

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ NEW TECHNOLOGIES

УДК 616.981.21/.958.7:616-08-035

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-105-115>

ОЦЕНКА МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ COVID-19

^{1,2}А. С. Колбин*, ¹Ю. М. Гомон¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова,
Санкт-Петербург, Россия²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Согласно официальной информации о коронавирусе на май 2023 г. в России от COVID-19 умерло около 400 тыс. человек, в мире — 6,9 млн человек. С пандемией COVID-19 ассоциированы социальные, медицинские и экономические аспекты. Основные глобальные финансовые ресурсы были направлены на обеспечение вакцинами (\$13,8 млрд, 40,4%); реорганизацию систем здравоохранения (\$4,1 млрд); лекарственную терапию COVID-19 (\$3,4 млрд). Затраты на научные исследования, разработку и изучение вакцин и лекарств составили только 0,6% общих затрат (\$166 млн). В статье представлен клинико-фармакологический анализ различных лекарств, рекомендуемых для лечения инфекции. Дано обоснование, почему надежность и эффективность национальных систем оценки технологий здравоохранения приобрели особую актуальность.

Ключевые слова: оценка технологий здравоохранения; данные реальной клинической практики; COVID-19; бремя болезни; лекарства

*Контакт: Колбин Алексей Сергеевич, Alex.kolbin1971@gmail.com

MEDICAL TECHNOLOGIES ASSESSMENT IN COVID-19

^{1,2}A. S. Kolbin*, ¹Yu. M. Gomon¹Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia²St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

According to official information about the coronavirus, as of May 2023, about 400 thousand people died from COVID-19 in Russia, 6.9 million people in the world. Social, as well as medical and economic aspects are associated with the COVID-19 pandemic. The main global financial resources were allocated to the provision of vaccines (\$13.8 billion, 40.4%); reorganization of health systems (\$4.1 billion); COVID-19 drug therapy (\$3.4 billion). The costs of research, development and study of vaccines and medicines accounted for only 0.6% of total costs (\$166 million). The article presents a clinical and pharmacological analysis of various medicines recommended for the treatment of infection. In these conditions, the reliability and effectiveness of national health technology assessment systems has become particularly relevant.

Keywords: health technology assessment; real-world data; COVID-19; burden of disease; medicines

*Contact: Kolbin Alexey Sergeevich, Alex.kolbin1971@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Колбин А.С., Гомон Ю.М. Оценка медицинских технологий при COVID-19 // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2023. Т. 15, № 3. С. 105–115, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-105-115>.

Conflict of interest. The authors declare that they have no conflicts of interest.

For citation: Kolbin AS., Gomon Yu.M. Medical technologies assessment in COVID-19 // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2023. Vol. 15, No. 3. P. 105–115, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-105-115>.

© Колбин А.С., Гомон Ю.М., 2023.

Введение. Под оценкой технологий здравоохранения (англ. health technology assessment; ОТЗ) понимают междисциплинарную область, изучающую медицинские, социальные, этические и экономические аспекты применения медицинских технологий [1]. Именно результаты ОТЗ научно обосновывают введение медицинских технологий в реальную клиническую практику (Real-World Data, RWD), а также включение лекарств в ограничительные списки и возмещение их стоимости системой здравоохранения [2]. В Российской Федерации используют термин «комплексная оценка лекарственного препарата», т.е. оценка зарегистрированного лекарственного препарата, включающая в себя анализ информации о сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата, оценку экономических последствий его применения, изучение дополнительных последствий применения лекарственного препарата в целях принятия решения о возможности включения лекарственного препарата в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), нормативные правовые акты и иные документы, определяющие порядок оказания медицинской помощи, или исключения его из указанных перечня, актов и документов [3]. Несмотря на различия в организации и функционировании систем здравоохранения разных стран, эксперты стремятся к объединению своих усилий по совершенствованию методологических принципов и инструментов ОТЗ, для повышения их качества и надежности, а также стандартизации используемых инструментов [2]. В зависимости от этапов жизненного цикла лекарства, целей, задач и используемых методологий, выделяют три вида ОТЗ: очень раннюю (на этапах лабораторного и доклинического изучения, клинического исследования), раннюю (при регистрации медицинской технологии для клинического применения) и классическую (процесс принятия решений о возможности возмещения расходов системой здравоохранения, формирование ограничительных списков, анализ RWD, а также создание клинических рекомендаций). Необходимо еще раз подчеркнуть, что при ранней и очень ранней ОТЗ изучают действенность (efficacy), а при классической — эффективность (effectiveness) применения медицинских технологий [4]. Именно на сборе сведений о действенности основывается идеология RWD/RWE исследований, основным инструментом которых являются обсервационные исследования, реже — большие упро-

щенные рандомизированные и прагматические исследования [5]. Источником информации могут быть также базы данных электронных медицинских записей, регистры, данные страховых фондов, электронные медицинские карты и интегрированные электронные медицинские карты, носимые медицинские устройства, исходы, сообщаемые пациентами (Patient Reported Outcomes, PROs).

В последние годы пришло понимание, что оценка доказательств, основанная только на классификации по дизайну исследования без учета риска систематических ошибок, может привести к неправильным выводам и рекомендациям. В связи с этим внедрена концепция GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, градация качества анализа, разработки и оценки рекомендаций) — методика оценки доказательств, которая учитывает риски систематических ошибок, баланс польза/вред, внутренних несогласованностей результатов [6].

В 2020 г., через полгода от начала пандемии коронавирусной болезни 2019 (COroNaVirus Disease 2019, COVID-19), экспертами целого ряда агентств по ОТЗ, были даны прогнозы финансовой устойчивости систем здравоохранения во всем мире. Так, указано, что затраты на мероприятия, направленные на создание и внедрение в клиническую практику медицинских технологий, эффективных в лечении и профилактике COVID-19, могут привести к значительному дефициту бюджетов систем здравоохранения. Это, в свою очередь, может привести к ограничению доступности ресурсов на создание и внедрение в клиническую практику инновационных технологий, используемых при других нозологиях, что подчеркивает принципиальную важность надежного функционирования национальных систем оценки технологий здравоохранения [7]. В настоящее время, после официального объявления Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) об окончании пандемии, мы можем оценить последствия, связанные с COVID-19, с позиций ОТЗ.

