

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-11-06>

## Динамика изменений перечня лекарственных препаратов для лечения COVID-19 во временных методических рекомендациях

Я.Е. Широбоков<sup>1</sup>,  
Е.П. Гладунова<sup>1</sup>, доктор фармацевтических наук, профессор,  
Е.А. Бородулина<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
Д.А. Кудлай<sup>2,3</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
Л.В. Поваляева<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук, доцент  
<sup>1</sup>Самарский государственный медицинский университет  
<sup>2</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)  
<sup>3</sup>Государственный научный центр «Институт иммунологии»  
Федерального медико-биологического агентства России, Москва  
E-mail: borodulinbe@yandex.ru

*Для выявления особенностей терапии коронавирусной инфекции COVID-19 проведен анализ изменений перечня лекарственных препаратов и схем лечения, описанных во временных клинических рекомендациях.*

**Ключевые слова:** инфекционные заболевания, COVID-19, коронавирусная инфекция, внебольничная пневмония, лекарственное обеспечение, временные клинические рекомендации.

**Для цитирования:** Широбоков Я.Е., Гладунова Е.П., Бородулина Е.А. и др. Динамика изменений перечня лекарственных препаратов для лечения COVID-19 во временных методических рекомендациях. *Врач.* 2021; 32 (11): 29–35. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-11-06>

В конце 2019 г. в Ухане (провинция Хубэй, Китай) зарегистрированы случаи пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2. В дальнейшем новая коронавирусная инфекция COVID-19 быстро распространилась по всему миру, затронув более двухсот стран. Данный вирус характеризуется высокой контагиозностью, быстрым развитием двусторонних пневмоний, сопровождающихся дыхательной недостаточностью и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), и высокой смертностью, особенно среди людей пожилого возраста и пациентов с сопутствующими заболеваниями [1, 2].

В настоящее время сведения об эпидемиологии, патогенезе, клинических особенностях, профилактике и лечении этого заболевания ограничены [1, 3, 4]; выпускались несколько версий временных методических рекомендаций (ВМР) с корректировкой тактики лечения, добавлением новых лекарственных препаратов (ЛП) и схем лечения. Однако до настоящего времени существуют вопросы в выборе рациональной фармакотерапии, отсутствуют установленные стандарты лечения [5, 6].

Целью данного исследования был анализ ЛП и схем лечения, включенных в различные версии ВМР.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ходе исследования проведен обзор ВМР, выпущенных Минздравом России, а именно раздела «Лечение коронавирусной инфекции».

В основу методологии исследования положены принципы доступности и качества медицинской помощи, а также организации оказания медицинской помощи в соответствии с федеральным законом от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На момент написания статьи выпущено 13 версий ВМР, из анализа которых можно проследить эволюцию изменения подхода к тактике лечения и выбора ЛП.

Раздел «Антибактериальная терапия при осложненных формах инфекции». Во ВМР 2-й версии антибактериальная терапия (АБТ) почти не была представлена, более того, не существовало выделения в отдельный блок. В главе «Этиотропная терапия» были только кратко описаны основные группы антибактериальных препаратов (АБП) [7].

Пациентам с клиническими формами коронавирусной инфекции, протекающими с поражением нижних отделов респираторного тракта (пневмония), было показано назначение АБП (амоксциллин/клавуланат, респираторные фторхинолоны – левофлоксацин, моксифлоксацин, цефалоспорины III и IV поколения, карбапенемы, линезолид и др.) в связи с высоким риском суперинфекции [7].

У пациентов в критическом состоянии рекомендовалось стартовое назначение одного из следующих АБП: защищенные аминопенициллины, цефтаролина фосамил, респираторные фторхинолоны. β-Лактамные АБП рекомендовали назначать в комбинации с макролидами для внутривенного введения [7].

При отсутствии положительной динамики в течение заболевания, доказанной стафилококковой инфекции (в случае выявления стафилококков, устойчивых к метицилину) рекомендовалось применение препаратов, обладающих высокой антистафилококковой и антипневмококковой активностью – линезолид, ванкомицин [7].

В ВМР 3-й версии появляется отдельный блок «Антибактериальная терапия при осложненных формах инфекции». Однако представленная в нем информация по тактике назначения АБП не изменилась по сравнению со 2-й версией [8].

В ВМР 4-й версии пациентам, поступающим с диагнозом «пневмония тяжелого течения», до момента уточнения этиологии пневмонии (вирусная, бактериальная, вирусно-бактериальная) в режиме упреждающей терапии рекомендовалась АБТ одним из следующих препаратов: амоксициллин/клавулановая кислота, респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин), цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), цефтаролина фосамил. После микробиологического исследования и получения результата теста полимеразной цепной реакции проводили изменения или отмену АБТ [9].

