

Токарева Наталья Сергеевна

**КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЛЕКАРСТВЕННО-  
ИНДУЦИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С НОВОЙ  
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19**

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Волгоград

2025

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 руководитель:**

**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:**

**Колбин Алексей Сергеевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

**Батищева Галина Александровна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 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](http://www.volgmed.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета 21.2.005.02  
доктор медицинских наук, доцент

**Шаталова Ольга Викторовна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

В конце декабря 2019 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) была проинформирована о случаях развития пневмонии неясной этиологии в городе Ухань Китайской Народной Республики (Chung Y. S. et al., 2024). Выявленный патоген идентифицирован как новый штамм коронавируса и получил название 2019-nCoV, в настоящее время SARS-CoV-2/COVID-19. Инфекция быстро распространилась за пределы Китая. 11 марта 2020 г. вспышка инфекции COVID-19 была признана ВОЗ как пандемия (Бакаев В. В. и соавт., 2024). Резко возросшее количество тяжёлых пациентов, нуждающихся в госпитализации, множественные летальные исходы, условия перегруженности лечебных учреждений потребовали быстрого реагирования и привлечения большого количества экономических, кадровых и материально-технических ресурсов. Во многом сложившаяся ситуация стала «вызовом» для системы здравоохранения (Аксенова Е. И. и соавт., 2021). Неизученный инфекционный агент, отсутствие специфической терапии поставили перед учёными мира тяжёлую задачу: в краткие сроки разработать эффективные и безопасные схемы терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией<sup>1</sup>.

На основе клинического опыта ведения пациентов с предыдущими вспышками атипичной пневмонии SARS-CoV и MERS, с целью этиотропной терапии SARS-CoV-2 «off-label» стали применять ранее существующие на фармацевтическом рынке препараты, безопасность которых не рассматривалась при лечении COVID-19, и новые препараты, безопасность которых не изучена<sup>2</sup>. Одной из наиболее распространенных нежелательных реакций (НР) противовирусной и противовоспалительной терапии являются лекарственные поражения печени (ЛПП), частота встречаемости которых у пациентов с COVID-19 в настоящее время не известна, что требует проведения дополнительных мероприятий по изучению данной проблемы и разработке мер профилактики и повышения безопасности фармакотерапии (Cichoż-Lach H. et al., 2021; Темирбулатов И.И. и соавт., 2024).

### Степень разработанности темы

Лекарственная гепатотоксичность является одной из ведущих причин отзыва лекарственных препаратов на пострегистрационном этапе. Информация о поражении печени, вызванном лекарственными средствами (ЛС), в большинстве случаев получена из отдельных сообщений, и количественная оценка риска отсутствует. Истинная распространённость ЛПП остаётся неизвестной и в клинической практике данный диагноз формулируется редко, что может быть связано с нежеланием врачей документировать ятрогенные заболевания, неверной трактовкой весьма разнообразной симптоматики и сложностями с выявлением причинно-следственной связи между применением конкретного препарата и поражением печени. Внимание к проблеме ЛПП за последние годы увеличилось, что подтверждается ростом публикаций по данной теме (Остроумова О. Д. и соавт., 2021; Волынец Г. В. и соавт., 2024; Лазебник Л. Б. и соавт., 2024; Fakhri Ravari A. et. al., 2024).

С начала пандемии SARS-COV-2 в процессе поиска эффективных способов лечения инфекции особое внимание уделяется вопросам безопасности новых противовирусных и генно-

---

<sup>1</sup>Клинические рекомендации «Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых» / Министерство Здравоохранения Российской Федерации. – 2022.

<sup>2</sup> Та же.

инженерных противовоспалительных биологических препаратов. Опубликованные исследования указывают, что поражения печени, в качестве причины которых, наряду с другими факторами риска, является применение ЛС, наблюдаются у 37,2% — 76,3% госпитализированных больных COVID-19 (Xie H. et al., 2020; Fan Z. et al., 2020; Yadav D.K. et al., 2021; Pazgan-Simon M. et al., 2022). Teschke R. и соавт. выявили 996 опубликованных в 2020–2021 гг. описаний случаев предполагаемого ЛПП у пациентов с COVID-19, наиболее часто вызванных противовирусными препаратами (Teschke R, et al., 2022). По данным когортных и рандомизированных клинических исследований ЛС для лечения COVID-19 частота встречаемости поражений печени на фоне применения ремдесивира составляет 2-14% случаев, тоцилизумаба — 3,7-10,5%, сарилумаба — 30-32%, анакинры — 10-35,8%, левилимаба — 2,9-14,6%, олокизумаба — 11,2-23,2% (Крюков А. В. и соавт., 2022; Touafchia A. et al., 2021; Lescure F. X. et al., 2021). Изучение роли лекарств в развитии нарушений функции печени у больных COVID-19 позволит разработать рекомендации для дифференцированного выбора препаратов с учётом меньшего риска гепатотоксичности.

### **Цель исследования**

Провести комплексную оценку безопасности и оптимизировать фармакотерапию у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 и ассоциированным лекарственным поражением печени.

### **Задачи исследования**

1. Проанализировать структуру потребления лекарственных препаратов с гепатотоксичным действием в условиях стационара у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.
2. Оценить влияние проводимой фармакотерапии на изменение результатов лабораторных показателей, отражающих состояние функции и/или поражение печени, и оценить связь возникших изменений с приёмом лекарственных препаратов с целью оптимизации терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19.
3. Изучить возможные случаи поражения печени, обусловленные приёмом лекарственных препаратов, у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.
4. Изучить проводимую терапию возможных случаев лекарственных поражений печени у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

### **Научная новизна**

В представленной работе впервые выделены препараты с высоким и возможным риском развития лекарственного поражения печени, которые могут вызывать повреждение печени у пациентов, госпитализированных с COVID-19. Впервые изучен объём потребления препаратов с высоким и возможным риском развития лекарственного поражения печени, применяющихся в составе комплексной терапии при COVID-19 в инфекционных отделениях Волгоградской области, и выявлены факторы риска полипрагмазии и развития ЛПП.

В исследовании «случай-контроль» впервые выявлено влияние приёма препаратов высокого и возможного риска ЛПП на активность печёночных ферментов у больных, госпитализированных с COVID-19 в инфекционные отделения Волгоградской области. Впервые изучена динамика печёночных ферментов у пациентов, госпитализированных с COVID-19 и возможными случаями лекарственного поражения печени, на фоне отмены

гепатотоксичного лекарственного средства и назначения гепатопротекторов, а также у пациентов, получающих новый противовирусный препарат ремдесивир.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные в работе данные расширяют представления о риске развития нежелательных реакций на фоне проводимой лекарственной терапии у госпитализированных больных COVID-19. Доказана роль полипрагмазии в повышении активности печёночных ферментов и развитии нарушений функции печени у госпитализированных больных COVID-19, что позволит внедрить мероприятия по профилактике развития лекарственных поражений печени. Результаты, полученные при выполнении данной работы, могут быть использованы организаторами здравоохранения, в практическом здравоохранении, клиническими фармакологами, в дальнейших клинических исследованиях по оптимизации лекарственной терапии COVID-19.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Полученные практические результаты согласуются с основными положениями и принципами доказательной медицины. При проведении работы соблюдались правила проведения научных исследований. Использованы современные методы проведения фармакоэпидемиологических исследований, соответствующие международным стандартам: фармакоэпидемиологический (АТС/DDD) анализ потребления препаратов, исследование «случай-контроль» с использованием метода подбора пар «matched case-control study», ретроспективное когортное исследование. Теоретической и методологической основой исследования послужили фармакоэпидемиологические исследования отечественных и зарубежных ученых по данной проблеме, публикации в периодических изданиях, клинические рекомендации Минздрава Российской Федерации по диагностике и лечению пациентов с новой коронавирусной инфекцией и клинические рекомендации «Лекарственные поражения печени у взрослых» (2022).

### **Положения, выносимые на защиту**

1. У больных, госпитализированных в инфекционные отделения Волгоградской области с COVID-19, выявлены наиболее часто применяемые лекарственные препараты высокого и возможного риска лекарственного поражения печени.

2. У больных, госпитализированных в инфекционные отделения Волгоградской области с COVID-19, выявлены высокий объём потребления и частота одновременного приёма нескольких лекарственных препаратов высокого и возможного риска лекарственного поражения печени (полипрагмазия), а так же случаи применения препаратов в дозах, превышающих определённые суточные дозы, указанные на сайте центра по методологии лекарственной статистики ВОЗ, что наиболее часто было отмечено для омепразола и левофлоксацина.

3. У больных, госпитализированных в инфекционные отделения Волгоградской области с COVID-19, выявлена достоверная положительная связь между одновременным приёмом нескольких препаратов ВР ЛПП и отдельных ЛС (ремдесивир, олокизумаб, левилимаб) и повышением активности аланиновой трансаминазы.

4. У больных, госпитализированных в инфекционные отделения Волгоградской области с COVID-19 и получающих ремдесивир, выявлены случаи повышения активности печёночных

ферментов без развития тяжёлой печёночной недостаточности и положительное влияние отмены гепатотоксичных ЛС и назначения гепатопротекторов на активность печёночных проб.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

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

Диссертационная работа полностью соответствует паспорту специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), а именно пунктам:

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

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

По тематике диссертационного исследования опубликовано 20 работ, из них 9 в изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией для опубликования основных материалов диссертационного исследования. Промежуточные результаты исследования представлены в виде докладов на 80-й, 81-й, 82-й Международных научно-практических конференциях молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (г. Волгоград, 2022-2024 гг.); научно-практической конференции с международным участием «Превентивная медицина как основа качественного и здорового долголетия» (г. Оренбург, 2023 г.); IV Межрегиональной научно-практической конференции «Июльские росы» (г. Волгоград, 2023 г.); на ежегодной IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «От клинических рекомендаций к клиническим алгоритмам» (г. Волгоград, 2024 г.).

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**В первой главе** представлен обзор литературы, отражающий современные представления о проблеме лекарственных поражений печени при COVID-19. Особое внимание уделено лекарственно-индуцированным поражениям печени у пациентов с COVID-19 на фоне применения препаратов этиотропной, патогенетической терапии и для лечения сопутствующих заболеваний.

**Вторая глава** содержит описание материалов и методов исследования. Проведение исследования одобрено на заседании Комиссии по экспертизе диссертационных исследований Регионального Независимого Этического Комитета (протокол №2021/085 от 24.12.2021 г.).