Социальные, медицинские и экономические аспекты. Глобальное бремя болезни. Для количественного описания здоровья используют такое понятие, как глобальное бремя болезни (Global Burden of Disease, GBD) [8]. С 2017 г. GBD представляют в следующих показателях: смертность; потерянные годы жизни (Years of Life Lost, YLL); годы, связанные с инвалидностью (Years Lived with a Disability, YLD); годы жизни с поправкой

на инвалидность (disability-adjusted life years, DALYs); распространенность; заболеваемость; ожидаемая продолжительность жизни; ожидаемая продолжительность здоровой жизни (Health Adjusted Life Expect, HALE); коэффициент материнской смертности (Maternal Mortality Ratio, MMR).

Согласно анализу, проведенному Институтом показателей и оценки здоровья (The Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME), пандемия стала причиной 6,9 млн смертей во всем мире. При этом, по мнению экспертов, официальные данные более чем в 2 раза меньше реальных показателей смертности населения [9]. Так, по данным IHME, официальная статистика учитывает только случаи смерти, произошедшие в медицинских организациях и/или у пациентов с подтвержденной инфекцией и, вероятно, наибольшее количество незарегистрированных смертей произошло в странах, где масштабы эпидемии достигали максимальных значений с крайне ограниченной доступностью медицинской помощи. Согласно официальной информации о коронавирусе на май 2023 г. в России от COVID-19 умерло около 400 тыс. человек [10].

Экономические аспекты. Крайне интересными кажутся данные по мировым источникам финансирования и распределения ресурсов на управление COVID-19 [11].

Главным источником финансирования были Всемирный банк и региональные банки развития (представили до \$13,8 млрд). В основном ресурсы были направлены на обеспечение вакцинами (\$13,8 млрд, 40,4%); координацию внутри стран, реорганизацию систем здравоохранения (\$4,1 млн); на лекарственную терапию COVID-19 (\$3,4 млрд). Обращает на себя внимание, что затраты на научные исследования, разработку и изучение вакцин и лекарств составили всего \$166 млн, т.е. 0,6% общих затрат.

Социально-экономическое бремя. Социально-экономическое бремя заболевания — вариант фармакоэкономического анализа, оценивающий экономическое бремя определенного заболевания или состояния здоровья для общества через идентификацию, измерение и оценку прямых и косвенных затрат [12]. Проведенные расчеты социально-экономического бремени COVID-19 в РФ в продемонстрировали рост ассоциированных затрат с 4,6 трлн руб. в 2020 г. до 5,5 трлн руб. в 2021 г. и 6,6 трлн руб. в 2022 г. (рис. 1) [13].

Исходя из данных, представленных на рисунке 1, видно, что эпидемия новой коронавирусной инфек-

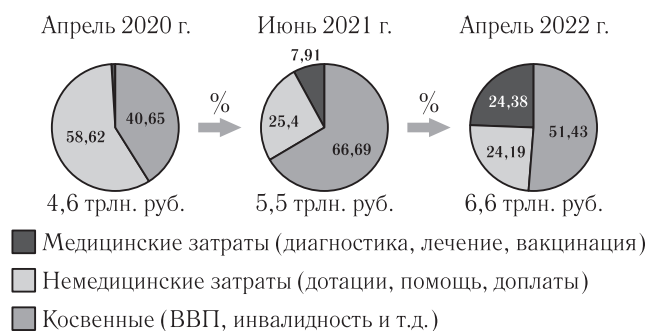


Рис. 1. Результаты оценки социально-экономического бремени COVID-19 в Российской Федерации

Fig. 1. Results of the assessment of the socio-economic burden of COVID-19 in the Russian Federation

ции привела к колоссальным экономическим потерям в российском обществе. В основном затраты были косвенными (непрямыми), в результате потери государства в связи с нетрудоспособностью или преждевременной смертью лиц экономически активного возраста, потери валового внутреннего продукта составили от 41 до 67% [13]. Обращает на себя внимание, что доля немедицинских затрат в части финансовых дотаций бизнесу, материальной помощи населению была максимальной в начале пандемии и составляла до 59% всех расходов. В то же время доля медицинских затрат в связи с развертыванием вакцинации от коронавируса на начало II квартала 2022 г. возросла до 25% в 2022 г.

Ранняя оценка медицинских технологий. На июнь 2020 г. выделяли следующие терапевтические цели для управления за COVID-19: этиотропное лечение; предупреждение синдрома высвобождения цитокинов (Cytokine release syndrome, CRS); лечение острого респираторного дистресс-синдрома (Acute respiratory distress syndrome, ARDS); купирование гиперкоагуляции; лечение и профилактика сопутствующих бактериальных и грибковых инфекций; специфическая профилактика (рис. 2) [14, 15].

Как видно из данных, представленных на рисунке 2, основной целью проводимых исследований были разработка и изучение лекарств для этиотропного лечения. В 2020 г. целями этиотропного воздействия были субъединица S1 белка S вируса (домен Receptor Binding Domain, RBD), 3С-подобная основная протеаза (3CLpro) и РНК-зависимая РНК — полимераз (RdRp). Это связано с тем, что были изучены механизмы проникновения вируса в клетку (через RBD); определена роль 3CLpro (генерация RdRp и репликация вируса) и RdRp (определение точности и скорости репликации,