В данную версию добавили ЛП, рекомендуемые к назначению в зависимости от возбудителя. При выделении золотистых стафилококков из отделяемого дыхательных путей (образец, взятый при аспирации из трахеи и бронхов, проведении бронхоальвеолярного лаважа) или крови и интерпретации их в качестве возбудителей пневмонии или сепсиса рекомендовалось назначение оксациллина (суточная доза – 12 г) или цефазолина (суточная доза – 6 г).

При выделении резистентных к метициллину золотистых стафилококков (MRSA) — ванкомицин (суточная доза — 2 г), цефтаролин (суточная доза — 1,8 г), линезолид (суточная доза — 1,2 г) [9].

Составлена универсальная тактика АБТ для лечения тяжелой бактериальной пневмонии. ЛП выбора являлись цефтаролин и линезолид по причине высокой активности в отношении пневмококков (чувствительных и резистентных к пенициллину) и стафилококков (чувствительных и резистентных к метициллину) [9].

В ВМР 4-й версии описана тактика ведения пациента с пневмонией, возникшей при проведении искусственной вентиляции легких, для терапии ОРДС взрослых или полиорганной недостаточности. Решение о выборе и назначении АБП принимается с учетом необходимости подавления нозокомиальной бактериальной флоры по данным микробиологического мониторинга и характера предшествующей АБТ [9, 10].

В ВМР 5-й версии добавлена информация по ведению пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с факторами риска (ФР) инфицирования *Pseudomonas aeruginosa* [11].

У пациентов в тяжелом состоянии рекомендована комбинированная терапия защищенными аминопенициллинами (амоксциллин/клавулат, амоксициллин/сульбактам), цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефотаксим, цефтаролин фосамил) внутривенно в комбинации с азитромицином или кларитромицином. Альтернативой являлось применение цефалоспоринов III поколения (цефтриаксон, цефотаксим) внутривенно в комбинации с респираторным фторхинолоном (левофлоксацин, моксифлоксацин) внутривенно [11].

У пациентов с ФР инфицирования *P. aeruginosa* (длительная терапия системными глюкокортикостероидами [ГКС], сопутствующие хронические заболевания, муковисцидоз, вторичные бронхоэктазы, недавний прием системных АБП) рекомендована комбинированная терапия β-лактамом АБП с антисинегнойной активностью (пиперациллин/тазобактам, меропенем, имипенем/циластатин, дорипенем) и цiproфлоксацином или левофлоксацином. Альтернативным вариантом может быть комбинация β-лактамо АБП с антисинегнойной активностью с аминогликозидами II–III поколения и макролидами, либо респираторным фторхинолоном [11].

На основе данных итальянских специалистов (начало 2020 г.) [12], при наличии ФР инфицирования *P. aeruginosa* и без риска множественной (MDR) или экстремальной резистентности (XDR) рекомендованы цефалоспорины с антисинегнойной активностью (цефтазидим, цефепим), фторхинолоны (например, цiproфлоксацин, левофлоксацин), при наличии риска MDR/XDR — карбапенем-сберегающая терапия (цефтолозан/тазобактам) [11].

После изучения данных предыдущих эпидемий гриппа (2009–2010) [13] и вспышек коронавирусной инфекции (2004, 2012 г.) [14] было рекомендовано эмпирическое назначение препаратов, обладающих антистафилококковой активностью (цефтаролин фосамил, линезолид, ванкомицин) в комбинации с азитромицином внутривенно или респираторным фторхинолоном внутривенно у отдельных категорий пациентов (недавно перенесенные оперативные вмешательства, госпитализации или пребывание в доме престарелых, наличие постоянного внутривенного катетера, диализ) [11].

В случае клинической неэффективности, развития нозокомиальных осложнений выбор режима АБТ рекомендовалось осуществлять на основании выявления ФР резистентных возбудителей, анализе предшествующей терапии, результатов микробиологической диагностики (цефтолозан/тазобактам, пиперациллин/тазобактам, цефепим/сульбактам, меропенем, дорипенем, имипенем/циластатин, цефтазидим/авибактам, тигециклин, азтреонам, амикацин и др.) [11].

Раздел «Антибактериальная терапия при осложненных формах инфекции» в ВМР 6-й версии остался без изменений [15].