*На первом этапе* на основании отчётно-учётной документации по выдаче лекарственных препаратов в инфекционные отделения стационара Волгоградской области было выполнено одномоментное ретроспективное описательное фармакоэпидемиологическое исследование. Для оценки объёма и структуры потребления ЛС в инфекционных отделениях стационара Волгоградской области, был проведён АТС/DDD-анализ. Проводился расчёт показателей DDD/100 койко-дней, СД/100 пролеченных пациентов в 2020, 2021 и 2022 гг.

Для всех лекарственных препаратов, применяемых в стационаре, как для терапии COVID-19, так и для лечения осложнений и сопутствующих заболеваний, проводился поиск информации о гепатотоксичности в отечественных (Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения России<sup>3</sup>) и зарубежных (LiverTox<sup>4</sup>, VigiBase<sup>5</sup>) базах данных. Среди всех потенциально гепатотоксичных препаратов выделяли ЛС с высоким риском развития ЛПП (ЛС ВР ЛПП) и лекарственные средства возможного риска ЛПП.

Критериями включения лекарственного препарата в группу высокого риска лекарственных повреждений печени были: наличие информации о клинически выраженных поражениях печени, связанных с приёмом указанного препарата, по данным базы LiverTox и в Российских клинических рекомендациях по ЛПП; повышение активности печёночных ферментов у  $\geq 0,1\%$  пациентов по данным отчётов о безопасности лекарственных средств и инструкций по медицинскому применению ЛС.

Критериями включения лекарственного препарата в группу возможного риска ЛПП были: наличие информации о лёгких и умеренных поражениях печени, связанных с приёмом указанного препарата, по данным базы LiverTox и в Российских клинических рекомендациях по ЛПП; повышение активности печёночных ферментов у  $0,01-0,1\%$  пациентов по данным отчётов о безопасности лекарственных средств и инструкций по медицинскому применению ЛС.

*На втором этапе* с целью оценить вероятность взаимосвязи между применением потенциально гепатотоксичных ЛС и повышением активности печёночных трансаминаз у пациентов, находящихся на стационарном лечении с COVID-19, было проведено наблюдательное аналитическое ретроспективное исследование «случай-контроль» с использованием метода подбора пар. Для этого проводился отбор медицинских карт пациентов, находящихся на лечении в инфекционных отделениях Волгоградской области в сентябре 2020 г., марте, сентябре 2021 г., марте, сентябре и ноябре 2022 г., у которых имелись данные об активности АЛТ исходно и на 5-е или последующие сутки пребывания в стационаре.

Критерии включения: возраст старше 18 лет; информированное согласие на использование и публикацию персональной медицинской информации в научных целях, подписанное в день госпитализации; подтвержденный диагноз COVID-19; нахождение на стационарном лечении не менее 5 суток.

Критерии невключения: исходная активность АЛТ выше 2 ВГН; исходная активность АСТ выше 2 ВГН; общий билирубин при поступлении выше 1 ВГН; диагноз хронического заболевания печени (вирусный гепатит, цирроз, новообразование печени, синдром Жильбера) по данным медицинских карт.

Критерии исключения: отсутствие данных об активности АЛТ на 5-е и/или последующие сутки пребывания пациента в стационаре.

Среди пациентов с исходной активностью АЛТ  $< 1$  ВГН проводили поиск пациентов с повышением активности АЛТ  $\geq 2$  и  $3$  ВГН на 5-е или последующие сутки от начала фармакотерапии («случай») и пациентов, у которых активность АЛТ не превышала 2 ВГН на протяжении всей госпитализации («контроль»). Среди пациентов с исходной активностью АЛТ  $< 2$  ВГН проводили поиск пациентов с повышением активности АЛТ  $\geq 3$  и  $5$  ВГН на 5-е или

<sup>3</sup> Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения России URL:<https://grls.minzdrav.gov.ru/Default.aspx>

<sup>4</sup> LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>

<sup>5</sup> Глобальная база данных ВОЗ. VigiBase URL: <https://vigibase.org/>

последующие сутки от начала фармакотерапии («случай») и пациентов, у которых активность АЛТ не превышала 2 ВГН («контроль»).

Для каждого «случая» подбирали пару из группы «контроль», совпадающую со случаем по полу, возрасту ( $\pm 2$  года), степени тяжести COVID-19, которую определяли по степени поражения лёгких (нет/0-1/3-4 степени по данным компьютерной томографии (КТ) или рентгенографии (РГ) лёгких) и исходу (выздоровел/умер). При наличии нескольких «случаев» и «контролей», совпадающих по всем трём параметрам, пары отбирались случайным образом.

В качестве фактора риска рассматривалось одновременное назначение 3-х, 4-х и 5-ти лекарственных препаратов ВР ЛПП, комбинированное назначение ЛС ВР ЛПП и возможного ЛПП, и рассматривали приём отдельных препаратов в каждом конкретном случае. Во всех случаях пациенты получали 1–2 ЛС ВР ЛПП, поэтому оценка значимости связи проводилась для пациентов, получающих 3 и более ЛС ВР ЛПП и возможного ЛПП (рисунок 1). Для пациентов с повышением активности АЛТ  $\geq 5$  ВГН рассчитывали баллы по обновлённой шкале RUCAM.

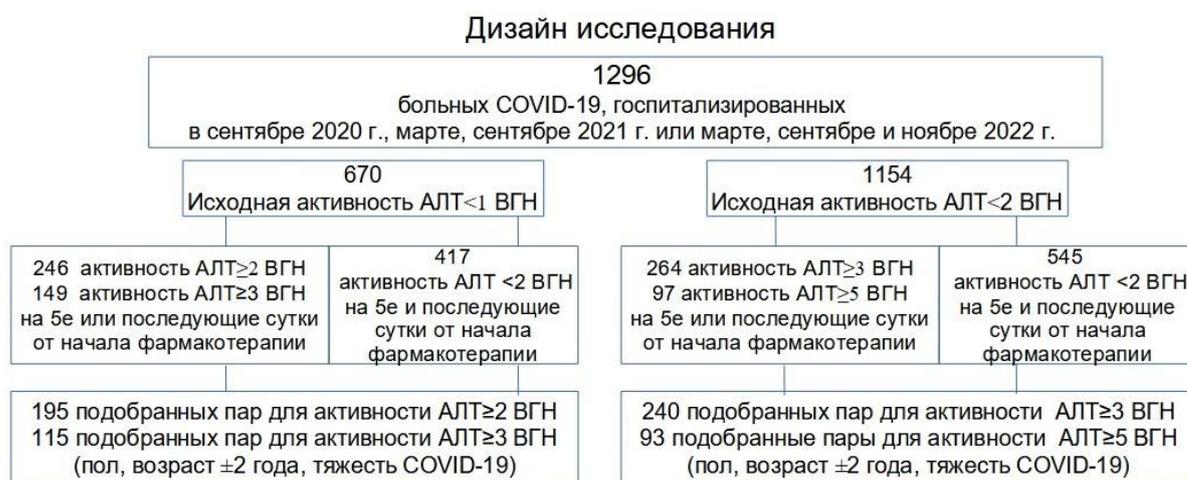


Рисунок 1 – Дизайн исследования «случай-контроль» с использованием метода подобранных пар.

На третьем этапе было проведено открытое нерандомизированное одномоментное исследование медицинских карт пациентов с диагнозом «U07.1 COVID-19, вирус идентифицирован», находившихся на лечении в инфекционном стационаре Волгоградской области в марте 2022 г.

Критерии включения: наличие подтвержденного диагноза заболевания со специфическими симптомами; наличие подписанного информированного согласия на обработку персональных данных в научных целях; назначение ремдесивира лечащим врачом при поступлении в стационар.

Критерии невключения: отсутствие отметки о введении ремдесивира в листе назначений.

Безопасность терапии ремдесивиром оценивали на основании жалоб и динамики лабораторных показателей как для всех пациентов, которым был назначен ремдесивир, так и для тех, кто получал курс терапии ремдесивиром в течение 5-10 суток.

Далее выполнено ретроспективное когортное исследование потребления гепатопротекторов у пациентов, находящихся на стационарном лечении с COVID-19, с возможным лекарственным поражением печени.

Критерии включения: диагноз «U07.1 COVID-19, вирус идентифицирован»; наличие подписанного информированного согласия на обработку персональных данных в научных целях; назначение одного или нескольких потенциально гепатотоксических ЛС при

поступлении в стационар; повышение активности АЛТ > 50 Ед/л; наличие в истории болезни как минимум двух повторных измерений АЛТ в динамике; назначение одного или нескольких препаратов из группы гепатопротекторов (урсодезоксихолевая кислота, адеметионин, эссенциальные фосфолипиды в монотерапии и комбинации) за время пребывания в стационаре.

Критерии невключения: диагноз хронического заболевания печени (вирусный гепатит, цирроз, новообразование печени, синдром Жильбера) по данным медицинских карт.

Критерии исключения: отсутствие данных об активности АЛТ на 5-е и/или последующие сутки пребывания пациента в стационаре.

*Статистическую обработку результатов* исследования проводили с помощью программ SPSS Statistic, Excel 2019 и Epi Info <sup>TM</sup>. Количественные признаки представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $\sigma$  – среднее квадратическое отклонение, оценка различий определялась с помощью  $t$ -критерия Стьюдента. Для сопоставления качественных характеристик, представленных абсолютным значением количества пациентов и долей от общего, использовался  $\chi^2$  критерий Пирсона. Причинно-следственную связь между повышением активности АЛТ и приёмом ЛС определяли на основании отношения шансов (ОШ), 95% доверительного интервала и  $p$ -критерия Мак-Немара. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**В третьей главе** представлены результаты фармакоэпидемиологического исследования потребления гепатотоксичных препаратов у больных COVID-19.

За период с 2020-2022 г. у пациентов, госпитализированных с COVID-19, применялось 154 ЛС согласно международным непатентованным наименованиям (МНН). Для 69/154 МНН ЛС (44,8%) была найдена информация о возможных нежелательных реакциях со стороны печени. К препаратам высокого и возможного риска ЛПП было отнесено 39 МНН ЛС, из них потребление 29 МНН ЛС превышало 1 DDD/100 койко-дней или 1 СД/100 пациентов хотя бы в одном из изучаемых периодов.

Среди ЛС ВР ЛПП особое место занимали препараты, на фоне приёма которых, частота развития нарушений функции печени по данным отчётов о безопасности составляет более 10%: два противовирусных ЛС, два противовоспалительных генно-инженерных биологических препарата (ГИБП), цефоперазон/сульбактам и флуконазол (рисунок 2А). В группу ЛС ВР ЛПП с частотой развития нарушений функции печени от 1 до 10% в 2020-2022 гг. вошли 2 противовирусных препарата, 4 иммуносупрессора, 3 антибиотика, 2 нестероидных противовоспалительных ЛС и 3 препарата для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (рисунок 2Б). Среди ЛС ВР ЛПП с частотой развития нарушений печени от 0,1 до 1% в 2020-2022 гг. назначались омепразол, 4 антибиотика, кетопрофен, аспирин и лизиноприл (рисунок 2 В).