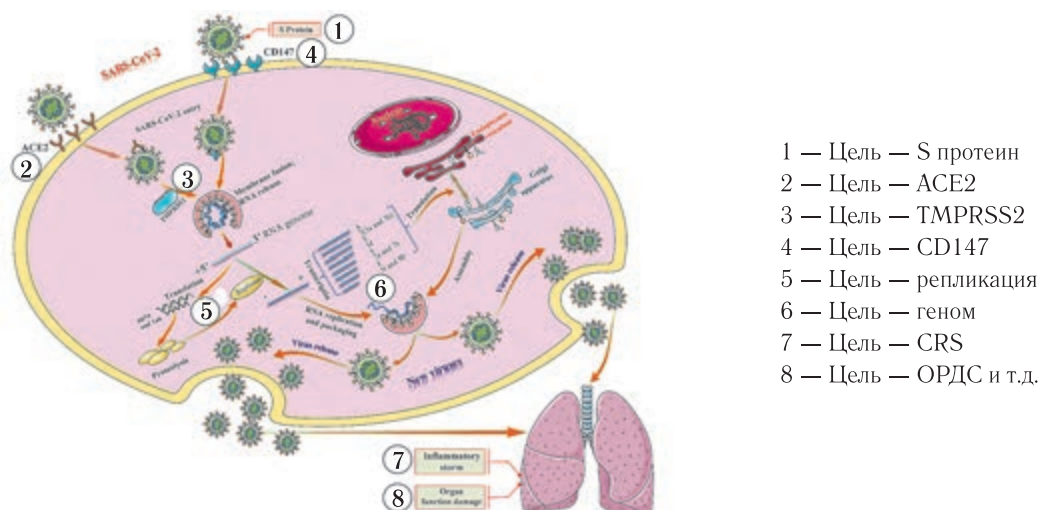


Рис. 2. Возможный жизненный цикл SARS-CoV-2 и стратегии вмешательства. Адаптировано по H. Zhou и соавт. (2020) [15]

Fig. 2. Possible life cycle of SARS-CoV-2 and intervention strategies. Adapted by H. Zhou et al. (2020) [15]

мутации вируса, адаптации к среде и к новому хозяину) [15]. На конец марта 2020 г. 15% проводимых исследований были посвящены действенности ингибиторов 3CLpro (лопинавир и ритонавир), еще 12% — антималярийных средств с неустановленным механизмом потенциального действия на вирус; 11% исследований были посвящены изучению моноклональных антител в предотвращении CRS (тоцилизумаб); 11% — малым молекулам прямого противовирусного действия на RdRp (рибавирин, фавипиравир, а затем ремдесивир) [14]. Прирост клинических исследований составил примерно 56% в неделю. В основном они касались перепрофилирования уже существующих (утвержденных) лекарств, без проведения доклинических исследований с использованием данных *in vitro*, доклинических и клинических наблюдений при SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome coronavirus) и MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome coronavirus); либо клинических исследований у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 [16, 17]. Затем начались исследования с лекарствами, воздействующими на RBD (гипериммунная плазма, а затем и моноклональные антитела), купирование и предотвращение ARDS и CRS (глюкокортикостероиды: дексаметазон, гидрокортизон и метилпреднизолон), моноклональных антител к рецептору IL-6 (сарилумаб) и ингибиторов JAK (Jak inhibitors — Signal Transducer and Activator of Transcription), таких как руксолитиниб, барицитиниб, тофацитиниб. Кроме того, в связи с тем, что гипервоспалительная фаза при COVID-19 связана с коагулопатией, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием и тромбозами у части пациентов, в рамках стратегии перепрофилирования

лекарственных средств (использование лекарственных средств по новым показаниям) изучали антикоагулянты (в основном эффективность эноксапарина натрия) [17].

Необходимо отметить, что целый ряд стран мира и международных экспертных сообществ открыли информационные платформы по клиническим испытаниям. К примеру, журнал The Lancet создал Глобальную систему отслеживания клинических исследований медицинских технологий при COVID-19 (Global Coronavirus COVID-19 Clinical Trial Tracker), который объединил данные Китайского реестра клинических исследований, платформу ClinicalTrials.gov, данные Информационной службы клинических исследований Республики Корея, регистра клинических исследований Европейского Сообщества, Реестра клинических исследований ВОЗ (<https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/primary-registries>) [18].

Клинические и методические рекомендации. *Клинические рекомендации Китая.* 16 января 2020 г. Национальная комиссия здравоохранения Китая (National Health Commission, NHC) выпустила первый протокол для диагностики и лечения COVID-19 (рис. 3) [19]. Данный протокол уже включал в себя перепрофилированные лекарства: ингаляции интерферона- $\alpha 2\beta$, лопинавир/ритонавир, рибавирин, хлорохин или гидроксихлорохин, умифеновир, метилпреднизолон, реконвалесцентную плазму, внутривенное введение иммуноглобулинов, тоцилизумаб.

Позже было выпущено временное руководство ВОЗ, а затем и национальные рекомендации ЕС, США, России и других стран (см. рис. 3).