В ВМР 7-й версии добавлены только признаки присоединения бактериальной инфекции, при которой необходима АБТ, тогда как информация по тактике назначения АБП не изменилась по сравнению со 5-й и 6-й версиями [16].

В ВМР 8-й и 9-й версиях не внесено значительных изменений, однако указана необходимость использования пероральных форм АБП, ступенчатой терапии с целью уменьшения нагрузки на медицинский персонал. Также добавлены препараты при клинической неэффективности и развитии нозокомиальных осложнений — тигециклин, телаванцин [17–19].

В ВМР 10-й версии тактика назначения АБТ претерпела значительные изменения. Так, впервые пациенты разделены на находящиеся на амбулаторном и стационарном лечении. Также выделены 2 группы пациентов: I — пациенты с нетяжелой внебольничной пневмонией (ВП) без сопутствующих заболеваний, не принимавшие за последние 3 мес АБП более 2 дней и не имеющие других ФР; II — пациенты с нетяжелой ВП с сопутствующими заболеваниями и (или) принимавшие за последние 3 мес АБП более 2 дней и (или) имеющие другие ФР. К ФР инфицирования редкими и (или) полирезистентными возбудителями относят пребывание в доме престарелых или других учреждениях длительного ухода, наличие госпитализаций по любому поводу в течение >2 сут в предшествующие 90 дней, внутривенная терапия, наличие сеансов диализа или лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней [20].

АБТ нетяжелой ВП в стационаре у пациентов из группы I включала амоксициллин/клавулановую кислоту и другие ингибиторозащищенные пенициллины (ИЗП). В качестве альтернативы предлагались респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин). Пациентом из группы II рекомендуется назначение амоксициллина/клавулановой кислоты и других ИЗП или цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтриаксон/сульбактам) внутривенно, внутримышечно или респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) внутривенно. Возможно назначение цефтаролина, но только при высокой распространенности пенициллинорезистентных *Streptococcus pneumoniae* (ПРП) в регионе или наличии индивидуальных ФР инфицирования ПРП, а также эртапенем. Эртапенем необходимо использовать по ограниченным показаниям — пациентом из учреждений длительного ухода, наличия ФР аспирации, пожилой и старческий возраст с множественной сопутствующей патологией [20].

У пациентов, находящихся на лечение в госпитале, рекомендовалось назначение парентеральных лекарственных форм [20].

Изменения также коснулись терапии пациентов, госпитализированных в ОРИТ. АБТ назначалась в зависимости от ФР у данных пациентов [20]:

- 1-я группа — пациенты без дополнительных ФР. Режим АБТ: амоксициллин/клавулановая кислота или ампициллин/сульбактам или цефотаксим или цефтриаксон или цефтаролин в комбинации с азитромицином или кларитромицином. В качестве альтернативы предлагается амоксициллин/клавулановая кислота или ампициллин/сульбактам или цефотаксим или цефтриаксон или цефтаролин или цефтриаксон/сульбактам в комбинации с моксифлоксацином или левофлоксацином [20];
- 2-я группа — пациенты с ФР инфицирования ПРП. Рекомендованный режим АБТ: цефтаролин или цефотаксим ( $\geq 6$  г/сут) или цефтриаксон (4 г/сут) в комбинации с азитромицином или кларитромицином. Альтернативный режим включает цефтаролин или цефотаксим или цефтриаксон или цефтриаксон/сульбактам в комбинации с моксифлоксацином или левофлоксацином [20];
- 3-я группа — пациенты с ФР инфицирования *P. aeruginosa*. Рекомендовано назначение пиперациллина/тазобактама или цефепима или меропенема или имипенема в комбинации с цiproфлоксацином или левофлоксацином, либо пиперациллина/тазобактама или цефепима или меропенема или имипенема в комбинации с азитромицином или кларитромицином с возможным добавлением в схему амикацина [20];
- 4-я группа — пациенты с ФР инфицирования MRSA. Рекомендованный режим АБТ для них включает 2 схемы: 1) амоксициллин/клавулановая кислота или ампициллин/сульбактам или цефотаксим или цефтриаксон в комбинации с азитромицином или кларитромицином, либо в комбинации с линезолидом или ванкомицином; 2) цефтаролин в комбинации с азитромицином или кларитромицином. В качестве альтернативы также предлагается 2 варианта: 1) амоксициллин/клавулановая кислота или ампициллин/сульбактам или цефотаксим или цефтриаксон или цефтриаксон/сульбактам в комбинации с моксифлоксацином или левофлоксацином в комбинации с линезолидом или ванкомицином; 2) цефтаролин в комбинации с моксифлоксацином или левофлоксацином [20];
- 5-я группа — пациенты с ФР инфицирования энтеробактериями  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра (+). Режим АБТ: имипенем или меропенем или эртапенем в комбинации с азитромицином или кларитромицином, либо имипенем или меропенем или эртапенем в комбинации с моксифлоксацином или левофлоксацином [20];
- 6-я группа — пациенты с подтвержденной/предполагаемой аспирацией. Режим АБТ: ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавулановая кислота, пиперациллин/тазобактам, эртапенем в комбинации с азитромицином или кларитромицином. В качестве альтернативы предлагается ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавулановая кислота, пиперациллин/тазобактам, эртапенем в комбинации с моксифлоксацином или левофлоксацином [20].