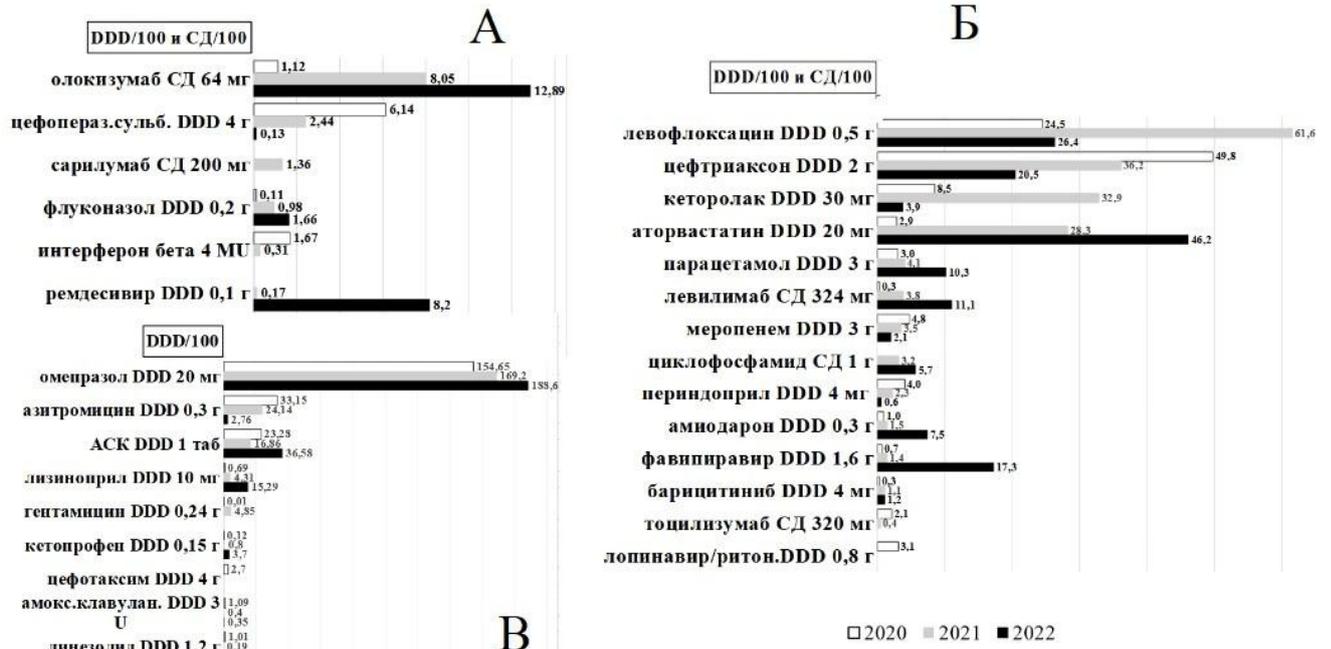


Рисунок 2. Объём потребления ЛС, вызывающих повышение активности АЛТ у более 10% пациентов (А), у 1 - 10% пациентов (Б) и у 0,1- 1% пациентов (В) по данным отчётов о безопасности ЛС.

Выборочный анализ 1250 медицинских карт и листов назначений пациентов с COVID-19 показал, что количество одновременно назначенных препаратов высокого и возможного риска ЛПП одному пациенту в среднем составило  $3,2 \pm 1,3$  (максимальное количество ЛС – 9), 19,8% пациентов (247/1250) получали одновременно 5 и более препаратов высокого и возможного риска ЛПП. Максимальные значения активности АЛТ в период госпитализации, как правило, были выше у пациентов, которые получали большее количество препаратов с высоким и возможным риском ЛПП (таблица 1).

Таблица 1. Взаимосвязь количества назначенных препаратов с высоким и возможным риском развития лекарственного поражения печени и результатов оценки активности аланиновой трансаминазы у пациентов с COVID-19

Кол-во назначенных препаратов ЛПП	Количество пациентов, чел. (%)	Максимальная активность АЛТ, Ед/л*	Количество пациентов с высокой активностью АЛТ, чел. (%) *		Максимальное значение АЛТ, Ед/л
			>2 ВГН	>5 ВГН	
0	13 (1,0)	45,0±10,6	3 (23,1)	0	115
1	115 (9,2)	59,6±6,6	30 (26,1)	11 (9,6)	439
2	318 (25,4)	77,8±5,7	107 (33,6)	36 (11,3)	1118
3	335 (26,8)	67,9±3,9	113 (33,7)	24 (7,2)	664
4	222 (17,8)	97,1±8,4	99 (44,6)	33 (14,9)	1178
5	141 (11,3)	85,4±10,5	56 (39,7)	13 (9,2)	1247
6	62 (5,0)	68,4±7,0	22 (35,5)	5 (8,1)	251
7	28 (2,2)	167,9±47,2	15 (53,6)	7 (25,0)	1076
8	10 (0,8)	87,1±13,9	8 (80,0)	0	144
9	6 (0,5)	80,2±21,9	3 (50,0)	0	150
Всего	1250 (100,0)	79,0±2,9	456 (36,5)	129 (10,3)	1247

ЛПП – высокого и возможного риска поражения печени; АЛТ – аланиновая трансаминаза, ВГН – верхняя граница нормы \* Данные представлены в формате среднее арифметическое ± ошибка среднего арифметического ( $M \pm m$ ).

В четвертой главе представлены результаты исследования «случай – контроль» с использованием метода подбора пар.

В зависимости от исходного уровня и динамики активности АЛТ, было сформировано от 93 до 240 пар пациентов, идентичных по полу, возрасту и степени тяжести COVID-19. В подобранных парах, повышение активности АЛТ  $\geq 2$  ВГН у пациентов с исходной активностью АЛТ  $< 1$  ВГН в 164/195 (84,1%) случаях сопровождалось повышением активности АСТ  $\geq 1$  ВГН и в 26/195 (13,3%) незначительным повышением общего билирубина. Соотношение АЛТ/АСТ варьировало от 0,4 до 5,4 и было ниже 1,0 у 13/195 (6,7%) пациентов.

Повышение активности АЛТ  $\geq 3$  ВГН у пациентов с исходной активностью АЛТ  $< 2$  ВГН в 225/240 (93,8%) случаях сопровождалось повышением активности АСТ  $\geq 1$  ВГН и в 25/240 (10,4%) незначительным повышением общего билирубина. Соотношение АЛТ/АСТ варьировало от 0,4 до 1,3 и было ниже 1,0 у 12/240 (5,0%) пациентов.

Определение активности щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы проводилось редко, повышение активности ЩФ  $> 1$  ВГН наблюдалось у 9/1296 пациентов (0,7%), из них у 2 пациентов  $> 2$  ВГН. В обоих случаях у пациентов имелся диагноз хронического заболевания печени, и они были исключены из анализа на 1 этапе. Повышение активности ГГТ  $> 1$  ВГН наблюдалось у 8/1296 (0,6%) в сочетании с исходным повышением активности АЛТ (таблица 2).

Таблица 2. Характеристика подобранных пар пациентов в исследовании «случай-контроль».

Параметр	Исходная активность АЛТ $< 1$ ВГН					
	«случай» АЛТ $\geq 2$ ВГН	«контроль» АЛТ $< 2$ ВГН	P	«случай» АЛТ $\geq 3$ ВГН	«контроль» АЛТ $< 2$ ВГН	P
	n=195			n=115		
Мужчины/Женщины, %	70/125 (35,9/64,1)			42/73 (34,5/63,5)		
Средний возраст, лет, $M \pm \sigma$	65,8 $\pm$ 9,9	65,8 $\pm$ 9,9	0,9907	64,7 $\pm$ 9,6	64,7 $\pm$ 9,6	1,000
Койко-день, $M \pm \sigma$	14,9 $\pm$ 5,2	13,2 $\pm$ 4,9	<b>0,0187</b>	14,8 $\pm$ 4,7	12,9 $\pm$ 4,2	<b>0,0125</b>
Процент поражения легких, $M \pm \sigma$	37,6 $\pm$ 18,5	38,3 $\pm$ 16,9	0,7491	37,1 $\pm$ 18,3	37,8 $\pm$ 17,3	0,8257
Поражение лёгких нет/КТ(РГ)1-2/КТ(РГ)3-4, %	20/115/60 (10,3/59,0/30,8)			12/69/34 (10,4/60/29,6)		
Выздоровел/умер, %	164/31 (84,1/15,9)			98/17 (85,2/14,8)		
Активность АЛТ при поступлении, Ед/л, $M \pm \sigma$	21,4 $\pm$ 6,7	17,9 $\pm$ 6,4	<b>&lt;0,0001</b>	21,9 $\pm$ 7,2	18,5 $\pm$ 6,6	<b>0,0024</b>
Максимальная активность АЛТ на 5- е и последующие сутки, Ед/л, $M \pm \sigma$	149,3 $\pm$ 74,8	34,6 $\pm$ 12,5	<b>&lt;0,0001</b>	195,9 $\pm$ 88,9	36,2 $\pm$ 13,5	<b>&lt;0,0001</b>
АСТ*, Ед/л, $M \pm \sigma$	82,8 $\pm$ 45,8	32,0 $\pm$ 11,9	<b>&lt;0,0001</b>	102,8 $\pm$ 53,5	31,6 $\pm$ 12,0	<b>&lt;0,0001</b>
Общий билирубин*, мкмоль/л, $M \pm \sigma$	10,4 $\pm$ 7,2	7,6 $\pm$ 5,1	<b>0,0013</b>	10,4 $\pm$ 7,5	7,5 $\pm$ 4,9	<b>0,0153</b>
Креатинин*, мкмоль/л, $M \pm \sigma$	118,4 $\pm$ 44,7	108,6 $\pm$ 38,5	0,2449	125,2 $\pm$ 54,6	107,1 $\pm$ 36,5	0,1464
АЧТВ*, с, $M \pm \sigma$	45,4 $\pm$ 19,9	40,7 $\pm$ 14,5	0,0594	45,9 $\pm$ 20,3	39,1 $\pm$ 12,7	0,0354
МНО*, $M \pm \sigma$	1,3 $\pm$ 0,3	1,2 $\pm$ 0,3	0,4625	1,2 $\pm$ 0,3	1,2 $\pm$ 0,3	0,8784
Д-димер*, нг/мл, $M \pm \sigma$	1157,6 $\pm$ 1057,2	1271,5 $\pm$ 968,5	0,6442	1247,6 $\pm$ 1231,5	1179,2 $\pm$ 858,1	0,8328
СРБ*, мг/мл, $M \pm \sigma$	120,2 $\pm$ 119,9	101,1 $\pm$ 102,6	0,3838	124,5 $\pm$ 130,5	98,4 $\pm$ 101,6	0,3972
Лейкоциты*, $10^9$ /л, $M \pm \sigma$	13,3 $\pm$ 4,7	13,1 $\pm$ 4,5	0,6650	13,7 $\pm$ 4,8	13,1 $\pm$ 4,4	0,5650
Среднее количество ЛС ВР ЛПП, $M \pm \sigma$	3,1 $\pm$ 0,9	2,7 $\pm$ 0,8	<b>0,0002</b>	3,2 $\pm$ 0,9	2,7 $\pm$ 0,9	<b>0,0004</b>
Среднее количество ЛС ЛПП, $M \pm \sigma$	3,8 $\pm$ 1,2	3,3 $\pm$ 1,1	<b>0,0025</b>	3,9 $\pm$ 1,2	3,3 $\pm$ 1,1	<b>0,0028</b>

Продолжение таблицы 2.

