потенциально гепатотоксичных ЛС у больных COVID-19 при повышении активности АЛТ ≥ 3 ВГН на фоне исходной активности АЛТ < 1 ВГН (А) и ≥ 5 ВГН на фоне исходной активности АЛТ < 2 ВГН (Б).

В проведенном исследовании была доказана роль одновременного приёма нескольких потенциально гепатотоксичных ЛС (полипрагмазии), а так же отдельных препаратов (ремдесивир, олокизумаб) в развитии нарушений функции печени у больных COVID-19, находившихся на стационарном лечении в Волгоградской области в 2020-2022 гг.

Для снижения риска развития ЛПП у пациентов, госпитализированных в инфекционные отделения с COVID-19 и пневмонией другой этиологии, требуется ограничения применения гепатотоксичных антибактериальных препаратов, ингибиторов протонной помпы и нестероидных противовоспалительных средств.

При назначении гепатотоксичных препаратов этиотропной и патогенетической терапии необходим тщательный контроль печёночных проб и депрескрайбинг других потенциально опасных препаратов в случае полипрагмазии.

Пациентам, получающим ЛС из списка ЛС ВР ЛПП в стационаре, после выписки следует рекомендовать мониторинг печеночных проб в динамике, так как развитие ЛПП возможно от 5 до 90 дней после начала приёма гепатотоксического ЛС.

В шестой главе представлены результаты сравнительных когортных исследований эффективности и безопасности новых противовирусных ЛС (фавипиравир и ремдесивир) и противовоспалительных ГИБП (олокизумаб, левилимаб и тоцилизумаб).

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 изучаемых отделений Волгоградской области, однако два из них применялись наиболее активно.

В 2022 г. в изучаемых отделениях 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 без признаков поражения лёгких.

Пациенты, получающие ремдесивир, дольше находились на стационарном лечении, чаще получали кортикостероиды и противовоспалительные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) (табл. 3).

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 из анализа эффективности. Определяли показатели улучшения по срокам выписки на амбулаторное лечение или перевода 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. Достоверных различий по показателям летальности и улучшения среди пациентов с признаками поражения лёгких (пневмонией) при поступлении, получающих фавипиравир или ремдесивир, выявлено не было (рис. 17).

Таблица 3 - 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, М±σ	69,2±15,1	69,7±13,7	0,338*
Мужчины/Женщины, %	100/177 (36,1)	99/183 (35,1)	0,807**
Койко-день, М±σ	9,3±4,4	11,5±5,6	<0,001*
Длительность терапии, сутки, М±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**
ОНМК 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

Безопасность терапии оценивали у всех пациентов по наличию информации о развитии НР в медицинской карте и 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 ВГН, или уровня связанного билирубина >2ВГН, или сочетании повышения активности АСТ, ЩФ и уровня общего билирубина (один из показателей >2ВГН) на 5 и последующие сутки терапии фавипиравиром или ремдесивиром.