В ВМР 11-й версии данный раздел остался без изменений [21]. В ВМР 12-й версии раздел расширили и помимо АБТ добавили антимикотическую терапию, что привело к изменению названия раздела на «Антибактериальная и антимикотическая терапия при осложненных формах инфекции». Расписана тактика лечения у пациентов с COVID-19 и инвазивным аспергиллезом (COVID-ИА) или инвазивным

кандидозом (COVID-ИК), т.к. данные микозы встречаются у пациентов с COVID-19 чаще, чем другие (мукоормикоз и пр.). Препараты выбора для лечения COVID-ИА — вориконазол (внутривенно  $2 \times 6$  мг/кг в 1-е сутки, затем  $2 \times 4$  мг/кг/сут) и изавуконазол (внутривенно  $3 \times 200$  мг в 1–2-е сутки, затем — 200 мг/сут). После стабилизации состояния пациента возможно пероральное применение данных ЛП. Альтернативные ЛП (липосомальный амфотерицин В внутривенно 3 мг/кг/сут, липидный комплекс амфотерицин В внутривенно 5 мг/кг/сут и каспофунгин внутривенно 70 мг в 1-й день, затем — 50 мг/сут) рекомендуют назначать при невозможности применения вориконазола или изавуконазола. Продолжительность противогрибковой терапии — 4–6 нед. Риск развития COVID-ИК у больных в ОРИТ без специфических ФР (например, выраженной нейтропении) невысок, поэтому рутинная первичная антифунгальная профилактика не рекомендуется. Раннее эмпирическое назначение эхинокандинов повышает выживаемость пациентов с ИК. В качестве показаний для эмпирической терапии COVID-ИК у больных в ОРИТ указаны резистентная к адекватной терапии АБП лихорадка продолжительностью  $>4$  сут в сочетании с наличием  $\geq 2$  ФР (длительное использование центрального венозного катетера [ЦВК], полное парентеральное питание, применение ГКС или других иммуносупрессоров). При наличии ФР COVID-ИК и клинических признаков септического шока эмпирическую антимикотическую терапию рекомендуется начинать немедленно. В качестве препаратов выбора для эмпирической терапии COVID-ИК указаны анидулафунгин (внутривенно 200 мг в 1-й день, затем — 100 мг/сут), каспофунгин (внутривенно 70 мг в 1-й день, затем — 50 мг/сут) и микафунгин (внутривенно 100 мг/сут). При назначении эмпирической терапии COVID-ИК указана необходимость заменить ЦВК (не по проводнику), а также взять на посев анализ крови ( $\geq 40$  мл в сутки для взрослого пациента), материал из возможных локусов диссеминации и дистального фрагмента ЦВК [22].

При выделении *Candida* spp. из стерильных в норме субстратов (кровь, спинномозговая жидкость и пр.) в течение 24 ч рекомендуется назначить противогрибковый ЛП и заменить ЦВК (не по проводнику). Анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин указаны в качестве препаратов выбора для целенаправленной терапии всех вариантов COVID-ИК, кроме менингита и эндофтальмита. Триаольные ЛП (вориконазол внутривенно или перорально 6 мг/кг 2 раза в 1-е сутки, затем по 4 мг/кг 2 раза в сутки; флуконазол внутривенно или перорально 12 мг/кг в 1-е сутки, затем по 6 мг/кг/сут) рекомендуется назначать только в случае выделения чувствительного к препарату возбудителя COVID-ИК при стабильном состоянии пациента, а также для лечения кандидозного менингита и эндофтальмита. Для деескалационной терапии после стабилизации больного на фоне применения эхинокандина рекомендуется применять вориконазол и флуконазол, а при неэффективности, токсичности или недоступности эхинокандинов — липосомальный амфотерицин В (внутривенно 3 мг/кг/сут) и липидный комплекс амфотерицина В (внутривенно 5 мг/кг/сут). Амфотерицин В, позаконазол и итраконазол не рекомендованы для лечения ИК. Продолжительность лечения —  $\geq 14$  сут после исчезновения клинических признаков COVID-ИК и отрицательного посева крови. Тактика АБТ осталась без изменений [22].