Параметр	Исходная активность АЛТ <2 ВГН					
	«случай» АЛТ ≥3 ВГН	«контроль» АЛТ <2 ВГН	p	«случай» АЛТ ≥5 ВГН	«контроль» АЛТ <2 ВГН	p
	n=240			n=93		
Мужчины/Женщины, %	88/152 (36,7/63,3)			30/63 (32,3/67,7)		
Средний возраст, лет, M±σ	64,0±10,1	64,2±10,0	0,8396	63,8±9,3	64,0±9,4	0,9338
Койко-день, M±σ	14,8±4,8	13,8±5,0	0,0778	14,2±4,1	14,6±5,0	0,5918
Процент поражения легких, M±σ	38,1±18,8	40,2±16,9	0,3294	39,8±19,1	42,4±18,1	0,4434
Поражение лёгких нет/КТ(РГ)1-2/КТ(РГ)3-4, %	26/132/82 (10,8/55/34,2)			8/48/37 (8,6/51,6/39,8)		
Выздоровел/умер, %	206/34 (85,8/14,2)			80/13 (86,0/14,0)		
Активность АЛТ при поступлении, Ед/л, M±σ	32,8±13,4	26,3±12,7	<b>&lt;0,0001</b>	32,2±12,8	25,7±12,6	<b>0,0084</b>
Максимальная активность АЛТ на 5- е и последующие сутки, Ед/л, M±σ	<b>189,0±79,1</b>	<b>40,7±13,3</b>	<b>&lt;0,0001</b>	284,2±105,4	40,8±12,9	<b>&lt;0,0001</b>
АСТ*, Ед/л, M±σ	98,2±52,6	37,3±16,1	<b>&lt;0,0001</b>	143,3±78,2	36,9±16,0	<b>&lt;0,0001</b>
Общий билирубин*, мкмоль/л, M±σ	10,0±6,7	8,2±5,9	<b>0,0282</b>	9,9±6,3	8,3±6,2	0,1991
Креатинин*, мкмоль/л, M±σ	118,7±44,5	106,9±35,9	0,1326	114,4±39,8	102,5±29,9	0,2035
АЧТВ*, с, M±σ	41,7±16,2	39,9±13,4	0,3766	42,8±17,3	40,6±14,1	0,5472
МНО*, M±σ	1,2±0,2	1,3±0,4	0,3924	1,2±0,2	1,3±0,3	0,6635
Д-димер*, нг/мл, M±σ	1342,5±1257,6	1351,4±1128,0	0,9730	1497,8±1478,1	1599,5±1409,1	0,8250
СРБ*, мг/мл, M±σ	122,7±119,6	99,7±105,1	0,1700	128,8±124,6	82,2±81,9	0,0632
Лейкоциты*, 10 <sup>9</sup> /л, M±σ	14,2±5,2	14,0±5,2	0,7821	13,8±4,4	14,1±5,0	0,7469
Среднее количество ЛС ВР ЛПП, M±σ	3,2±0,9	2,8±0,8	<b>0,0002</b>	3,1±1,1	2,8±0,8	<b>0,0467</b>
Среднее количество ЛС ЛПП, M±σ	3,8±1,3	3,4±1,1	<b>&lt;0,0001</b>	3,7±1,4	3,4±1,1	0,1044

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

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 возможных ЛПП (ЛС ЛПП). Была выявлена достоверная связь между повышением активности АЛТ и шансом одновременного приёма нескольких ЛС ВР ЛПП и ЛП ЛПП.

У пациентов с исходной активностью АЛТ < 1ВГН повышение активности АЛТ было ассоциировано с приемом 3 и более ЛС ВР ЛПП (ОШ = 2,379, 95%ДИ 1,542-3,671, p < 0,001 для АЛТ ≥ 2 ВГН (рисунок 3) и ОШ=2,589, 95% ДИ 1,479-4,530, p < 0,001 для АЛТ ≥ 3 ВГН (рисунок 4)).

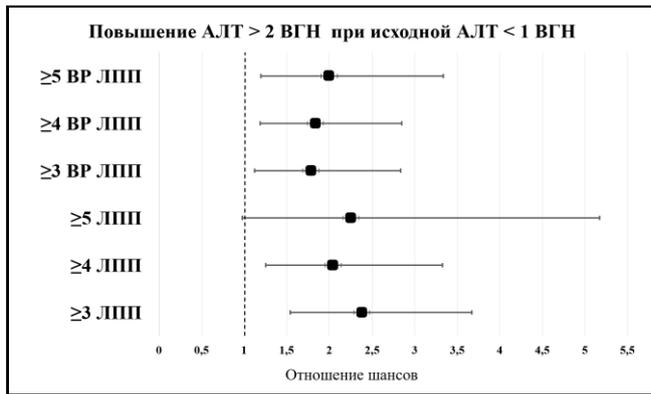


Рисунок 3. Шанс повышения активности АЛТ  $\geq 2$  ВГН при исходной  $< 1$  ВГН в зависимости от приёма комбинаций потенциально гепатотоксичных препаратов у госпитализированных больных COVID-19.

\* АЛТ — аланиновая трансаминаза, ВГН — верхняя граница нормы, ВР ЛПП — лекарственные средства высокого риска лекарственного поражения печени, ЛПП — лекарственные средства высокого и возможного риска лекарственного поражения печени.

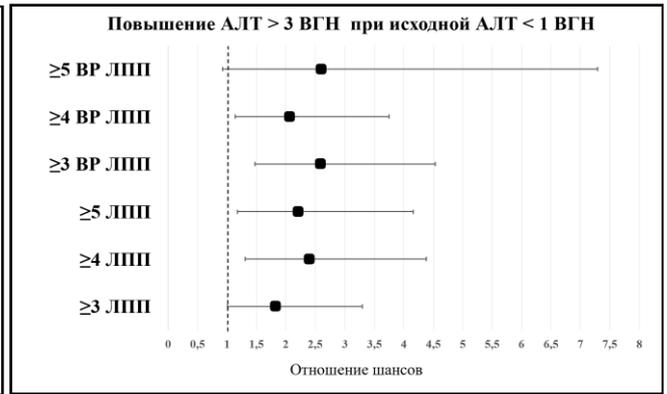


Рисунок 4. Шанс повышения активности АЛТ  $\geq 3$  ВГН при исходной  $< 1$  ВГН в зависимости от приёма комбинаций потенциально гепатотоксичных препаратов у госпитализированных больных COVID-19.

\* АЛТ — аланиновая трансаминаза, ВГН — верхняя граница нормы, ВР ЛПП — лекарственные средства высокого риска лекарственного поражения печени, ЛПП — лекарственные средства высокого и возможного риска лекарственного поражения печени.

Приём нового противовирусного препарата ремдесивира и двух отечественных ГИБП олокизумаба и левелимаба наиболее часто встречался у пациентов с повышением активности АЛТ  $> 2$  ВГН при исходной активности АЛТ  $< 1$  ВГН (ремдесивир ОШ 4,38, 95%ДИ 2,98-6,42,  $p < 0,001$ , олокизумаб ОШ 7,83, 95%ДИ 3,35-18,32,  $p < 0,001$ , и левелимаб ОШ 3,0, 95%ДИ 1,19-7,56,  $p = 0,014$  (рисунок 5)) и у пациентов с повышением активности АЛТ  $> 3$  ВГН при исходной  $< 1$  ВГН (ремдесивир ОШ 1,33, 95% ДИ 0,631-2,818,  $p = 0,450$ , олокизумаб ОШ 7, 95% ДИ 2,742-17,867,  $p < 0,001$  (рисунок 6)).

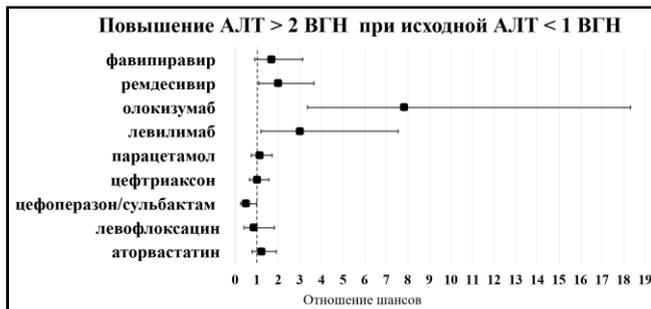


Рисунок 5. Шанс повышения активности АЛТ  $\geq 2$  ВГН при исходной  $< 1$  ВГН в зависимости от приёма потенциально гепатотоксичных препаратов у госпитализированных больных COVID-19.

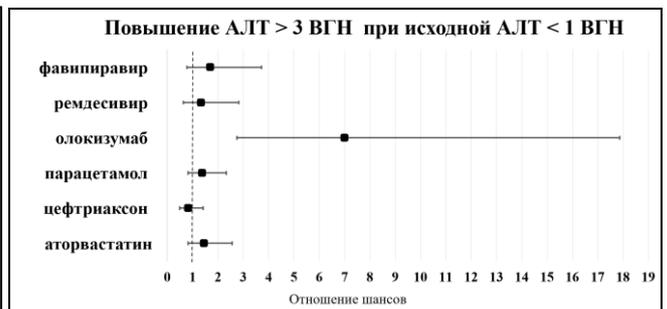


Рисунок 6. Шанс повышения активности АЛТ  $\geq 3$  ВГН при исходной  $< 1$  ВГН в зависимости от приёма потенциально гепатотоксичных препаратов у госпитализированных больных COVID-19.