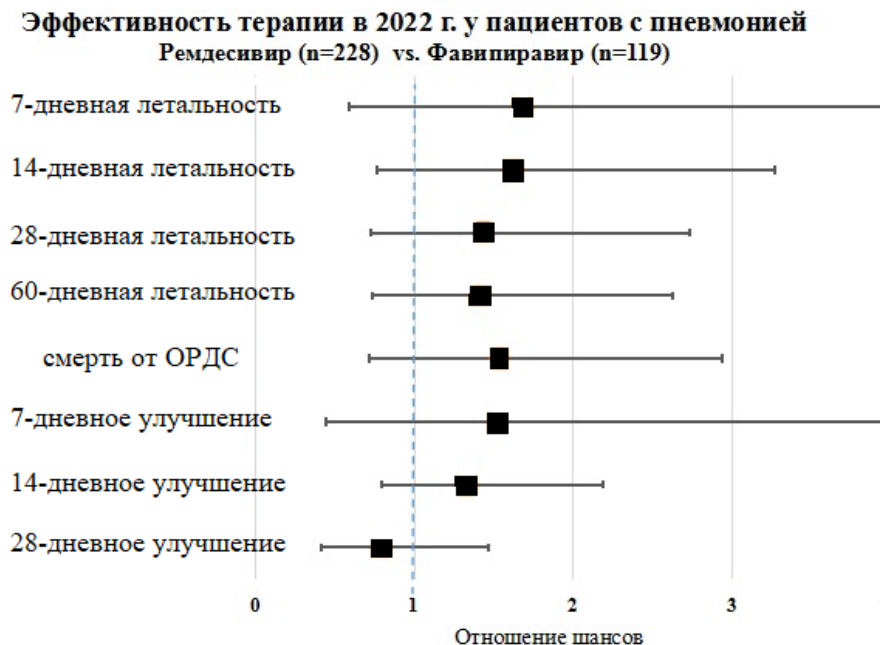


Рисунок 17 - Сравнительная эффективность фавипиравира и ремдесивира у пациентов с COVID-19 в отделениях Волгоградской области в 2022 г.

Наиболее частыми НР при применении фавипиравира и ремдесивира по данным отчётов о безопасности являлось 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. 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 оценке связи между приёмом препарата и выявленными лабораторными изменениями по шкале CIOMS/RUCAM учитывали наличие информации в инструкции к фавипиравире 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 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 (рис. 18).

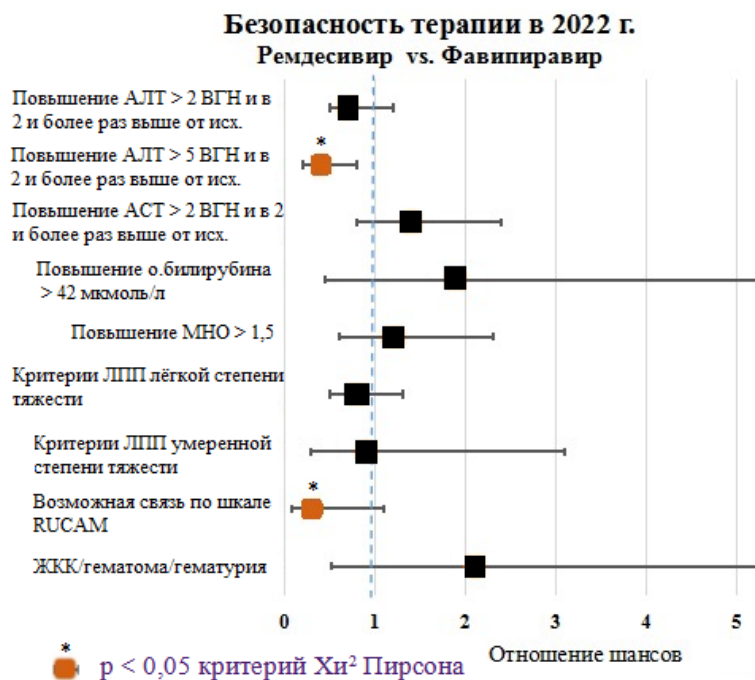


Рисунок 18 - Сравнительная безопасность фавипиравира и ремдесивира у пациентов с COVID-19 в отделениях Волгоградской области в 2022 г.

В шести медицинских картах пациентов, принимающих фавипиравир или ремдесивир, была выявлена информация о появлении больших подкожных гематом, у 1 пациента группы фавипиравира появилась гематурия, а у двух пациентов группы фавипиравира при аутопсии помимо ОРДС были обнаружены признаки состоявшегося желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК), у одного из них также описано 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.

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

В 2022 г. в изучаемом стационаре применялись два отечественных ГИБП - левелимаб «Илсира» и олокизумаб «Артлегиа». Их назначали 17,9% пациентам (182/1016), пролеченным в отделениях. Другие моноклональные антитела в 2022 г. 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, 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 введённому ГИБП. Первая группа «Левелимаб» включала пациентов, получивших только левелимаб, их было

большинство (94%), и пациентов, которым после левилимаба вводили олокизумаб (всего 63 человека). Во второй группе (119 человек, «Олокизумаб») первым препаратом вводили олокизумаб и большинству пациентов (97%) не вводили другой ГИБП. Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, длительности госпитализации, проценту поражения лёгких по данным КТ/рентгенографии, данным лабораторных исследований, однако пациенты группы «Левилимаб» значимо чаще получали антибактериальные препараты, реже болели гипертонической болезнью (табл. 4).