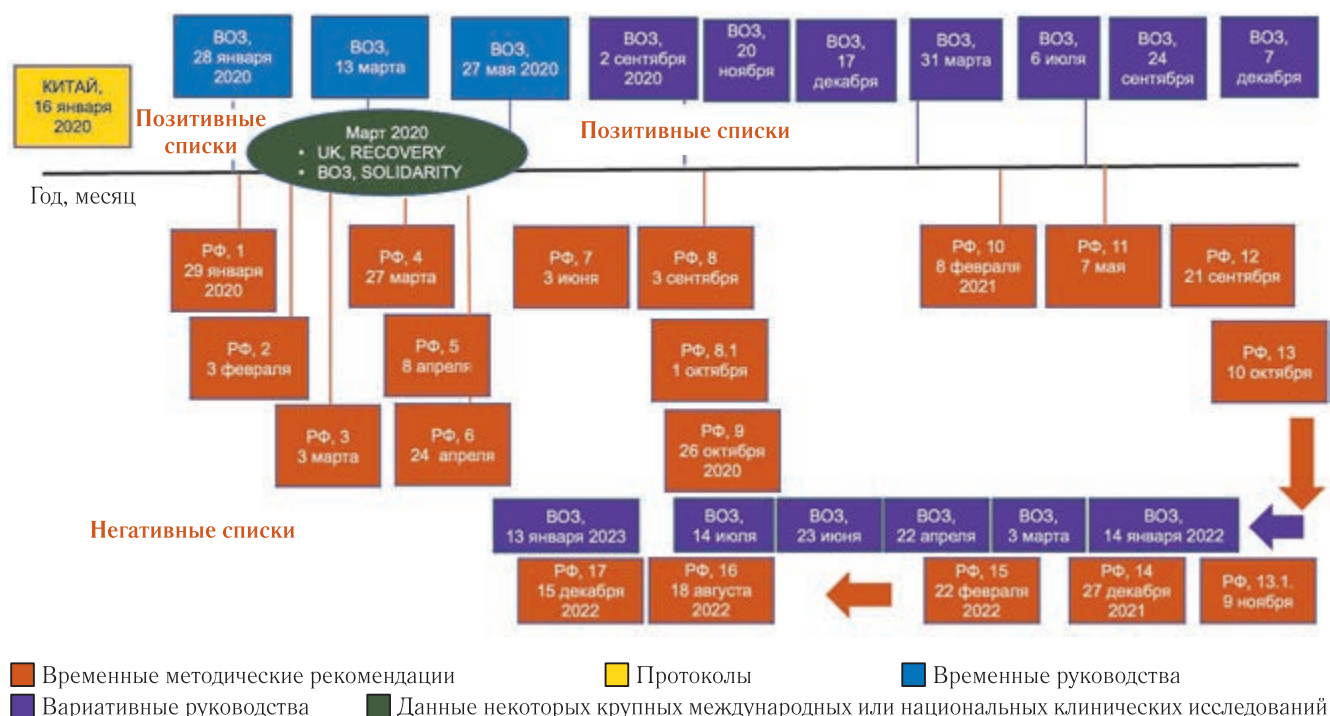


Рис. 3. Международные руководства и методические рекомендации по диагностике и лечению COVID-19 (январь 2020 — май 2023 г.)

Fig. 3. International guidelines and guidelines for the diagnosis and treatment of COVID-19 (January 2020 — May 2023)

Необходимо еще раз отметить, что лекарства, указанные в данных источниках, на момент их включения в клинические рекомендации изучали в предрегистрационных клинических исследованиях, в том числе с целью перевода показаний к их использованию при COVID-19 из категории off label (не разрешенные к клиническому применению при данном заболевании) в категорию on label (разрешенные к клиническому применению при данном заболевании) [18]. На начало 2020 г. не было зарегистрировано ни одного средства этиотропной и/или патогенетической терапии, которое обладало бы доказанной действенностью/эффективностью/безопасностью при COVID-19. Проводимые на этом этапе клинические исследования предполагали в основном перепрофилирование лекарственных средств, зарегистрированных по другим показаниям [18].

Клинические рекомендации ВОЗ. 28 января 2020 г., почти через две недели после китайских, были выпущены клинические рекомендации ВОЗ (рис. 3) [20]. Для разработки третьей версии была официально учреждена группа по разработке руководств, которая ранее отсутствовала. С целью оценки эффективности и безопасности, применяемых на момент создания клинических рекомендаций стратегий терапии COVID-19 ВОЗ инициировало большое упрощенное рандомизированное клиническое исследование SOLIDARITY, вклю-

чавшее такие альтернативные стратегии, как терапия ремдесивиром; хлорохином и гидроксихлорохином; лопинавиром и ритонавиром; интерфероном-1β [21]. Вариативные рекомендации ВОЗ — тренд осени 2020 г. — постоянно обновляющиеся и дополняющиеся новыми положениями рекомендации, включающие данные живых сетевых мета-анализов [22]. Подготовка рекомендаций осуществлялась в соответствии со стандартами разработки высококачественных рекомендаций на основе методологии GRADE, в том числе составление вопросов по классической схеме, лежащей в основе доказательной медицины, — PICO (P, пациент, patient; I, вмешательство, intervention; C, сравнение, comparison; O, исход, outcome; T, время, time). Важнейшим элементом вариативных рекомендаций стало использование анализа исходов при любой тяжести заболевания с оценкой влияния лекарств на смертность, частоту перевода на искусственную вентиляцию легких, время до элиминации вируса; вероятность и сроки госпитализации, частоту нежелательных явлений, время до клинического улучшения состояния.

В итоге на май 2023 г. ВОЗ было опубликовано тринадцать документов (см. рис. 3), в которых авторы использовали данные больших рандомизированных упрощенных клинических и платформенных исследований — SOLIDARITY и RECOVERY.

Эксперты ВОЗ проводили живые сетевые мета-анализы; учитывали анализ исходов; проводили синтез данных, используя методологию GRADE и PICO, для оценки качества рекомендаций не использовали AGREE. Также рекомендации ВОЗ содержали негативный список лекарств, которые использовать при COVID-19 не рекомендуется.

Методические рекомендации России. Первая версия Временных российских методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 была выпущена 29 января 2020 г., через день после появления в открытом доступе временного руководства ВОЗ (см. рис. 3) [23]. Обращает на себя внимания несколько аспектов: во-первых, за период с января по апрель 2020 г. эксперты ВОЗ разработали две версии руководств, а в РФ — шесть версий методических рекомендаций. При этом доказательная база такого масштабного расширения перечня лекарственных средств в российских рекомендациях была не совсем ясна. Во-вторых, между выпуском седьмой и восьмой версий правоприменительная практика применения временных методических рекомендаций в медицинских организациях РФ была закреплена Постановлением Правительства, в котором указано, что в случае отсутствия клинических рекомендаций медицинская помощь пациентам оказывается на основе утверждаемых Министерством здравоохранения Российской Федерации временных методических рекомендаций [24].

В итоге всего в период с начала пандемии по май 2023 г. в РФ было разработано и опубликовано семнадцать версий временных методических рекомендаций (см. рис. 3); методология их создания — экспертные мнения; негативного списка не представлено; не были применены методологии GRADE и PICO.

Классическая оценка медицинских технологий. К лету 2023 г., за почти 3-летний период синтеза результатов клинических исследований с использованием систематических обзоров литературы, живых сетевых мета-анализов, анализа данных RWD, активного применения системы GRADE (сочетания данных о действенности и эффективности), широкого вовлечения в систему принятия решений экспертов The Cochrane Library, сформировано представление о профиле эффективности и безопасности отдельных классов лекарств, используемых при COVID-19. При этом в процессе проведенного анализа существенная часть лекарств, рекомендуемых в начале эпидемии,

либо была исключена, либо показания к их применению были отредактированы.