В ВМР 13-й (текущей) версии данный раздел остался без изменений [23].

Этиотропное лечение. Перечень ЛП для этиотропной терапии также менялся. Во 2-й версии авторы выделили несколь-

ко препаратов этиологической направленности, которые, как правило, использовались в комбинации. К ним относились рибавирин, лопинавир + ритонавир и интерферон- $\beta$ -1b (ИФН- $\beta$ 1b) [7]. В 3-й версии перечень не изменился [8]. В 4-й версии добавили хлорохин, гидроксихлорохин, тогда как рибавирин был исключен [9]. В 5-й версии добавили азитромицин (в комбинации с гидроксихлорохином) [11]. В 6-й версии появился рекомбинантный ИФН- $\alpha$ 2b в виде раствора для интраназального введения [15]. В 7-ю версию внесли фавипиравир, а также ремдесивир и умифеновир [16]; данные препараты были указаны в версиях с 4-й по 6-ю, однако с указанием, что они находились на стадии клинических испытаний [9, 11, 13]. В ВМР 8-й версии убрали ИФН- $\beta$ 1b [17, 18]. Данный перечень ЛП не менялся до 10-й версии. В 11-й версии из перечня убрали гидроксихлорохин, но добавили рекомбинантные моноклональные антитела (МАТ) человека класса IgG1, а именно однокомпонентные (бамланивимаб), а также комбинированные (бамланивимаб в комбинации с этесевимабом; казиривимаб в комбинации с имдевимабом) препараты [21]. В 12-й версии перечень препаратов остался без изменений, но из раздела убрали информацию о препаратах на основе МАТ [22]. Однако в 13-й версии данные препараты вернули в перечень с указанием приоритетных группы первого и второго уровня для их назначения, уточнив, что их назначение возможно только при наличии решения врачебной комиссии и разрешения на временное обращение [23].

Таким образом, согласно последней версии ВМР к рекомендуемым препаратам для этиотропной терапии относятся фавипиравир, ремдесивир, умифеновир и ИФН- $\alpha$ 2b, МАТ человека класса IgG1 – однокомпонентные (бамланивимаб), а также комбинированные (бамланивимаб в комбинации с этесевимабом; казиривимаб в комбинации с имдевимабом) [23].

**Патогенетическая терапия.** Информация по патогенетической терапии в ВМР 2-й и 3-й версии ограничивается общими рекомендациями по обеспечению пациентов достаточным количеством жидкости, проведению инфузионной терапии у пациентов в тяжелом состоянии и форсированного диуреза для профилактики отека головного мозга и отека легких. Рекомендуется назначение ацетилцистеина, амброксола, карбоцистеина, комбинированных препаратов, растительных средств на основе экстракта плюща, тимьяна, первоцвета для улучшения отхождения мокроты при продуктивном кашле. При наличии бронхообструктивного синдрома авторы рекомендуют проводить бронхолитическую ингаляционную терапию с использованием салбутамола, фенотерола, комбинированных средств (ипратропия бромид + фенотерол). Для коррекции электролитных нарушений рекомендуются препараты калия, глюконат кальция 10%, а для антиоксидантного эффекта – внутривенное введение 5% раствора аскорбиновой кислоты [7, 8].

В ВМР 4-й версии впервые говорится об избыточном ответе иммунной системы, результатом которого является фатальный цитокиновый шторм и повышение уровня интерлейкина-6 (ИЛ6) [24, 25]. Авторы рекомендуют применять ингибиторы ИЛ6 (тоцилизумаб и сарилумаб) при тяжелом респираторном дистресс-синдроме с признаками «цитокинового шторма» [9].

В 5-й версии приведена более подробная информация по применению тоцилизумаба и сарилумаба – рекомендуемые показания, сроки назначения, противопоказания. Для лечения пациентов с COVID-19 со среднетяжелым и тяжелым течением авторы рекомендуют включить препарат тоцилизумаб в дозе 4–8 мг/кг (средняя доза – 400 мг). При частич-

ном или неполном ответе эту дозу вводят повторно через 12 ч; максимум – 4 дозы с интервалом 12 ч. Также в 5-й версии впервые затронута тема высокого риска развития у пациентов с COVID-19 синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и венозной тромбоэмболии [25]. Рекомендовано включать в схемы терапии таких пациентов препараты низкомолекулярного гепарина (НМГ). Приведены критерии к назначению [11].