Таблица 4 - Характеристика больных COVID-19, получавших ГИБП в инфекционных отделениях Волгоградской области в 2022 г.

Препарат/характеристика	Левилимаб n=63	Олокизумаб n=119	p
Средний возраст, М±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, М±σ	12,4±5,9	12,8±6,0	0,622
Процент поражения лёгких по данным КТ/МРТ %, М±σ	37,5±27,7	38,1±23,6	0,888
Сроки первого введения ГИБП, сутки госпитализации, М±σ	6,3±2,9	4,5±3,9	0,307
Повторное введение ГИБП, (%)	5 (7,9)	4 (3,4)	0,176
Умер/выздоровел, (%)	13/50 (20,6)	22/97 (18,5)	0,727
Противовирусные, в том числе в комбинации, мед.карт, (%)	51 (81,0)	98 (82,4)	0,816
Кортикостероиды мед.карт, (%)	58 (92,1)	113 (95,0)	0,436
Кортикостероиды в дозе ≥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
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
Беременность мед.карт, (%)	2 (3,2)	0 (0)	0,051
Лейкоциты исходно *10 ⁹ /л, М±σ	6,0±3,3	5,8±2,6	0,675
Лейкоциты max*10 ⁹ /л, М±σ	13,8±6,1	12,2±7,4	0,112
Прокальцитонин max нг/мл, М±σ	0,6±1,4	0,6±1,6	0,745
АЛТ исходно, Ед/л М±σ	45,2±63,5	40,3±36,9	0,578
АЛТ max, Ед/л М±σ	99,2±72,5	115,5±96,0	0,341
АСТ max, Ед/л М±σ	65,7±63,0	64,5±49,5	0,895

Продолжение таблицы 4

Препарат/характеристика	Левилимаб n=63	Олокизумаб n=119	p
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

p — критерий Стьюдента для количественных величин, критерий χ^2 Пирсона для качественных величин

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 ещё умерло 3 человека: на 28-й день после введения левелимаба, 30-й после введения олокизумаба и 58-й день после введения олокизумаба в изучаемом отделении 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. 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, позволившее 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 (рис. 19).

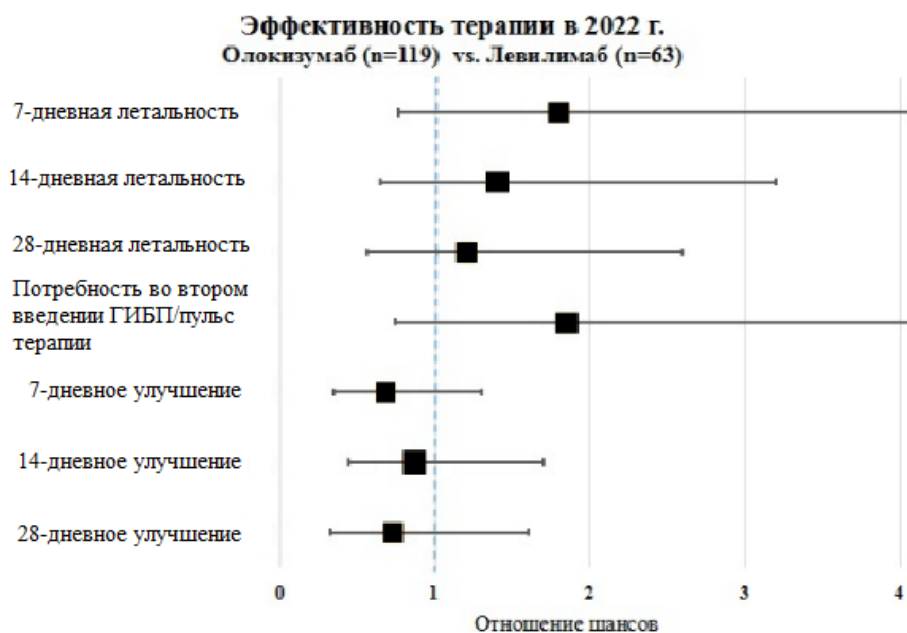


Рисунок 19. Сравнительная эффективность олокизумаба и левелимаба у пациентов с COVID-19 в отделениях Волгоградской области в 2022 г.