1. Лекарственные средства, рекомендуемые для этиотропного лечения

1.1. Воздействие на возбудитель через нарушение репликации вируса

1.1.1. Ингибиторы протеазы 3CLpro

Комбинация нирматрелвира с ритонавиром, в которой нирматрелвир — ингибитор 3CLpro SARS-CoV-2, а ритонавир — ингибитор метаболизма нирматрелвира в печени. В рандомизированном контролируемом исследовании EPIC-HR (Evaluation Protease Inhibition для COVID-19 в High-Risk Patients) была показана достоверность различий в отношении смертности и частоты госпитализаций между в сравнении с плацебо в течение первых 5 дней от начала COVID-19 у нетяжелых пациентов с высоким риском госпитализации [25]. На основании данного исследования комбинация нирматрелвира с ритонавиром была включена в клинические рекомендации в США и РФ [26, 27]. Согласно живому сетевому мета-анализу, проведенному экспертами ВОЗ у нетяжелых пациентов с высоким риском госпитализации, нирматрелвир в комбинации с ритонавиром уменьшал смертность пациентов (качество доказательств низкое) и снижал потребность в госпитализации (качество доказательств умеренное) [28]. Проведенный исследователями из The Cochrane Library обзор литературы показал, что применение указанной комбинации приводит к снижению смертности (качество доказательств низкое) и потребности в госпитализации (качество доказательств низкое) у нетяжелых пациентов с высоким риском госпитализации [29].

Согласно исследованию, проведенному R. Dal-Ré и соавт. (2022), чтобы предотвратить госпитализацию или смерть одного нетяжелого пациента с высоким риском госпитализации, необходимо пролечить 19 пациентов [30]. Лекарство было зарегистрировано в РФ в апреле 2022 г. под первым торговым наименованием Скайвира; в США в декабре 2021 г. было выдано разрешение для экстренного использования (Emergency Use Authorization, EUA) для торгового наименования Paxlovid; в Европе это же лекарство получило условное разрешение для клинического применения в январе 2022 г. Комбинация нирматрелвира с ритонавиром включена в список ЖНВЛП (жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты) — перечень лекарственных препаратов, утверждаемый Правительством Российской Федерации в целях

государственного регулирования цен на лекарственные средства.

1.1.2. Ингибиторы РНК-зависимой РНК-полимеразы

Первым средством в данной группе является фавипиравир, изначально разработанный для лечения гриппа. Еще на этапе исследований при гриппе были продемонстрированы связанные с ним тератогенные и эмбриотоксические эффекты [31]. В рамках проведенного живого сетевого мета-анализа не было выявлено положительных эффектов его использования при COVID-19 [22]. Эксперты The Cochrane Library не проводили анализ из-за небольшого количества доступных данных клинических исследований. Лекарство было включено во временные методические рекомендации в РФ с седьмой версии (3 июня 2020 г.). В РФ фавипиравир был зарегистрирован для клинического применения в рамках адаптивной регистрации (10 торговых воспроизведенных наименований с разными лекарственными формами). Лекарство включено в список ЖНВЛП.

Другим средством из этой группы является ремдесивир, разработанный для терапии лихорадки Эбола. Согласно анализу, проведенному экспертами ВОЗ, был получен эффект при тяжелой форме в отношении снижения смертности и длительности нахождения на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и у пациентов с нетяжелым течением с высоким риском госпитализации в отношении снижения частоты госпитализации [28]. В то же время качество доказательств было низким. Позиция экспертов ВОЗ в отношении использования ремдесивира у пациентов с критическим состоянием была крайне негативной [28]. По результатам систематического обзора, проведенного в The Cochrane Library, лекарство оказывает незначительное влияние на снижение смертности от всех причин или внутрибольничной смертности лиц с COVID-19 от средней до тяжелой степени [32]. В то же время препарат рекомендован к применению в российских и американских рекомендациях у пациентов и при тяжелых формах [26, 27]. Лекарство было зарегистрировано в РФ в октябре 2020 г. под первым торговым наименованием Ремдеформ; в США в мае 2020 г. было выдано EUA для торгового наименования Veklury; в Европе — условное разрешение для клинического применения в июле 2020 г. Ремдесивир включен в ЖНВЛП с 2020 г.

Молнупиравир изначально разработан для лечения гриппа. Согласно анализу клинических иссле-

дований, проведенному экспертами ВОЗ, показан для лечения пациентов с нетяжелыми формами с высоким риском госпитализации (уменьшает смертность, уменьшает частоту госпитализации, уменьшает время сохранения симптомов) [28]. Качество доказательств низкое. При этом чтобы предотвратить госпитализацию или смерть одного пациента, необходимо пролечить 35 пациентов [30]. Молнупиравир включен в рекомендации США и РФ [26, 27]. В РФ в ЖНВЛП с конца марта 2022 года. Необходимо отметить, что широко обсуждаются риски мутагенного эффекта [33]. Есть сообщения о возможности развития мутировавших вирусов, способных распространяться [34].

1.2. Воздействие на возбудитель через блокаду домены RBD на субъединице S1

1.2.1. Моноклональные антитела к домену RBD на субъединице S1

Эффективность данных лекарственных средств зависит от типа штамма вируса (таблица) [35]. При этом исследования, проведенные в марте 2021 г., обнаружили несколько основных эпитопов в RBD, которые оказывают влияние на связывание с трансмембранным металлопротеином, ангиотензин превращающим ферментом 2 (ACE-2) [36, 37]. Согласно результатам живого сетевого мета-анализа, проведенного экспертами The Cochrane Library, данных для оценки эффективности этих лекарств крайне мало [38]. Результаты живого сетевого мета-анализа, проведенного экспертами ВОЗ, показали, эффективность моноклональных антител только при легком течении COVID-19 при применении в 1–2-е сутки от начала заболевания [28]. Лица, у которых маловероятна выработка эндогенных антител в ответ на вакцинацию или инфекцию, составляют популяцию, которая может считаться серонегативной на момент принятия клинического решения без необходимости оценки серологического статуса. Эта популяция с ослабленным иммунитетом должна находиться в центре внимания продолжающихся исследований моноклональных антител против SARS-CoV-2.

2. Лекарственные средства для патогенетического лечения COVID-19 (предупреждение CRS и ARDS).