У пациентов с исходной активностью АЛТ  $< 2$  ВГН повышение активности АЛТ было ассоциировано с приемом 4 и более ЛС ВР ЛПП (ОШ=1,833, 95%ДИ 1,221-2,752,  $p = 0,003$  для АЛТ  $\geq 3$  ВГН (рисунок 7) и ОШ=2,7, 95%ДИ 1,307-5,578,  $p = 0,005$  для АЛТ  $\geq 5$  ВГН (рисунок 8)).

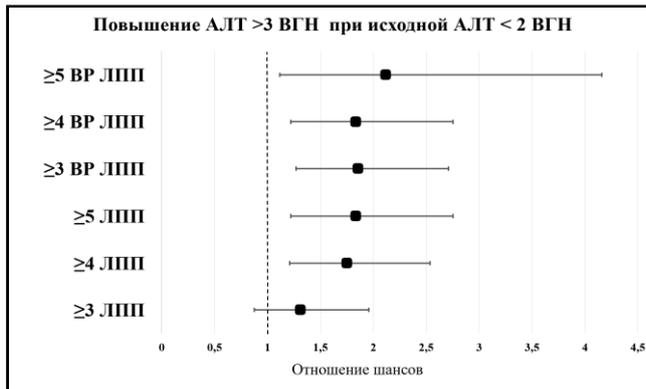


Рисунок 7. Шанс повышения активности АЛТ  $\geq 3$  ВГН при исходной  $< 2$  ВГН в зависимости от приёма комбинаций потенциально гепатотоксичных препаратов у госпитализированных больных COVID-19.

\* АЛТ — аланиновая трансаминаза, ВГН — верхняя граница нормы, VR ЛПП — лекарственные средства высокого риска лекарственного поражения печени, ЛПП — лекарственные средства высокого и возможного риска лекарственного поражения печени

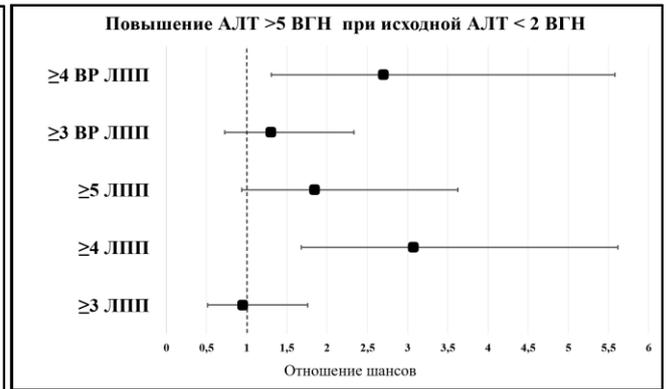


Рисунок 8. Шанс повышения активности АЛТ  $\geq 5$  ВГН при исходной  $< 2$  ВГН в зависимости от приёма комбинаций потенциально гепатотоксичных препаратов у госпитализированных больных COVID-19.

\* АЛТ — аланиновая трансаминаза, ВГН — верхняя граница нормы, VR ЛПП — лекарственные средства высокого риска лекарственного поражения печени, ЛПП — лекарственные средства высокого и возможного риска лекарственного поражения печени

Приём нового противовирусного препарата ремдесивира и двух отечественных ГИБП олокизумаба и левелимаба также наиболее часто встречался и у пациентов с повышением активности АЛТ  $> 3$  ВГН при исходной активности АЛТ  $< 2$  ВГН (ремдесивир ОШ 2,00, 95%ДИ 1,212-3,300,  $p=0,006$ , олокизумаб ОШ 3,944, 95%ДИ 2,352-6,616,  $p<0,001$ , и левелимаб ОШ 2,667, 95%ДИ 1,240-5,737,  $p=0,009$  (рисунок 9)) и у пациентов с повышением активности АЛТ  $> 3$  ВГН при исходной  $< 1$  ВГН (ремдесивир ОШ 5,500, 95% ДИ 1,895-15,950,  $p<0,001$ , олокизумаб ОШ 5,800, 95% ДИ 2,245-14,984,  $p<0,001$  (рисунок 10)).

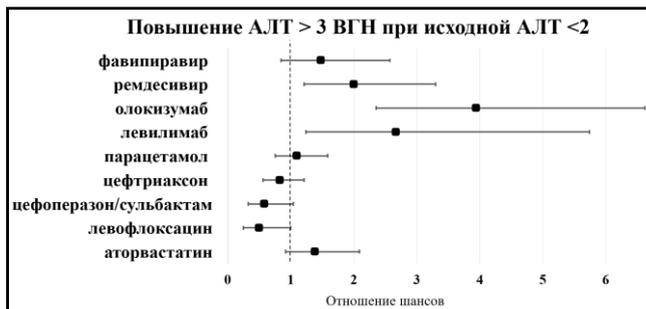


Рисунок 9. Шанс повышения активности АЛТ  $\geq 3$  ВГН при исходной  $< 2$  ВГН в зависимости от приёма потенциально гепатотоксичных препаратов у госпитализированных больных COVID-19.

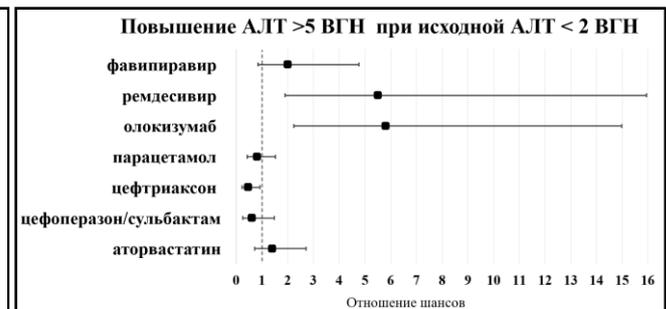


Рисунок 10. Шанс повышения активности АЛТ  $\geq 5$  ВГН при исходной  $< 2$  ВГН в зависимости от приёма потенциально гепатотоксичных препаратов у госпитализированных больных COVID-19.

В результате проведённого исследования «случай-контроль» выявлена статистически значимая связь между повышением активности АЛТ, одновременным применением 3 или более гепатотоксичных ЛС и отдельных ЛС (ремдесивир, олокизумаб и левелимаб) у госпитализированных пациентов с COVID-19. Сложность проведения данного исследования заключалась в ограничениях, связанных с ретроспективным характером наблюдения, с вариабельной частотой проведения лабораторных тестов и длительностью наблюдения за пациентами, ограниченную сроком пребывания в стационаре. Не у всех пациентов было возможно оценить динамику АЛТ после отмены гепатотоксичного ЛС. Низкая частота

применения некоторых гепатотоксичных ЛС, например гидроксихлорохина или тоцилизумаба, так же, как и очень высокая, например омепразола, требует большего размера выборки для получения достоверных результатов для этих ЛС.

Максимальная активность АЛТ наблюдалась у пациента 45 лет, набравшего 1 балл по шкале RUCAM для парацетамола. В связи с одновременным приёмом нескольких гепатотоксичных ЛС, высокой вероятности альтернативной причины повреждения печени (COVID-19) и отсутствия повторного применения ЛС и, в связи с этим, отсутствием баллов по шкале RUCAM в зависимости от динамики активности АЛТ после повторного применения, максимальное возможное количество баллов по шкале RUCAM составило 3 балла и было выявлено в 11 случаях применения некоторых потенциально гепатотоксичных ЛС: два пациента получали фавипиравир, 3 пациента — ремдесивир, 4 пациента — парацетамол, 2 — тоцилизумаб, 3 — олокизумаб, 2 — левилимаб, 3 — цефтриаксон, 1 — интраконазол 1 — левофлоксацин. Снижение активности АЛТ наблюдалось после отмены противовирусных препаратов, парацетамола и ГИБП.

**В пятой главе** описаны результаты когортного исследования безопасности нового противовирусного препарата ремдесивир у больных с COVID-19.

В марте 2022 г. в инфекционном стационаре Волгоградской области находилось на лечении 279 пациентов с COVID-19, ремдесивир в дозе 200 мг в 1-й день, в последующем 100 мг в сутки, был назначен 234 (83,9%) пациентам с подтвержденной инфекцией COVID-19. В течение 10-ти дней ремдесивир получали 34 пациента из 234 (14,5%), также 32 пациента (13,7%) получали ремдесивир в течение 5-ти дней, 30 (12,8%) — в течение 6-ти дней, 103 (44,0%) — в течение 7-ми дней, 11 (4,7%) — в течение 8-ми дней, 7 (3,0%) — в течение 9-ти дней. Таким образом, 217 пациентов получали ремдесивир в течение 5–10 суток, из них умерло в стационаре 9 и еще 2 пациента после перевода в другие учреждения (таблица 3).

Таблица 3. Характеристика пациентов, получающих ремдесивир в марте 2022 г.

	Все пациенты, которым был назначен ремдесивир	Выздоровевшие пациенты, получавшие ремдесивиром в течение 5–10 дней	Умершие пациенты, получавшие ремдесивир в течение 5–10 дней
Количество	234	206	11
Мужчин/женщин	80/154	71/135	3/8
Средний возраст	69,8±10,4 (18–93)	69,5±10,1 (18–92)	76,1±11,4 (58–93)
Средний койко-день	11,9±4,1 (2–30)	12,0±3,9 (5–30)	13,1±6,3 (5–28)
Время от появления симптомов до госпитализации	7,9±3,9 (1–25)	8,0±1,5 (1–25)	6,9±3,0 (2–13)
Лёгкое течение/среднетяжёлое течение/тяжёлое течение	47/144/43	43/134/29	1/3/7
Пациенты, находящиеся на лечении в ПИТ	28 (12,0%)	10 (4,9%)	8 (72,7%)
Длительность приёма ремдесивира	6,8±1,3 (1–10)	7,2±1,1 (5–10)	6,6±0,6 (5–8)

Продолжение таблицы 3.