Не у всех пациентов после применения олокизумаба и левелимаба 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 левелимаб по сравнению с олокизумабом. 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. (рис. 20).

Таким образом, 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. Достоверных различий в показателях эффективности олокизумаба и левелимаба в 2022 г. выявлено не было.

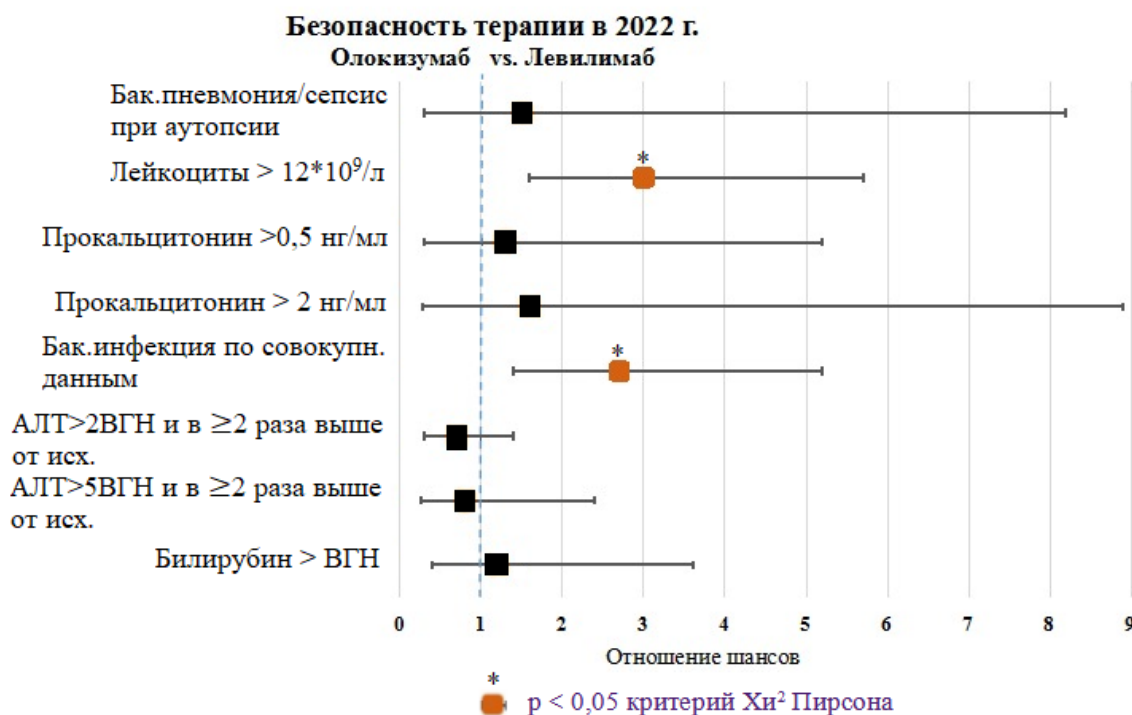


Рисунок 20. Сравнительная безопасность олокизумаба и левелимаба у пациентов с COVID-19 в отделениях Волгоградской области в 2022 г.

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 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 (табл. 5).

Таблица 5 - Сравнительная характеристика пациентов с COVID-19 в отделениях Волгоградской области, получавших ГИБП в 2020 -2021 гг. и в 2022 г.

	Тоцилизумаб, Олокизумаб 2020, 2021 гг. n=234	Левилимаб, Олокизумаб 2022 г. n=182	Р
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/МРТ %, 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

р — критерий Стьюдента для количественных величин, критерий χ^2 Пирсона для качественных величин

У пациентов группы «Тоцилизумаб» выявлены значимо более высокие показатели активности АЛТ и количества лейкоцитов после введения ГИБП, они чаще получали антибактериальные препараты. Так же в случае беременности при выборе ГИБП в большинстве случаев, за исключением одного, ограничивались назначением наиболее изученного препарата

— тоцилизумаба. 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 (табл. 6).