В ВМР 6-й версии более подробно расписаны условия для назначения ингибиторов ИЛ6 (тоцилизумаб и сарилумаб). В качестве дополнительной терапии для подавления гипервоспаления и развития серьезных поражений легких и других органов, рекомендуется назначение таблетированного препарата барицитиниб (относится к группе ингибиторов янус-киназ). Также в 6-й версии впервые говорится о пользе применения ГКС. Авторы рекомендуют применение дексаметазона, но только у пациентов с подтвержденным ОРДС. Впервые говорится о необходимости скрининга нарушений гемостаза у пациентов с COVID-19 [26, 27]. К препаратам для антикоагулянтной терапии помимо гепарина, добавили НМГ. Назначение НМГ в профилактических дозах показано всем госпитализированным пациентам [28]. Тем пациентам, кому назначение НМГ и гепарина противопоказано (иммунная тромбоцитопения) рекомендуется использовать фондапаринукс натрия [15].

В ВМР 7-й версии к перечню препаратов, использующихся для блокирования «цитокинового шторма», добавили канакинумаб (МАТ к ИЛ1 $\beta$ ), а для подавления гипервоспаления и развития серьезных поражений легких и других органов – тофацитиниб. Из ГКС добавили метилпреднизалон. Для антикоагулянтной терапии при недоступности НМГ или противопоказаниях к ним рекомендовано использование нефракционированного гепарина [16].

В 8-й версии более подробно расписана роль ГКС в терапии COVID-19, условия назначения, режимы дозирования. Описан положительный эффект дексаметазона в отношении снижения смертности [29, 30]. Не рекомендовано использовать ГКС для профилактики или лечения COVID-19 от легкой до умеренной степени. Перечень ГКС препаратов не изменился. В качестве антикоагулянтов для продленной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений рекомендуется назначение профилактических доз эноксапарина и ривароксабана. К препаратам-ингибиторам ИЛ6 добавили левелимаб. Перечень препаратов МАТ к ИЛ1 не изменился [17, 18].

ВМР 9–11 версий дополнены показаниями к применению, режимами дозирования, противопоказаниями и другой важной информацией, касающейся назначения указанных препаратов, однако их перечень не изменился [19, 20].

В ВМР 12-й версии добавили информацию о том, что данные о целесообразности рутинного использования высоких доз антикоагулянтов у госпитализированных больных вне блока интенсивной терапии противоречивы [22].

В текущие ВМР (13-я версия) впервые добавили возможные замены ЛП. Так, барицитиниб и тофацитиниб в случае отсутствия могут быть заменены на упадацитиниб. Надропарин кальция, парнапарин натрия и фондапаринукс натрия могут быть заменены любым доступным препаратом гепарина для парентерального введения. Фавипиравир на этапе стационарного лечения может быть заменен препаратом ремдесивир. В случае отсутствия препарата тоцилизумаб может быть использован препарат сарилумаб или двойная дозировка олокизумаба или левелимаба [23].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Проведенный обзор ВМР показал динамику изменения перечня АБП, а также ЛП для этиотропного и патогенетического лечения. С появлением определенного количества наблюдений и их анализа рекомендации совершенствовались. Важным для практического здравоохранения стало разделение пациентов, находящиеся на амбулаторном и стационарном лечении, определение места ГКС, антикоагулянтов. Патогенетическая терапия, направленная на предупреждение и лечение респираторного дистресс-синдрома и «цитокинового шторма» появляется в ВМР 5-й версии, определяясь с набором рекомендуемых препаратов. Поскольку препараты на основе МАТ не зарегистрированы в Российской Федерации, немаловажным стало указание приоритетных групп для их назначения. С учетом издаваемых ВМР прогнозирование потребности в ЛП и оптимальный их перечень, созданный на основе научно обоснованных фармакоэкономических подходов, поможет формировать ассортимент ЛП оперативно и качественно для исключения недостатка ЛП в условиях меняющейся эпидемиологической ситуации.