	Все пациенты, которым был назначен ремдесивир	Выздоровевшие пациенты, получавшие ремдесивиром в течение 5–10 дней	Умершие пациенты, получавшие ремдесивир в течение 5–10 дней
Сопутствующая патология			
Гипертоническая болезнь	177 (75,6%)	153 (74,3%)	10 (90,9%)
ИБС. Стенокардия напряжения	37 (15,8%)	27 (13,1%)	3 (27,3%)
Фибрилляция предсердий	33 (14,1%)	25 (12,1%)	3 (27,3%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	14 (6,0%)	10 (4,9%)	2 (18,2%)
Инсульт в анамнезе	14 (6,0%)	10 (4,9%)	2 (18,2%)
Сахарный диабет	53 (22,7%)	50 (24,3%)	2 (18,2%)
Онкология	12 (5,1%)	12 (5,8%)	0
Патогенетическая терапия			
Глюкокортикостероиды (ГКС)	203 (86,8%)	184 (89,3%)	11 (100%)
Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)	64 (27,4%)	51 (24,7%)	6 (54,6%)
Повторное введение ГИБП	5 (2,1%)	4 (1,9%)	1 (9,1%)
Пульс-терапия циклофосфамидом	2 (0,9%)	0	2 (18,2%)
Антикоагулянты	233	206	11

\* Диагноз: Острый инфаркт миокарда с подъемом ST. ОСН. Кардиогенный шок. Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован. Острый бронхит.

Повышение активности АЛТ выше верхней границы нормы (ВГН) при поступлении было выявлено у 20,9% пациентов (49/234). Среди мужчин у 20,0% (16/80) исходно активность АЛТ была выше 1 ВГН (42 Ед/л), из них выше 2 ВГН — у 2,5% (2/80). Среди женщин исходно превышение АЛТ выше 1 ВГН (30 Ед/л) наблюдалось у 21,4% (33/154), из них выше 2 ВГН — у 7,8% (12/154) и 3 ВГН — 3,2% (5/154). Два пациента с исходно повышенной активностью АЛТ досрочно прекратили приём препарата. Среди пациентов с исходно повышенной активностью АЛТ выше 2 ВГН, продолжающих принимать ремдесивир в течение как минимум 5 дней, дальнейшее повышение активности АЛТ наблюдалось у 8/14 (57%) пациентов, из них у одного — выше 10 ВГН (718 Ед/л на 8 сутки), в связи с чем ремдесивир был отменен и назначены гепатопротекторы (рисунок 11). У 13/14 пациентов этой группы повышение активности АЛТ сопровождалось повышением активности АСТ, из них выше 2 ВГН — у 9/14 пациентов и у одного пациента отмечалось незначительное повышение общего билирубина. Среди пациентов с исходно повышенной активностью АЛТ, не превышающей 2 ВГН, досрочно прекратил приём препарата 1 пациент, у 58,8% (20/34) на фоне дальнейшего приёма препарата в течение 5-10 дней наблюдалось повышение активности АЛТ выше исходного (рисунок 12), повышение активности АСТ — у 71 % (24/34), из них выше 2 ВГН — у 26% (9/34) и общего билирубина — у 2,9 % (1/34).

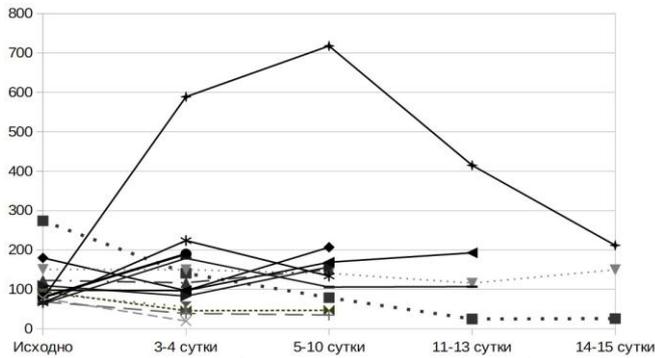


Рисунок 11 – Динамика активности АЛТ на фоне терапии ремдесивиром в течение 5–10 дней у 14 пациентов с исходной активностью АЛТ выше 2 ВГН.

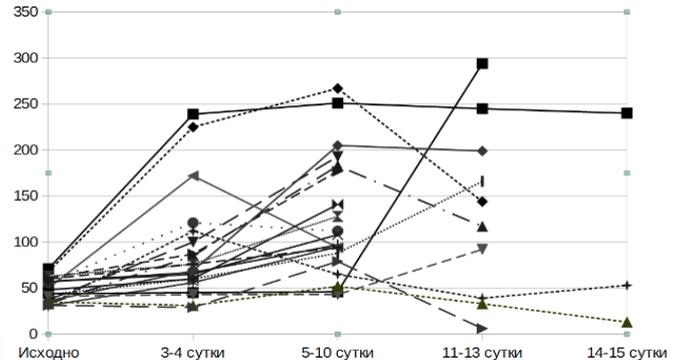


Рисунок 12 – Динамика активности АЛТ на фоне терапии ремдесивиром в течение 5–10 дней у 20 пациентов с исходной активностью АЛТ от 1 до 2 ВГН, у которых наблюдалось дальнейшее нарастание активности АЛТ.

Среди пациентов с исходно нормальной активностью АЛТ досрочно прекратили приём ремдесивира 14 пациентов, в том числе из-за повышения активности АЛТ на 3-4 сутки (2 случая), и у 11,3% (19/168) на фоне приёма препарата в течение 5-10 дней наблюдалось повышение активности АЛТ, при этом у одного пациента выше 10 ВГН (рисунок 13). Повышение активности АЛТ сопровождалось повышением активности АСТ — у 74 % пациентов (14/19), из них выше 2 ВГН — у 16% (3/19), общий билирубин был в норме.

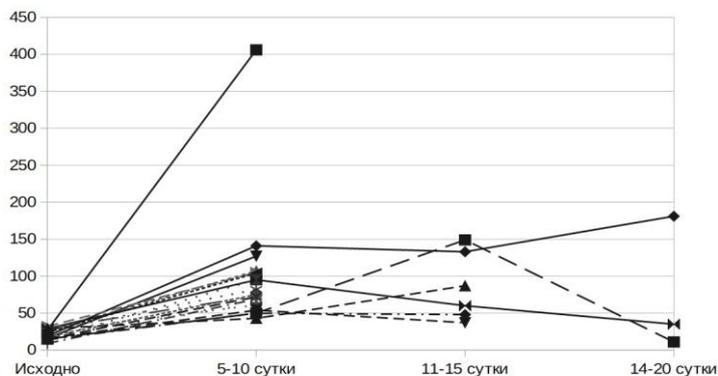


Рисунок 13 – Динамика активности АЛТ на фоне терапии ремдесивиром в течение 5–10 дней у 19 пациентов с исходной нормальной активностью АЛТ, у которых наблюдалось дальнейшее нарастание активности АЛТ.

Независимо от активности АЛТ при поступлении, повышение активности по сравнению с исходным на фоне терапии ремдесивиром в течение как минимум 5 суток наблюдалось у 21,7% пациентов (47/217), при этом максимальные значения АЛТ превышали изначальные в среднем в  $3,9 \pm 1,9$  раз. У 1 пациента повышение АЛТ превышало исходные значения более чем в 10 раз, у 9 — в 5–9 раз, у 16 — в 3–4 раза. Максимальные значения АЛТ у этих пациентов превышали 3 ВГН в 13,4% (29/217), что соответствует критериям лекарственно-индуцированного поражения печени при отсутствии других причин для повышения АЛТ согласно рекомендациям Минздрава РФ.

Среди пациентов с лёгким течением COVID-19, у которых можно было отследить динамику активности АЛТ на фоне терапии ремдесивиром, активность АЛТ увеличилась с  $34,4 \pm 18,5$  Ед/л исходно до  $65,1 \pm 49,2$  Ед/л максимально ( $p=0,043$ ), в 2 раза выше от исходного и

выше 2 ВГН у 5/14 пациентов (35,7%). Среди пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19, у которых можно было отследить динамику активности АЛТ на фоне терапии ремдесивиром, активность АЛТ увеличилась с  $43,7 \pm 20,9$  Ед/л исходно до  $111,0 \pm 39,4$  Ед/л максимально ( $p < 0,01$ ), в 2 раза выше от исходного и выше 2 ВГН у 27/77 пациентов (35%). Среди пациентов с тяжёлым течением COVID-19, у которых можно было отследить динамику активности АЛТ на фоне терапии ремдесивиром, активность АЛТ увеличилась с  $78,1 \pm 95,8$  исходно до  $134,4 \pm 154,6$  Ед/л максимально ( $p = 0,228$ ), в 2 раза выше от исходного и выше 3 ВГН у 8/16 пациентов (50%) (рисунок 14).

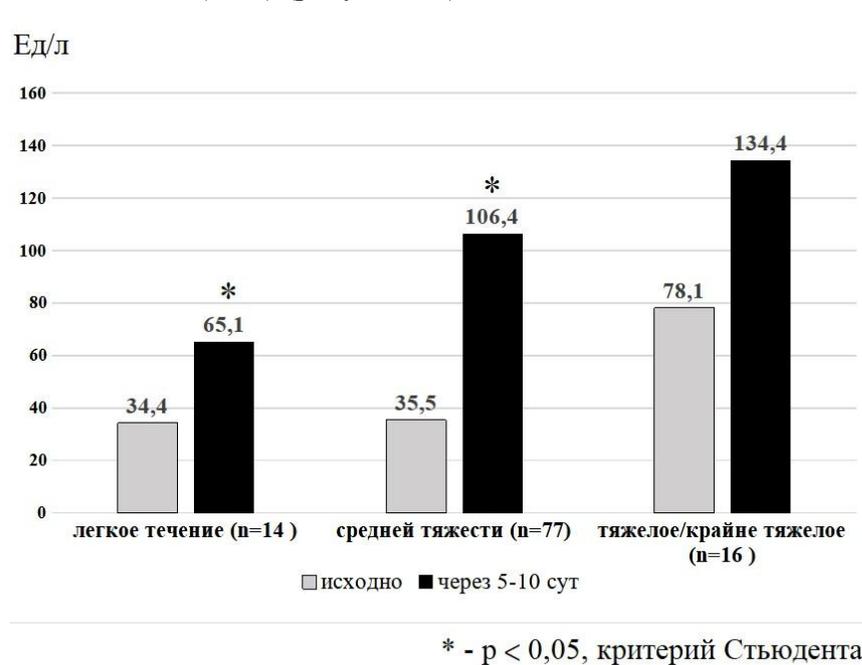


Рисунок 14 – Динамика активности АЛТ на фоне терапии ремдесивиром в зависимости от степени тяжести COVID-19.

В проведенном исследовании основным клиническим проявлением нарушения функции печени при применении ремдесивира было повышение активности печёночных трансаминаз. Несмотря на то, что частота встречаемости этих изменений в исследуемых группах была не велика, в двух случаях наблюдалось повышение АЛТ более 10 ВГН. Ремдесивир является одним из перспективных противовирусных препаратов, рекомендованных для лечения COVID-19, однако необходимы дальнейшие исследования его эффективности и безопасности, в том числе сравнительные.