Таблица 6 - 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/МРТ %, М±σ	54,2±22,6	51,3±18,8	0,322
Сроки первого введения ГИБП, сут., М±σ	6,0±3,8	5,4±4,5	0,236
Повторное введение ГИБП, (%)	11 (12,6)	10 (7,0)	0,155
Умер/выздоровел, (%)	35/52 (40,2)	29/113 (20,4)	0,002
Противовирусные, в том числе в комбинации, мед.карт, (%)	24 (27,6)	32 (22,5)	0,389
Кортикостероиды мед.карт, (%)	87 (100)	142 (100)	1,000
Кортикостероиды в дозе ≥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
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
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*10⁹/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

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, согласно клиническим рекомендациям, предпочтительно при тяжёлом и крайне тяжёлом течении заболевания, возможно при средне-тяжёлом течении, в то время как введение Олокизумаба рекомендовано в том числе и при лёгком течении заболевания у пациентов с факторами риска прогрессирования, при тяжёлом и крайне тяжёлом течении в рекомендациях Минздрава РФ олокизумаб стоит на третьем месте после тоцилизумаба и сарилумаба. При одновременной доступности двух препаратов (Тоцилизумаб или Олокизумаб), что в изучаемых отделениях наблюдалось редко, ожидаем выбор Тоцилизумаба 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 (рис.21).



Рисунок 21. Сравнительная эффективность олокизумаба и тоцилизумаба у пациентов с COVID-19 в отделениях Волгоградской области в 2021 г.

Оценить безопасность проводимой терапии по динамике лабораторных показателей возможно было также не во всех случаях назначения ГИБП из-за краткости наблюдения. 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 значимо выше у

пациентов, получавших тоцилизумаб по сравнению с олокизумабом. 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, 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» (рис. 22).