\*\*\*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

**Литература/Reference**

1. Бородулина Е.А., Ширококов Я.Е., Гладунова Е.П. и др. Диагностика и фармакотерапия вирус-ассоциированных поражений легких. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020; 29 (3): 61–6 [Borodulina E.A., Shirobokov Y.E., Gladunova E.P. et al. Virus-associated lung disease. *Clinical pharmacology and therapy*. 2020; 29 (3): 61–6 (in Russ.)]. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-3-61-66
2. Кудлай Д.А., Ширококов Я.Е., Гладунова Е.П. и др. Диагностика COVID-19. Способы и проблемы обнаружения вируса SARS-CoV-2 в условиях пандемии. *Врач*. 2020; 31 (8): 5–10 [Kudlay D., Shirobokov Ya., Gladunova E. et al. Diagnosis of COVID-19. Methods and problems of virus SARS-CoV-2 detection under pandemic conditions. *Vrach*. 2020; 31 (8): 5–10 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-08-01>
3. Malkova A., Kudlay D., Kudryavtsev I. et al. Immunogenetic Predictors of Severe COVID-19. *Vaccines*. 2021; 9: 211. DOI: 10.3390/vaccines9030211
4. Старшинова А.А., Кушнарева Е.А., Кудлай Д.А. и др. Возможности лечения больных с COVID-19: анализ данных литературы. *Трансляционная медицина*. 2020; 7 (3): 30–7 [Starshinova A.A., Kushnareva E.A., Kudlay D.A. et al. Prospects for a COVID-19 treatment: review. *Translational Medicine*. 2020; 7 (3): 30–7 (in Russ.)]. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-3-30-37
5. Гудима Г.О., Хаитов Р.М., Кудлай Д.А. и др. Молекулярно-иммунологические аспекты диагностики, профилактики и лечения коронавирусной инфекции. *Иммунология*. 2021; 42 (3): 198–210 [Gudima G.O., Khaitov R.M., Kudlay D.A. et al. Molecular immunological aspects of diagnostics, prevention and treatment of coronavirus infection. *Immunologiya*. 2021; 42 (3): 198–210 (in Russ.)]. DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210
6. Козлов В.А., Савченко А.А., Кудрявцев И.В. и др. Клиническая иммунология. Красноярск: Поликор, 2020; 386 с. [Kozlov V.A., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V. et al. *Klinicheskaya immunologiya*. Krasnoyarsk: Polikor, 2020; 386 s. (in Russ.)]. DOI: 10.17513/np.438
7. Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV). Временные методические рекомендации. Версия 2 (03.02.2020). М.: Минздрав России, 2020 [Profilaktika diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (2019-nCoV). Vremennyye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 2 (03.02.2020). М.: Minzdrav Rossii, 2020 (in Russ.)].
8. Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV). Временные методические рекомендации. Версия 3 (03.03.2020). М.: Минздрав России, 2020 [Profilaktika diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (2019-nCoV). Vremennyye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 3 (03.03.2020). М.: Minzdrav Rossii, 2020 (in Russ.)].

9. Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 4 (27.03.2020). М.: Минздрав России, 2020 [Profilaktika diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Vremennyye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 4 (27.03.2020). М.: Minzdrav Rossii, 2020 (in Russ.)].
10. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. Interim guidance, 2020.
11. Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 5 (08.04.2020). М.: Минздрав России, 2020 [Profilaktika diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Vremennyye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 5 (08.04.2020). М.: Minzdrav Rossii, 2020 (in Russ.)].
12. Pogue J.M., Kaye K.S., Veve M. et al. 2406. «Real-world» Treatment of Multidrug-Resistant (MDR) or Extensively Drug-Resistant (XDR) *P. aeruginosa* Infections With Ceftolozane/Tazobactam (C/T) vs. a Polymyxin or Aminoglycoside (Poly/AG)-based Regimen: A Multicenter Comparative Effectiveness Study. *Open Forum Infect Dis Oxford University Press (OUP)*. 2018; 5 (№ suppl. 1): S719–S719. DOI: 10.1093/ofid/ofy210.2059
13. Карпова Л.С., Соминина А.А., Дмитриева М.Н. и др. Сравнительный анализ пандемии гриппа а(H1N1)pdm09 в России (2009–2010 гг.) и последующих эпидемий (2011–2014 гг.). *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014; 6 (79): 8–16 [Karpova L.S., Somnina A.A., Dmitrieva M.N. et al. Sravnitel'nyi analiz pandemii gripa a(H1N1)pdm09 v Rossii (2009–2010 gg.) i posleduyushchikh epidemii (2011–2014 gg.). *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*. 2014; 6 (79): 8–16 (in Russ.)].
14. Стовба Л.Ф., Лебедев В.Н., Петров А.А. и др. Новый коронавирус, вызывающий заболевание человека. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2015; 2: 68–74 [Stovba L.F., Lebedev V.N., Petrov A.A. et al. Emerging Coronavirus Which Gives Rise to the Disease in Humans. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2015; 2: 68–74 (in Russ.)]. DOI: 10.21055/0370-1069-2015-2-68-74
15. Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 6 (24.04.2020). М.: Минздрав России, 2020 [Profilaktika diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Vremennyye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 6 (24.04.2020). М.: Minzdrav Rossii, 2020 (in Russ.)].
16. Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 7 (03.06.2020). М.: Минздрав России, 2020 [Profilaktika diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Vremennyye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 7 (03.06.2020). М.: Minzdrav Rossii, 2020 (in Russ.)].
17. Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 8.1 (01.10.2020). М.: Минздрав России, 2020 [Profilaktika diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Vremennyye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 8.1 (01.10.2020). М.: Minzdrav Rossii, 2020 (in Russ.)].
18. Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 8 (03.09.2020). М.: Минздрав России, 2020 [Profilaktika diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Vremennyye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 8 (03.09.2020). М.: Minzdrav Rossii, 2020 (in Russ.)].
19. Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 9 (26.10.2020). М.: Минздрав России, 2020 [Profilaktika diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Vremennyye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 9 (26.10.2020). М.: Minzdrav Rossii, 2020 (in Russ.)].
20. Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 10 (08.02.2020). М.: Минздрав России, 2021 [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Vremennyye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 10 (08.02.2020). М.: Minzdrav Rossii, 2021 (in Russ.)].
21. Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 11 (07.05.2021). М.: Минздрав России, 2021 [Profilaktika diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Vremennyye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 11 (07.05.2021). М.: Minzdrav Rossii, 2021 (in Russ.)].
22. Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 12 (21.09.2021). М.: Минздрав России, 2021 [Profilaktika diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Vremennyye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 12 (21.09.2021). М.: Minzdrav Rossii, 2021 (in Russ.)].

23. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 13 (14.10.2021). М.: Минздрав России, 2021 [Ministerstvo zdavookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. Profilaktika diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 13 (14.10.2021). M.: Minzdrav Rossii, 2021 (in Russ.)].

24. Tang Y., Liu J., Zhang D. et al. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front Immunol.* 2020; 11: 1708. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01708

25. Coomes E.A., Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2020; 30 (6): 1–9. DOI: 10.1002/rmv.2141

26. Asakura H., Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol.* 2021; 113 (1): 45–57. DOI: 10.1007/s12185-020-03029-y

27. Luo L., Xu M., Du M. et al. Early coagulation tests predict risk stratification and prognosis of COVID-19. *Aging (Albany NY).* 2020; 12 (16): 15918–37. DOI: 10.18632/aging.103581

28. Hunt B.J., De Paula E. V., McIntock C. et al. Prophylactic anticoagulation for patients in hospital with COVID-19. *BMJ.* 2021; 372: n487. DOI: 10.1136/bmj.n487

29. Horby P., Lim W.S., Emberson J.R. et al. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 384 (8): 693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436

30. Sterne J.A.C. et al. Association between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality among Critically Ill Patients with COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 2020; 324 (13): 1330–41. DOI: 10.1001/jama.2020.17023

## TIME COURSE OF CHANGES IN THE LIST OF DRUGS FOR THE TREATMENT OF COVID-19 IN THE TEMPORARY GUIDELINES

Ya. Shirobokov<sup>1</sup>; Professor E. Gladunova<sup>1</sup>, PharmD; Professor E. Borodulina<sup>1</sup>, MD; Professor D. Kudlay<sup>2,3</sup>, MD; Associate Professor L. Povalyaeva<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences

<sup>1</sup>Samara State Medical University

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia

<sup>3</sup>State Research Center "Institute of Immunology", Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow

To identify the features of treatment for coronavirus infection (COVID-19), the authors have analyzed changes in the list of drugs and treatment regimens described in the temporary clinical guidelines.

**Key words:** infectious diseases, COVID-19, coronavirus infection, community-acquired pneumonia, drug provision, temporary clinical guidelines.

**For citation:** Shirobokov Ya., Gladunova E., Borodulina E. et al. Time course of changes in the list of drugs for the treatment of COVID-19 in the temporary guidelines. *Vrach.* 2021; 32 (11): 29–35. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-11-06>

**Об авторах/About the authors:** Gladunova E.P. ORCID: 0000-0002-8137-7197; Borodulina E.A. ORCID: 0000-0002-3063-1538; Kudlay D.A. ORCID: 0000-0003-1878-4467; Povalyaeva L.V. ORCID: 0000-0002-2546-1837