**В седьмой главе** описаны результаты когортного исследования применения гепатопротекторов у пациентов с возможным лекарственно-индуцированным поражением печени.

Было проанализировано 514 медицинских карт пациентов с диагнозом «U07.1 COVID-19, вирус идентифицирован» (169 мужчин/ 345 женщин, средний возраст  $67,1 \pm 13,4$  лет, умерших 7,8% (40/514)), находившихся на лечении в инфекционном стационаре Волгоградской области в сентябре 2020 года, марте и сентябре 2021 года на соответствие критериями включения и не включения в исследование. Оценивалась проводимая терапия, клиническая картина и данные лабораторных методов исследования. У всех пациентов при поступлении в стационар и в динамике определялась активность трансаминаз и уровень билирубина.

Повышение активности АЛТ выше верхней границы нормы (ВГН) (42 Ед/л для мужчин, 30 Ед/л для женщин) наблюдалось у 46,9% пациентов (241/514) с COVID-19. Повышение активности АЛТ выше 50 Ед/л наблюдалось у 36,9% пациентов (190/514). Среднее значение максимальной активности АЛТ у этих 190 пациентов составило —141,2±78,1 Ед/л. Повышение активности АЛТ выше 3 ВГН (126 Ед/л для мужчин и 90 Ед/л для женщин) наблюдалось у 20,6% пациентов (106/514) (в среднем 204,8±87,7 Ед/л). Максимальное значение активности АЛТ составило 1178 Ед/л у 1 пациента, всего у 4 пациентов активность АЛТ превышала 500 Ед/л, у 6,0% пациентов (31/514) – 200-500 Ед/л, у 12,5% (64/514) – 100-200 Ед/л. Повышение активности АСТ наблюдалось у 27,6% пациентов (142/514), максимально до 308 Ед/л, при этом у всех пациентов с повышением активности АСТ регистрировались высокие показатели активности АЛТ. Повышение общего билирубина преимущественно за счёт прямого наблюдалось у 5,1% пациентов (26/514), максимально до 86,2 мкмоль/л, что сопровождалось также высокими показателями активности АЛТ. Препараты, в Российской Федерации классифицируемые как гепатопротекторы, были назначены в 8,2% историях болезни (42/514) и в 7,0% рекомендаций при выписке пациентов (33/474) (рисунок 15).

Общее количество пациентов 514		АЛТ>50 ЕД/л 190/514 (36,9%)		АЛТ>3 ВГН 106/514 (20,6%)	
<b>Гепатопротекторы в стационаре - 42/514</b>					
<b>Урсосан</b> (Урсодезоксихолевая кислота) 20/42 (47,6%)		<b>Фосфоглив</b> (Эссенциальные фосфолипиды) 17/42 (40,5%)		<b>Гептрал</b> (Адеметионин) 14/42 (33,3%)	
Монотерапия — 15/42 (35,7%) + Фосфоглив - 3/42 + Гептрал - 1/42 + Фосфоглив, Гептрал - 1/42		Монотерапия — 10/42 (23,8%) + Урсосан - 3/42 + Гептрал - 3/42 + Урсосан, Гептрал - 1/42		Монотерапия — 9/42 (21,4%) + Урсосан - 1/42 + Фосфоглив - 3/42 + Фосфоглив, Гептрал - 1/42	
<b>Гепатопротекторы при выписке - 33/150 (22%)</b>					
<b>Урсосан</b> 26/33 (78,8%)		<b>Фосфоглив</b> 11/33 (33,3%)		<b>Гептрал</b> 2/33 (6,1%)	
Монотерапия — 21/33 (63,6%) + Фосфоглив - 5/33		Монотерапия — 4/33 (35,7%) + Урсосан - 5/33 + Гептрал - 2/33		Монотерапия — 0 + Фосфоглив - 2/33	

Рисунок 15 – Структура назначений гепатопротекторов у больных COVID-19.

Урсодезоксихолевая кислота (Урсосан) наиболее часто назначалась как в стационаре, так и при выписке пациентов, в виде монотерапии и в комбинации с другими гепатопротекторами.

В нашем исследовании мы сравнивали максимальные показатели активности АЛТ и в динамике у пациентов, получающих Урсосан как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими гепатопротекторами. Среди 20 пациентов, получающих урсосан, в 6 случаях невозможно было оценить динамику АЛТ из-за кратковременности наблюдения. Максимальное значение активности АЛТ составило 237,1±144,5 Ед/л (n=14). Активность АЛТ в динамике через в среднем 4,4±1,5 суток на фоне применения Урсосана в виде монотерапии (10 пациентов) или в комбинации с Гептралом (1 пациент) и Фосфогливом (3 пациента) в течение в среднем 4,9±1,9 суток составила 128,9±82,9 Ед/л (рисунок 16).

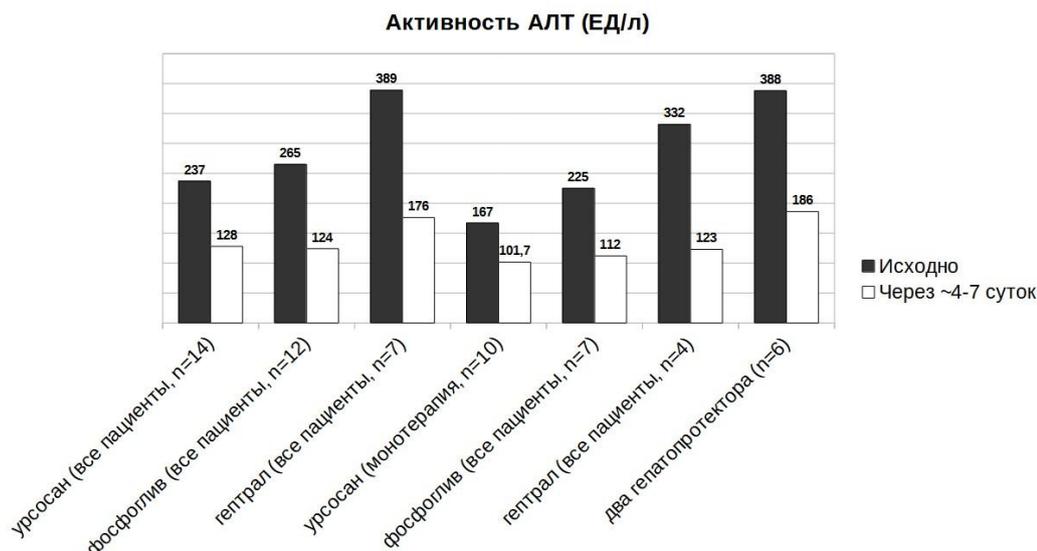


Рисунок 16 – Динамика активности АЛТ на фоне назначения гепатопротекторов у пациентов с COVID-19.

Эссенциальные фосфолипиды (в изучаемых отделениях — Фосфоглив) получали в стационаре 8,9% пациентов (17/190) с повышением активности АЛТ > 50 Ед/л, из них динамику АЛТ невозможно было определить у 5 пациентов. Максимальное значение активности АЛТ составило  $265,3 \pm 114,0$  Ед/л (n=12). Активность АЛТ в динамике через в среднем  $4,9 \pm 1,3$  суток на фоне применения Фосфоглива в виде монотерапии (7 пациентов) или в комбинации с Гептралом (2 пациента) и Урсосаном (3 пациента) через в среднем  $5,5 \pm 1,8$  суток составила  $124,2 \pm 61,1$  Ед/л (рисунок 16).

Всего 14 пациентов получали в стационаре адеметионин (Гептрал) в инъекционной форме, из них 9 — в виде монотерапии. При выписке двум пациентам рекомендовали продолжить приём Гептрала в таблетированной форме в комбинации с Фосфогливом. Оценить динамику АЛТ на фоне терапии Гептралом было возможно у 7 пациентов (4 пациента — монотерапия). Максимальное значение активности АЛТ составило  $388,6 \pm 206,9$  Ед/л (n=7), что было выше, чем у пациентов, получающих таблетированные формы Фосфоглива и Урсосана. Активность АЛТ в динамике через в среднем  $4,6 \pm 0,9$  суток на фоне применения Гептрала составила  $176,7 \pm 89,1$  Ед/л (рисунок 16). Однако данное исследование носит описательный характер и требуются дальнейшие сравнительные исследования применения гепатопротекторов у пациентов с поражением печени на фоне COVID-19.

В **обсуждении** приводится обобщение результатов, полученных в ходе исследования, их интерпретация с учетом литературных данных.

## ВЫВОДЫ

1. Объем потребления 29 лекарственных препаратов высокого и возможного риска лекарственных повреждений печени в инфекционных отделениях Волгоградской области у пациентов с COVID-19 в 2020-2022 гг. превышал 1 DDD/100 койко-дней или 1 СД/100 пациентов.
2. Суммарный объем потребления препаратов высокого и возможного риска ЛПП в 2020 г. составил  $342,3$  DDD/100 койко-дней и  $3,5$  СД/100 пациентов, в 2021 г. —  $425,3$  DDD/100 койко-дней и  $16,9$  СД/100 пациентов, в 2022 г. —  $402,3$  DDD/100 койко-дней и  $29,7$  СД/100 пациентов, что связано с высокой частотой одновременного приёма нескольких препаратов