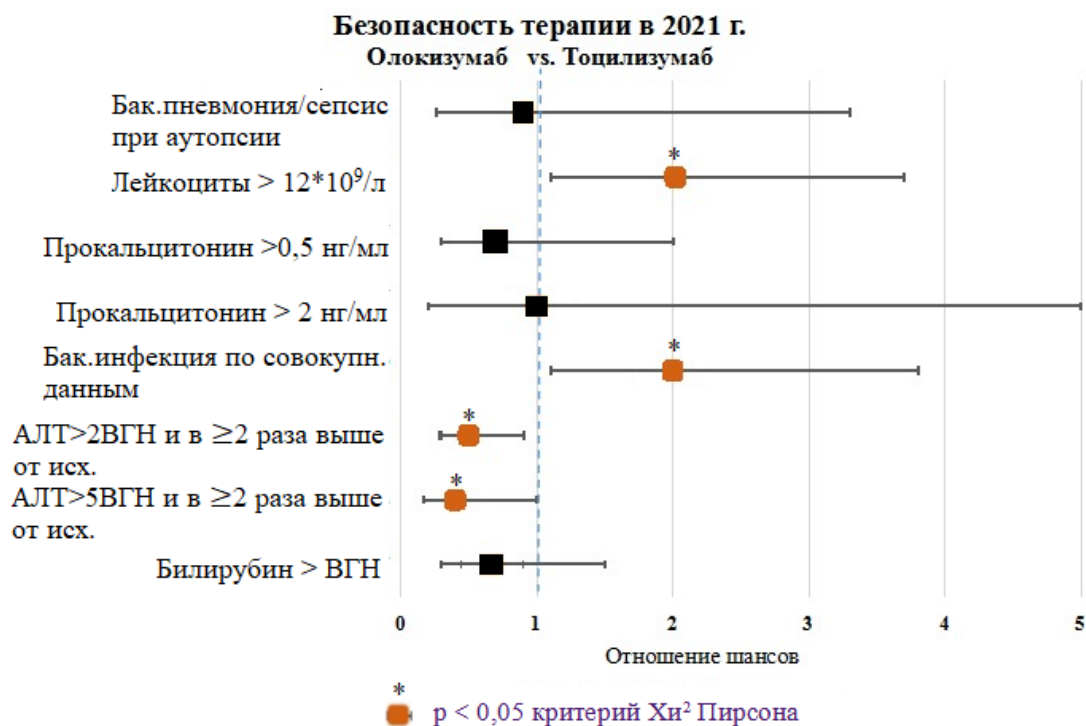


Рисунок 22. Сравнительная безопасность олокизумаба и тоцилизумаба у пациентов с COVID-19 в отделениях Волгоградской области в 2021 г.

Все пациенты с повышением активности АЛТ выше 5ВГН и в 2 и более раз от исходного после введения тоцилизумаба или олокизумаба получали одновременно, помимо ГИБП, один или несколько потенциально гепатотоксических препарата из других групп. 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, левелимабом. Однако риск бактериальных осложнений значительно меньше при назначении олокизумаба.

Добавление противовоспалительного ГИБП к дексаметазону или другому системному кортикостероиду ассоциировалась с появлением признаков вторичной бактериальной инфекции. Было выявлено значимое повышение шанса появления признаков бактериальной инфекции/сепсиса на фоне терапии левелимабом 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 левелимаб, как и тоцилизумаб и еще один представитель этой группы сарилумаб, блокируют рецепторы ИЛ-6 на иммунокомпетентных клетках, вызывая выраженную 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 и проведении пульс-терапии кортикостероидами/циклофосфамидом была так же выше у пациентов, получающих левилимаб. Шанс летального исхода по всем показателям был значимо выше в 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.

В обсуждении приводится обобщение результатов, полученных в ходе исследования, их интерпретация с учетом литературных данных. 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 широкому применению ЛС, прошедших ускоренную процедуру регистрации, назначаемых вне инструкции к медицинскому применению (off-label), а так же к полипрагмазии. В ходе проведённой работы были получены данные реальной клинической практики сравнительной эффективности и безопасности новых противовирусных препаратов фавипиравира и ремдесивира, а так же иммуносупрессоров олокизумаба, левилимаба и тоцилизумаба.

Недостатком проведенного исследование, как и всех исследований реальной клинической практики, являлось отсутствие рандомизации и ослепления, что повышает вероятность систематической ошибки. Однако в таких исследованиях можно получить данные на более широкой группе пациентов, включающей коморбидных и пожилых больных, пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии, которые обычно не включаются при проведении РКИ, что и было выполнено в данной работе. Для снижения вероятности систематической ошибки при получении доказательств эффективности и безопасности новых препаратов ускоренной регистрации или применяемых off-label были проведен анализ с использованием метода подбора пар, позволяющего минимизировать влияние пола, возраста и степени тяжести COVID-19 на полученные результаты.

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.

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 во время 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.

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, прошли ускоренную процедуру регистрации и не применялись ранее на широких популяциях людей. Полученные нами данные позволяют предположить сопоставимую эффективность фавипиравира и ремдесивира у госпитализированных пациентов с COVID-19 и пневмонией при большей безопасности и меньшей стоимости фавипиравира по сравнению с ремдесивиром.

В нашей стране помимо тоцилизумаба широко применялись ГИБП отечественного производства олокизумаб и левилимаб. Изучение тенденций в назначении иммуносупрессоров у пациентов, госпитализированных с COVID-19 в региональные стационары, оценка эффективности и безопасности применения новых препаратов и схем лечения вирусной пневмонии, экономическая оценка проводимой терапии являются актуальными вопросами 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 и в то же время не оказывая действия на мембранные рецепторы иммунокомпетентных клеток и их функции.

В настоящее время известно, что при лёгком и средне-тяжелом 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, в то же время 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 и конкретной нозологии.

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 событий 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. 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.

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. Несмотря на то что на сегодняшний день наблюдается спад заболеваемости COVID-19, это заболевание продолжит существовать, а методы лечения только начинают изучаться в должной мере.