2.1. Моноклональные антитела к рецептору IL-6

Наиболее полная информация среди всей группы моноклональных антител к рецептору IL-6 существует по тоцилизумабу. В ходе целого ряда исследований (от рандомизированных клинических до Obser-

Моноклональные антитела направленные на S протеин, субъединица S1, домен RBD

Таблица

Table

Monoclonal antibodies directed at S protein, S1 subunit, RBD domain

Моноклональное антитело (нечувствительный штамм вируса)	Показание	Первая регистрация	Регистрация в РФ ¹
Бамланивимаб (-Delta; -Omicron)	Лечение легкой и средней степени тяжести, риск до тяжелой	Декабрь 2020 FDA EUA	НЕТ
Казирививамаб/имдевивамаб (-Omicron)	Для постконтактной профилактики; лечение легкой и средней степени тяжести, риск до тяжелой	Ноябрь 2020 FDA EUA	НЕТ
Сотровивамаб (-Omicron)	Лечение легкой и средней степени тяжести, риск до тяжелой	Май 2021 FDA EUA	НЕТ
Бамланивимаб/ этесевивамаб (-Delta; -Omicron)	Для постконтактной профилактики; лечение легкой и средней степени тяжести, риск до тяжелой	Июль 2021 FDA EUA	НЕТ
Регданвивамаб	Группа риска тяжелой формы	Октябрь 2021 EMA	НЕТ
Тиксагевивамаб/цилгавивамаб	Доконтактная профилактика	Декабрь 2021 FDA EUA	ДА
Бектеловивамаб (-BQ.1; BQ.1.1; BF.7)	Лечение легкой и средней степени тяжести	Февраль 2022 FDA EUA	НЕТ

¹ Решение врачебной комиссии + разрешение на временное обращение (постановление Правительства Российской Федерации от 3 апреля 2020 г. № 441); FDA EUA — разрешение для экстренного использования (Emergency Use Authorization) Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration); EMA — Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency).

вационных) были сформулированы официальные показания — лечение тяжелых госпитализированных пациентов, получающих глюкокортикостероиды и находящихся на искусственной вентиляции легких. Лекарство включено в клинические и методические рекомендации Китая, США, Европы, России [17]. Согласно данным экспертов The Cochrane Library, тоцилизумаб снижает смертность от всех причин на 28-й день (качество доказательств высокое рекомендация) [39]. Результаты живого сетевого мета-анализа, проведенного исследователями ВОЗ показали, что лекарство уменьшает смертность (качество доказательств высокое), частоту перевода на ИВЛ (высокое), дни нахождения пациента на ИВЛ (высокое) и частоту госпитализации (высокое сильная) [28]. В РФ включен в перечень ЖНВЛП.

2.2. Глюкокортикостероиды

Глюкокортикостероиды (ГК) — первые средства для лечения COVID-19, указанные в китайских рекомендациях (16.1.2020) [19]. Лекарства (дексаметазон/гидрокортизон/метилпреднизолон/преднизолон) рекомендованы к применению экспертами ВОЗ для тяжелых или критических пациентов с COVID-19 [28]. ГК включены в рекомендации в РФ (версия семь, 2020) [40]. Согласно отчетам The Cochrane Library, ГК незначительно снижают 30-дневную смертность от всех причин [41].

Данные о влиянии на 120-дневную смертность от всех причин очень неопределенны. В то же время, доказательства, относящиеся к наиболее эффективному ГК, рекомендуемой дозе или срокам приема ГК остаются неоднозначными. По данным исследователей ВОЗ (2022), ГК, вероятно, снижают риск 28-дневной смертности у пациентов в критическом состоянии (качество доказательств среднее), вероятно, снижают потребность в ИВЛ (качество доказательств среднее) [28].

2.3. Ингибиторы JAK

Ингибиторы JAK, такие как руксолитиниб, барицитиниб, тофацитиниб, были рекомендованы к применению в РФ при среднетяжелом течении инфекции [26, 27, 40]. Согласно данным The Cochrane Library, барицитиниб показан у госпитализированных лиц от умеренной до тяжелой степени, так как снижает в данной группе пациентов смертность от всех причин, но не влияет на улучшение клинического состояния, также нет данных об эффективности при амбулаторном ведении пациентов с легким течением инфекции [42]. Основываясь на данных живого сетевого мета-анализа, эксперты ВОЗ рекомендуют барицитиниб для критических или тяжелых пациентов ввиду их влияния на снижение смертности (качество доказательств высокое), снижение длительности

нахождения пациента на ИВЛ (качество доказательств среднее), сокращения длительности госпитализации (качество доказательств среднее) [28]. Эксперты ВОЗ выступают против рутинного использования руксолитиниба и тофацитиниба, только в случае отсутствия барицитиниба.

Эффект «параллельного ущерба». Большинство экспертов были обеспокоены крайне широким применением противомикробных средств при лечении COVID-19. Так, еще в 2020 г. по данным М. Сох и соавт. (2020) более 75% пациентов в ОРИТ получали антимикробные средства [43]. Согласно прогнозам, можно было ожидать высокую устойчивость к противомикробным препаратам возбудителей вторично-бактериальных инфекций у пациентов с COVID-19. Тем не менее в 2023 г. были опубликованы данные систематического обзора и мета-анализа исследований бактериальных ко-инфекций (выявленных в течение ≤ 48 часов после поступления) и вторичных инфекций (> 48 часов после поступления) у амбулаторных или госпитализированных пациентов с COVID-19 [44]. Было показано, что рас-

пространенность бактериальной ко-инфекции составила 5,3%, тогда как распространенность вторичной бактериальной инфекции — 18,4%. Доля инфекций, устойчивых к противомикробным препаратам, составила 60,8%, а доля устойчивых изолятов — 37,5%.

Выводы и рекомендации.

1. COVID-19 повысил социальную и экономическую значимость инфекционных заболеваний.

2. В ходе пандемии была изменена классическая схема изучения, принятия решений и доступа лекарства к пациенту, что привело к тому, что изучение эффективности осуществлялось параллельно с применением не одобренных для лечения лекарств у пациентов.