- ВР ЛПП и применением их в высоких дозах. Около 20% пациентов (247/1250) получали 5 и более препаратов высокого и возможного риска ЛПП.
3. В 2022 г. объём потребления омепразола составил 188,7 DDD/100 койко-дней, нестероидных противовоспалительных средств 54,4 DDD/100 койко-дней, аторвастатина 46,2 DDD/100 койко-дней, левофлоксацина 26,4 DDD/100 койко-дней, цефтриаксона 20,5 DDD/100 койко-дней, фавипиравира 17,3 DDD/100 койко-дней, генно-инженерных биологических препаратов 24,0 СД/100 койко-дней пациентов, ремдесивира 8,2 DDD/100 койко-дней.
  4. Шанс обнаружения одновременного приёма нескольких лекарственных средств высокого риска лекарственного повреждения печени был значимо выше во всех группах «случаев» повышения активности АЛТ по сравнению с «контролем» (АЛТ < 2 ВГН): повышение активности АЛТ > 2 ВГН при исходной < 1 ВГН — назначение  $\geq 3$  ЛС ВР ЛПП (ОШ 2,38; 95%ДИ 1,54-3,67;  $p < 0,001$ ); повышение активности АЛТ > 3 ВГН при исходной < 1 ВГН — назначение  $\geq 3$  ЛС ВР ЛПП (ОШ 2,59; 95%ДИ 1,48-4,53;  $p < 0,001$ ); повышение активности АЛТ > 3 ВГН при исходной < 2 ВГН — назначение  $\geq 5$  ЛС ВР ЛПП (ОШ 2,12; 95%ДИ 1,12-4,16;  $p = 0,019$ ); повышение активности АЛТ > 5 ВГН при исходной < 2 ВГН — назначение  $\geq 4$  ЛС ВР ЛПП (ОШ 2,70; 95%ДИ 1,31-5,58;  $p = 0,005$ ).
  5. Приём нового противовирусного препарата ремдесивира и двух отечественных ГИБП олокизумаба и левелимаба был значимо связан с повышением активности АЛТ: > 2 ВГН при исходной активности АЛТ < 1 ВГН (ремдесивир ОШ 4,38, 95%ДИ 2,98-6,42,  $p < 0,001$ ; олокизумаб ОШ 7,83, 95%ДИ 3,35-18,32,  $p < 0,001$ ; левелимаб ОШ 3,0, 95%ДИ 1,19-7,56,  $p = 0,014$ ); > 3 ВГН при исходной АЛТ < 1 ВГН (олокизумаб ОШ 7,0, 95%ДИ 2,74-17,87,  $p < 0,001$ ); > 3 ВГН при исходной АЛТ < 2 ВГН (ремдесивир ОШ 2,0, 95%ДИ 1,21-3,30,  $p = 0,006$ ; олокизумаб ОШ 3,94, 95%ДИ 2,35-6,62,  $p < 0,001$ ; левелимаб ОШ 2,67, 95%ДИ 1,24-5,74,  $p = 0,009$ ); > 5 ВГН при исходной АЛТ < 2 ВГН (ремдесивир ОШ 5,50, 95% ДИ 1,90-15,95,  $p < 0,001$ ; олокизумаб ОШ 5,80, 95%ДИ 2,25-14,98,  $p < 0,001$ ).
  6. Возможная связь между приёмом одного или нескольких гепатотоксических лекарственных средств и повышением активности АЛТ > 5 ВГН по шкале RUCAM в исследовании «случай-контроль» была выявлена в 11 медицинских картах при назначении ремдесивира — 3 пациента, фавипиравира — 2 пациента, олокизумаба — 3 пациента, тоцилизумаба — 2 пациента, левелимаба — 2 пациента, парацетамола — 4 пациента, цефтриаксона — 3 пациента, левофлоксацина — 1 пациент и интраконазола — 1 пациент.
  7. Приём ремдесивира у пациентов с исходно повышенной активностью трансаминаз на фоне COVID-19 (АЛТ > 2 ВГН) в марте 2022 г. привёл к дальнейшему обратимому повышению активности АЛТ в 8/14 (57%) случаях, из них выше 10 ВГН в одном случае без развития тяжёлой печёночной недостаточности. Приём ремдесивира у пациентов с исходно нормальной активностью АЛТ в 2 случаях привёл к досрочной отмене препарата из-за повышения активности трансаминаз и у 19/168 (11,3%) на фоне приёма препарата в течение 5-10 дней наблюдалось повышение активности АЛТ, в одном случае выше 10 ВГН.
  8. Среди пациентов с лёгким течением COVID-19, у которых можно было отследить динамику активности АЛТ на фоне терапии ремдесивиром, активность АЛТ увеличилась с  $34,4 \pm 18,5$  исходно до  $65,1 \pm 49,2$  Ед/л максимально ( $p = 0,043$ ), в 2 раза выше от исходного и выше 2 ВГН у 5/14 пациентов (35,7%). Среди пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19, у которых можно было отследить динамику активности АЛТ на фоне терапии ремдесивиром, активность АЛТ увеличилась с  $43,7 \pm 20,9$  исходно до  $111,0 \pm 39,4$  Ед/л максимально ( $p < 0,01$ ), в 2 раза выше от исходного и выше 2 ВГН у 27/77 пациентов (35%). Среди пациентов с

тяжёлым течением COVID-19, у которых можно было отследить динамику активности АЛТ на фоне терапии ремдесивиром, активность АЛТ увеличилась с  $78,1 \pm 95,8$  исходно до  $134,4 \pm 154,6$  Ед/л максимально ( $p=0,228$ ), в 2 раза выше от исходного и выше 3 ВГН у 8/16 пациентов (50%).

9. Для лечения нарушений функции печени у пациентов с COVID-19, получавших гепатотоксичные ЛС, гепатопротекторы назначались в 42/514 случаев (8,2%). Применялось три гепатопротектора: адеметионин, урсодезоксихолевая кислота и эссенциальные фосфолипиды в монотерапии и в комбинации и проводилась отмена гепатотоксичного препарата.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В ситуациях, требующих назначения новых лекарственных препаратов, в том числе прошедших ускоренную процедуру регистрации/ препаратов применяемых «off-label», врачам-специалистам рекомендуется более настороженно подходить к вопросам безопасности проводимой фармакотерапии. При планировании лабораторных и инструментальных исследований следует рассмотреть их проведение, не только исходно, но и в динамике вне зависимости от полученного первичного результата, что позволит своевременно выявить нежелательные реакции и предотвратить серьезные осложнения лекарственной терапии.
2. Для снижения риска развития лекарственных поражений печени у пациентов, госпитализированных в инфекционные отделения с COVID-19, требуется ограничить применение омепразола, нестероидных противовоспалительных средств и гепатотоксичных антибактериальных препаратов с отнесением фторхинолонов в группу препаратов не первой линии, а также рассмотреть назначение альтернативных препаратов с меньшим риском развития гепатотоксических реакций.
3. Всем пациентам с COVID-19 рекомендовать определение активности печёночных проб исходно и в динамике на 5 сутки после назначения лекарственных препаратов высокого риска развития лекарственных повреждений печени, особенно при назначении ремдесивира или фавипиравира, с целью своевременной отмены потенциально гепатотоксичного препарата.

### 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. 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.
2. 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.
3. 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.

4. Петров, В. И. Эффективность и безопасность применения олокизумаба и левелимаба 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Вопросы безопасности терапии тоцилизумабом и другими ингибиторами интерлейкинов / В. И. Петров, А. Ю. Рязанова, Н.С. Привальцева (Токарева), [и др.] // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2022. – Т. 10, № 1. – С. 34-47. – DOI 10.30895/2312-7821-2022-10-1-34-47.
9. Опыт применения ремдесивира для лечения новой коронавирусной инфекции / В. И. Петров, А. Ю. Рязанова, Н. С. Привальцева (Токарева), Д. А. Некрасов // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2022. – Т. 10, № 4. – С. 365-380. – DOI 10.30895/2312-7821-2022-10-4-365-380.

*Другие публикации по теме диссертации:*

10. Токарева, Н. С. Современный взгляд на развитие лекарственных поражений печени: проблемы диагностики / Н. С. Токарева // Лекарственный вестник. – 2024. – Т. 25, № 3(95). – С. 3-15. – EDN RBQTHX.
11. 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.
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 (Токарева), Д. А. Некрасов // Лекарственный вестник. – 2022. – Т. 23, № 2(86). – С. 3-6.
14. Токарева, Н. С. Влияние применения фавипиравира на функцию печени у госпитализированных больных COVID-19 / Н. С. Токарева // Аспирантские чтения: Сборник статей Научно-практической конференции для аспирантов и соискателей, Волгоград, 23 апреля 2024 года. – Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2024. – С. 102-103.
15. Токарева, Н. С. Фармакоэпидемиологическое исследование применения гепатопротекторов у пациентов COVID-19 с лекарственно-индуцированным поражением печени / Н. С. Токарева // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины : Сборник статей 82-ой Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, Волгоград,

- 26 апреля 2024 года. – Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2024. – С. 313-314.
16. Глазова, Г. М. Оценка показателей гликемии у больных новой коронавирусной инфекцией и сахарным диабетом 2 типа / Г. М. Глазова, Н. С. Токарева // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины : Сборник статей 81-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, Волгоград, 19–21 апреля 2023 года. – Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2023. – С. 122.
  17. Токарева, Н. С. Исследование случай-контроль применения гепатотоксичных препаратов у пациентов с COVID-19 / Н. С. Токарева // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины : Сборник статей 81-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, Волгоград, 19–21 апреля 2023 года. – Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2023. – С. 124-125.
  18. Токарева, Н. С. Эффективность и безопасность иммуносупрессоров у пациентов гериатрического профиля с COVID-19 / Н. С. Токарева // Превентивная медицина как основа качественного и здорового долголетия : Сборник тезисов по материалам научно-практической конференции с международным участием, Оренбург, 27–28 апреля 2023 года. – Москва: Издательство "Знание-М", 2023. – С. 80.
  19. Токарева, Н. С. Оценка функциональных печеночных проб у пациентов с легким течением COVID-19 на фоне лечения ремдесивиром / Н. С. Токарева // XXVII региональная конференция молодых учёных и исследователей Волгоградской области: сборник статей, Волгоград, 08 ноября 2022 года / Волгоградский государственный медицинский университет. – Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2022. – С. 333-336.
  20. Привальцева (Токарева), Н. С. Анализ потребления гепатотоксичных лекарственных препаратов в инфекционном стационаре Волгоградской области в 2020-2021 гг. / Н. С. Привальцева (Токарева), Д. А. Некрасов, Г. М. Глазова // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: Сборник статей. 80-я международная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов, Волгоград, 27–29 апреля 2022 года. – Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2023. – С. 114-115.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

<p>АЛТ – аланиновая трансаминаза          АСТ – аспарагиновая трансаминаза          ВГН – верхняя граница нормы          ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза          ГИБП – генно-инженерные биологические препараты          ГРЛС – Государственный реестр лекарственных средств          ДИ – доверительный интервал          ЛС – лекарственный препарат/лекарственное средство          ЛС ВР ЛПП – лекарственные средства высокого риска лекарственных поражений печени          ЛС ЛПП – лекарственные средства возможного риска лекарственных поражений печени</p>	<p>ЛПП – лекарственные поражения печени          МНН – международные непатентованные наименования          НР – нежелательные реакции          ОШ – отношение шансов          СД – стандартная доза          ЩФ – щелочная фосфатаза          АТC/DDD – Anatomic Therapeutic Chemical Classification System/ Defined Daily Dose          COVID-19 – coronavirus disease 2019          MERS – Middle East respiratory syndrome          RUCAM – Roussel Uclaf Causality Assessment Method          SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2</p>
--	--

Токарева Наталья Сергеевна

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫХ  
ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ  
COVID-19