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 левилимаба 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Научные статьи в журналах и изданиях, входящих в базы данных Web of Science, Scopus, РИНЦ и текущий перечень Высшей аттестационной комиссии РФ:

1. Петров, В. И. Оценка риска возникновения вторичных бактериальных инфекций у больных COVID-19 при приёме противовоспалительных генно-инженерных биологических препаратов / В. И. Петров, А. Ю. Рязанова, Н. С. Токарева // Фармация и фармакология. - 2024. - Т. 12, № 3. - С. 209-218. - DOI 10.19163/2307-9266-2024-12-3-209-218
 2. Петров, В. И. Влияние потенциально гепатотоксичных препаратов на активность аланиновой трансаминазы у пациентов с COVID-19: исследование «случай-контроль» / В. И. Петров, А. Ю. Рязанова, Н. С. Токарева // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2025. – Т. 13, № 2. – С. 172-183. – DOI 10.30895/2312-7821-2025-458.
 3. Петров, В. И. Особенности терапии COVID-19 пациентов пожилого, старческого возраста и долгожителей: данные фармакоэпидемиологического исследования / В. И. Петров, А. Ю. Рязанова, Н. С. Токарева // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2024. – Т. 22, № 4. – С. 399-409. – DOI 10.17816/RCF633688.
 4. Петров, В. И. Эффективность и безопасность фавипиравира и ремдесивира у больных COVID-19: данные реальной клинической практики / В. И. Петров, А. Ю. Рязанова, Н. С. Токарева // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2024. – № 3(97). – С. 79-84. – DOI 10.34215/1609-1175-2024-3-79-84.
 5. Вопросы безопасности терапии тоцилизумабом и другими ингибиторами интерлейкинов / В. И. Петров, А. Ю. Рязанова, Н.С. Привальцева, [и др.] // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2022. – Т. 10, № 1. – С. 34-47. – DOI 10.30895/2312-7821-2022-10-1-34-47.
 6. Петров, В. И. Эффективность и безопасность применения олокизумаба и левилимаба у больных COVID-19 в 2022 г.: когортное исследование / В. И. Петров, А. Ю. Рязанова, Н. С. Токарева // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2024. – Т. 21, № 3. – С. 123-127. – DOI 10.19163/1994-9480-2024-21-3-123-127.
 7. Петров, В. И. Анализ потребления препаратов с высоким риском развития лекарственного поражения печени при COVID-19 / В. И. Петров, А. Ю. Рязанова, Н. С. Токарева // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2024. – Т. 12, № 3. – С. 268-284. – DOI 10.30895/2312-7821-2024-396.
 8. Полипрагмазия при лечении стационарных больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / В. И. Петров, А. Ю. Рязанова, Н. С. Привальцева (Токарева), Д. А. Некрасов // Фармация и фармакология. – 2022. – Т. 10, № 3. – С. 267-277. – DOI 10.19163/2307-9266-2022-10-3-267-277.
 9. Опыт применения ремдесивира для лечения новой коронавирусной инфекции / В. И. Петров, А. Ю. Рязанова, Н. С. Привальцева, Д. А. Некрасов // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2022. – Т. 10, № 4. – С. 365-380. – DOI 10.30895/2312-7821-2022-10-4-365-380.
 10. Петров, В. И. Клинико-экономический анализ этиотропной фармакотерапии COVID-19 / В. И. Петров, А. Ю. Рязанова, Н. С. Токарева // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2023. – Т. 20, № 4. – С. 104-108. – DOI 10.19163/1994-9480-2023-20-4-104-108.
 11. Клинико-экономический анализ потребления генно-инженерных биологических препаратов пациентами с COVID-19 / В. И. Петров, А. Ю. Рязанова, А. В. Пономарёва, [и др.] // Фармация и фармакология. - 2022. - Т. 10, № 2. - С. 198-206. - DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-198-206
- Другие публикации по теме диссертации:*
12. Петров, В. И. Сравнительный анализ "минимизации затрат" на антикоагулянтную терапию у больных COVID-19 / В. И. Петров, А. Ю. Рязанова, Н. С. Токарева // Лекарственный вестник. – 2022. – Т. 23, № 4(88). – С. 46-52.