3. Национальные рекомендации по своей сути являются эскалационными, с постоянным включением новых лекарств.

4. Неопределенность эффектов, считающихся допустимыми для регистрационного удостоверения на условиях, недопустима для принятия решения как о включении лекарств в клинические рекомендации, так и о включении в ограничительные списки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. The international network of agencies for health technology assessment (INAHTA). <https://www.inahta.org/>
2. Курьелёв А.А., Журавков А.А., Колбин А.С. Реальная клиническая практика при оценке технологий здравоохранения: состояние на 2022 год // *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022. Т. 4, № 3. С. 1–9. [Kurylev A.A., Zhuravkov A.A., Kolbin A.S. Real clinical practice in the assessment of healthcare technologies: the state for 2022. *Real clinical practice: data and evidence*. 2022, Vol. 4, No. 3, pp. 1–9 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-21>.
3. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 26.03.2022). Статья 4. Основные понятия, используемые в настоящем Федеральном законе, и Статья 60. Государственное регулирование цен на лекарственные препараты для медицинского применения. [Federal Law «On Circulation of Medicines» dated 12.04.2010 No. 61-FZ (ed. dated 26.03.2022). Article 4. The basic concepts used in this Federal Law and Article 60. State regulation of prices for medicines for medical use (In Russ.)]
4. Nordon C., Karcher H., Groenwold R.H. et al.; GetReal consortium. The «Efficacy-Effectiveness Gap»: Historical Background and Current Conceptualization // *Value Health*. 2016. Vol. 19, No. 1. P. 75–81. doi: 10.1016/j.jval.2015.09.2938.
5. Колбин А.С. и др. *Исследования реальной клинической практики*. М.: Изд-во ОКИ: Буки Веди, 2020. 208 с.: ил. [Kolbin A.S. et al. *Research of real clinical practice*. Moscow: OKI Publishing House: Buki Vedi, 2020. 208 p.: ill. (In Russ.)]. ISBN 978-5-4465-2902-5.
6. Вербицкая Е.В. *Доказательная медицина: основные понятия, принципы поиска и оценки информации*: методическое пособие / под ред. А.С. Колбина. СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2017. 36 с. [Verbitskaya E.V. *Evidence-based medicine: basic concepts, principles of information search and evaluation*: a methodological guide / ed. by A.S. Kolbin. St. Petersburg: RIC PSPbSMU, 2017. 36 p. (In Russ.)].
7. Leahy J. et al. Coronavirus Disease 2019: Considerations for Health Technology Assessment From the National Centre for Pharmacoeconomics Review Group // *Value Health*. 2020. Nov; Vol. 23, No. 11. P. 1423–1426. doi: 10.1016/j.jval.2020.09.003.
8. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME): global burden of disease. <https://www.healthdata.org/gbd>.
9. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME): news. <https://www.healthdata.org/news-release/covid-19-has-caused-69-million-deaths-globally-more-double-what-official-reports-show>.
10. CORONAVIRUS (COVID-19). Информационный портал [CORONAVIRUS (COVID-19). Information portal (In Russ.)]. <https://coronavirus-monitorus.ru>.
11. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) <https://www.healthdata.org/infographic/igh-2021-covid-19>.
12. Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Marc L. Berger International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 2003. 264 p.

13. Колбин А.С., Гомон Ю.М. Социально-экономическое и глобальное бремя COVID-19. // Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Рассохин В.В. и др. *Эволюция пандемии COVID-19*: монография. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2021. С. 349–359. [Kolbin A.S., Gomon Y.M. Socio-economic and global burden of COVID-19 // Belyakov N.A., Bagnenko S.F., Rassokhin V.V. et al. *The evolution of the COVID-19 pandemic*: a monograph. St. Petersburg: Baltic Medical Educational Center, 2021, pp. 349–359 (In Russ.)]. ISBN 978-5-6041808-8-4.
14. Колбин А.С. Ранняя оценка эффективности лекарственных средств при лечении больных с COVID-19 // *Инфекция и иммунитет*. 2020. Т. 10, № 2. С. 277–286 [Kolbin A.S. Early evaluation of the effectiveness of medicines in the treatment of patients with COVID-19. *Infection and immunity*, 2020, Vol. 10, No. 2, pp. 277–286 (In Russ.)].
15. Zhou H., Fang Y., Xu T. et al. Potential therapeutic targets and promising drugs for combating SARS-CoV-2 // *Br. J. Pharmacol.* 2020. Vol. 177, No. 14. P. 3147–3161. doi: 10.1111/bph.15092.
16. Khan E., Khiali S., Entezari-Maleki T. Potential COVID-19 Therapeutic Agents and Vaccines: An Evidence-Based Review // *J. Clin. Pharmacol.* 2021. Vol. 61, No. 4. P. 429–460. doi: 10.1002/jcph.1822.
17. Колбин А.С. Фармакотерапия COVID-19 с позиций доказательной медицины // Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Рассохин В.В. и др. *Эволюция пандемии COVID-19*: монография. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2021. С. 287–311. [Kolbin A.S. Pharmacotherapy COVID-19 from the standpoint of evidence-based medicine. Belyakov N.A., Bagnenko S.F., Rassokhin V.V. et al. *The evolution of the COVID-19 pandemic*: a monograph. St. Petersburg: Baltic Medical Educational Center, 2021, pp. 287–311 (In Russ.)]. ISBN 978-5-6041808-8-4.
18. Колбин А.С. COVID-19 и клиническая фармакология // *Клиническая фармакология и терапия*. 2020. Т. 29, № 3. С. 1–11 [Kolbin A.S. COVID-19 and clinical pharmacology. *Clinical Pharmacology and Therapy*, 2020, Vol. 29, No. 3, pp. 1–11 (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2020-3.
19. Peng F., Tu L., Yang Y., Hu P., Wang R., Hu Q. et al. Management and Treatment of COVID-19: The Chinese Experience // *Can. J. Cardiol.* 2020. Vol. 36, No. 6. P. 915–930. doi: 10.1016/j.cjca.2020.04.010.
20. Клиническое ведение тяжелой острой респираторной инфекции при подозрении на новую коронавирусную (2019-nCoV) инфекцию. Временные рекомендации 28 января 2020 г. ВОЗ [Clinical management of severe acute respiratory infection with suspected new coronavirus (2019-nCoV) infection. Interim recommendations January 28, 2020 IT WILL INCREASE. (In Russ.)]. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330893/WHO-nCoV-Clinical-2020.3-rus.pdf>
21. WHO Solidarity Trial Consortium. et al. Repurposed Antiviral Drugs for COVID-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results // *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 384, No. 6. P. 497–511. doi: 10.1056/NEJMoA2023184.
22. Siemieniuk R., Bartoszko J.J., Ge L., Zeraatkar D., Izcovich A., Kum E. et al. Drug treatments for COVID-19: living systematic review and network meta-analysis (Update 2) // *BMJ*. 2020. Vol. 370. m2980.
23. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции 2019-nCoV. Версия 1 (29.01.20) (Ministry of Health of the Russian Federation. Temporary guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection 2019-nCoV. Version 1 (29.01.20) (In Russ.)). <https://www.rosminzdrav.ru/news/2020/01/30/13236-vremennyye-metodicheskie-rekomendatsii-po-profilaktike-diagnostike-i-lecheniyu-novoy-koronavirusnoy-infektsii-2019-ncov>
24. Постановление Правительства РФ от 2 июля 2020 г. № 973 «Об особенностях организации оказания медицинской помощи при угрозе распространения заболеваний, представляющих опасность для окружающих» [Decree of the Government of the Russian Federation No. 973 dated July 2, 2020 «On the specifics of the organization of medical care in case of the threat of the spread of diseases that pose a danger to others» (In Russ.)]. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74247048/>
25. EPIC-HR: Study of Oral PF-07321332/Ritonavir Compared With Placebo in Nonhospitalized High Risk Adults With COVID-19. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04960202. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04960202?term=NCT04960202&draw=2&rank=1>.
26. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/communication/guidance.html>.
27. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 16 (18.08.2022) [Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)». Version 16 (08/18/2022) (In Russ.)]. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V16.pdf.
28. A living WHO guideline on drugs for COVID-19 // *BMJ*. 2020. Vol. 370. m3379. <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3379>.
29. Reis S., Metzendorf M.I., Kuehn R. et al. Nirmatrelvir combined with ritonavir for preventing and treating COVID-19 // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2022. Vol. 9, No. 9. CD015395. doi: 10.1002/14651858.CD015395.pub2.
30. Dal-Ré R. et al. Availability of oral antivirals against SARS-CoV-2 infection and the requirement for an ethical prescribing approach // *Lancet Infect. Dis.* 2022. Vol. 22. e231–38 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00119-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00119-0).
31. Penman S. et al. Safety perspectives on presently considered drugs for the treatment of COVID-19 // *Br. J. Pharmacol.* 2020. Vol. 177, No. 19. P. 4353–4374. doi: 10.1111/bph.15204.

32. Grundeis F, Ansems K, Dahms K et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 // *Cochrane Database Syst Rev*. 2023. Vol. 1(1. CD014962. doi: 10.1002/14651858.CD014962.pub2.
33. Brophy J.M. Molnupiravir's authorisation was premature // *BMJ*. 2022. Vol. 376. o443. doi: 10.1136/bmj.o443.
34. Callaway E. COVID drug drives viral mutations — and now some want to halt its use // *Nature*. 2023. Vol. 614, No. 7948. P. 399. doi: 10.1038/d41586-023-00347-z.
35. Shapiro A., Ignacio B. Time to knock monoclonal antibodies off the platform for patients hospitalised with COVID-19 // *Lancet Infect Dis*. 2021. S1473-3099(21)00762-3. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00762-3. Online ahead of print.
36. Boskovic M., Migo W., Likic R. SARS-CoV-2 mutations: A strain on efficacy of neutralizing monoclonal antibodies? // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2021. Vol. 87, No. 11. P. 4476–4478. doi: 10.1111/bcp.14849.
37. Greaney A. et al. Comprehensive mapping of mutations in the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human plasma antibodies // *Cell Host Microbe*. 2021. Vol. 29, No. 3. P. 463–476.e6. doi: 10.1016/j.chom.2021.02.003.
38. Hirsch C., Park Y.S., Piechotta V. et al. SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies to prevent COVID-19 // *Cochrane Database Syst Rev*. 2022. Vol. 6, No. 6. CD014945. doi: 10.1002/14651858.CD014945.pub2.
39. Ghosn L., Assi R., Evrenoglou T. et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2023. Vol. 6, No. 6. CD013881. doi: 10.1002/14651858.CD013881.pub2.
40. Временные методические рекомендации профилактики, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020) [Temporary methodological recommendations prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 7 (03.06.2020) (In Russ.)]. http://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/MR_COVID-19_v7.pdf
41. Wagner C., Griesel M., Mikolajewska A. et al. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19: Equity-related analyses and update on evidence // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2022. Vol. 11(11. CD014963. doi: 10.1002/14651858.CD014963.pub2.
42. Kramer A., Prinz C., Fichtner F. et al. Janus kinase inhibitors for the treatment of COVID-19 // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2022. Vol. 6, No. 6. CD015209. doi: 10.1002/14651858.CD015209.
43. Cox M. et al. Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19 // *The Lancet Microbe*. 2020. Vol. 1, No. 1. e11. doi: 10.1016/S2666-5247(20)30009-4.
44. Langford B.J. et al. Antimicrobial resistance in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Microbe*. 2023. Vol. 4, No. 3. e179-e191. doi: 10.1016/S2666 5247(22)00355-X.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 08.06.2023 г.

Авторство: Вклад в концепцию и план исследования — А. С. Колбин, Ю. М. Гомон. Вклад в сбор данных — А. С. Колбин. Вклад в анализ данных и выводы — А. С. Колбин. Вклад в подготовку рукописи — А. С. Колбин, Ю. М. Гомон.

Сведения об авторах:

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; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; профессор кафедры фармакологии, медицинского факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: Alex.kolbin1971@gmail.com; ORCID 0000–0002–1919–2909;

Гомон Юлия Михайловна — доктор медицинских наук, профессор кафедры 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; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.