13. Лекарственно-индуцированные поражения печени у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / В. И. Петров, А. Ю. Рязанова, Н. С. Привальцева, Д. А. Некрасов // Лекарственный вестник. – 2022. – Т. 23, № 2(86). – С. 3-6.
14. Петров, В. И. Клинико-экономический анализ потребления лекарственных препаратов пациентами инфекционного стационара Волгоградской области в 2020 году / В. И. Петров, А. Ю. Рязанова // Лекарственный вестник. – 2021. – Т. 15, № 2(82). – С. 38-46.
15. Лазарева, Н. Б. Актуальные вопросы межлекарственного взаимодействия лекарственных средств, применяемых для лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Н. Б. Лазарева, Е. В. Реброва, А. Ю. Рязанова // Практическая пульмонология. – 2020. – № 1. – С. 96-103.
16. Петров, В. И. Базовые статистические знания, необходимые для интерпретации современных данных клинических исследований / В. И. Петров, А. Ю. Рязанова // Лекарственный вестник. – 2021. – Т. 15, № 1(81). – С. 3-11.
17. Петров, В. И. Применение гепатопротекторов у пациентов с COVID-19 / В. И. Петров, А. Ю. Рязанова, Н. С. Токарева // Лекарственный вестник. – 2023. – Т. 24, № 1(89). – С. 26-32.
18. Петров, В. И. Алгоритмы применения системных кортикостероидов при коронавирусной инфекции (COVID-19) / В. И. Петров, А. Ю. Рязанова // Эволюция клинико-фармакологических и терапевтических принципов лечения инфекции COVID-19 : монография в таблицах и схемах. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2021. – С. 71-89.
19. Особенности дозирования антибиотиков при хронической болезни почек / Н. Д. Бунятыян, В. И. Петров, О. В. Шаталова [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2021. – Т. 11, № 4. – С. 239-245. – DOI 10.30895/1991-2919-2021-11-4-239-245.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

DDD - определенные средние суточные дозы (defined daily dose)	ЛС ЛПП - лекарственные средства высокого и возможного риска лекарственных поражений печени
PDD - средние назначаемые дозы (prescribed daily dose)	ЛС ЛПП - лекарственные средства высокого и возможного риска лекарственных поражений печени
SARS-CoV-2 - коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2)	ЛС ВР ЛПП - лекарственные средства высокого риска лекарственных поражений печени
АЛТ - аланинаминотрансфераза	МНН - международные не патентованные наименования
АПФ - ангиотензин превращающий фермент	МНО – международное нормализованное отношение
АРА - антагонисты рецепторов ангиотензина	МТ - масса тела
АСТ - аспартатаминотрансфераза	НМГ - низкомолекулярный гепарин
АЧТВ - активированные частичное тромбопластиновое время	НПВС - нестероидные противовоспалительные средства
ВГН - верхняя граница нормы	НР - нежелательная реакция (лекарственная)
ВОЗ - Всемирная Организация Здравоохранения	НФГ - нефракционированный гепарин
ВТЭО - венозные тромбоэмболические осложнения	ОРВИ - острые респираторные вирусные инфекции
ГГТ - гамма-глутамил трансфераза	ОРДС - острый респираторный дистресс синдром
ГИБП - генно-инженерные биологические препараты	ОРИТ - отделения реанимации и интенсивной терапии
ГКС - (глюко)кортикостероиды	ОШ - отношение шансов
ДИ - доверительный интервал	ПОАК - прямые оральные антикоагулянты
ЖКК - желудочно-кишечное кровотечение	РГ -рентгенография
иАПФ - ингибиторы ангиотензин превращающего фермента	РКИ - рандомизированные клинические исследования
ИЛ - интерлейкин	СРБ - С-реактивный белок
ИМ - инфаркт миокарда	ТГВ - тромбоз глубоких вен
ИМТ - индекс массы тела	ТЭЛА - тромбоэмболия лёгочной артерии
КТ - компьютерная томография	ЩВ - щелочная фосфатаза
ЛПП - лекарственные поражения печени	
ЛС - лекарственные средства	

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук