

УДК 615.036-616.921-616.24-002



ПОЛИПРАГМАЗИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СТАЦИОНАРНЫХ БОЛЬНЫХ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

В.И. Петров, А.Ю. Рязанова, Н.С. Привальцева, Д.А. Некрасов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

E-mail: nastasyakus@mail.ru

Получена 22.04.2022

После рецензирования 20.05.2022

Принята к печати 10.06.2022

Цель. Выявить случаи полипрагмазии и разработать пути оптимизации фармакотерапии пациентов с COVID-19, госпитализированных в инфекционные отделения.

Материалы и методы. Для оценки объема и структуры потребления ЛС в инфекционных отделениях Волгоградской области, перепрофилированных для лечения больных COVID-19 в 2020 и 2021 гг., был проведен АТС/DDD-анализ с расчетом показателей DDD/100 койко-дней и выборочный анализ 500 листов назначений.

Результаты. Одновременно 5 и более ЛС принимали 96,8% пациентов. Антибактериальные ЛС встречались в 74,3% проанализированных врачебных назначений в 2020 г. и в 73,5% в 2021 г., суммарный объем потребления составил 102,9 DDD/100 койко-дней в 2020 г. и 95,7 DDD/100 койко-дней в 2021 г. Были выявлены случаи множественных введений ГИБП и применение циклофосамида. В 73,6% врачебных назначений 2020 г. и 85,4% в 2021 г. применялся омепразол в дозе 40 мг в сутки (77,3 и 84,6 PDD/100 койко-дней соответственно). В 2021 г. были выявлены случаи одновременного назначения ацетилцистеина под торговым наименованием «Флуимуцил®» внутривенно с таблетированными формами амброксола и ацетилцистеина под наименованием «АЦЦ®». Суммарное потребление гепатотоксичных ЛС составило 269,2 DDD/100 койко-дней в 2020 г. и 401,5 DDD/100 койко-дней в 2021 г.

Заключение. Отсутствие препаратов с доказанной эффективностью для лечения COVID-19, отработанных алгоритмов лечения, наличие высокой летальности пациентов в стационаре привели к полипрагмазии, избыточному назначению ЛС в стационаре. Назначение антибактериальных ЛС, омепразола, муколитиков, гепатотоксичных препаратов, иммуносупрессоров в инфекционных стационарах должно быть ограничено и проводиться под контролем клинического фармаколога.

Ключевые слова: полипрагмазия; COVID-19; АТС/DDD анализ; антибиотики; иммуносупрессоры; муколитики; омепразол; лекарственно-индуцированное повреждение печени

Список сокращений: МНН – международное непатентованное название; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ГКС – глюкокортикостероиды; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; ИПП – ингибиторы протонной помпы; АПФ2 – ангиотензин превращающий фермент 2; ОРДС – острый респираторный дистресс синдром; ЛС – лекарственные средства; РФ – Российская Федерация; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; Сд – стандартная доза; СК – стандартная курсовая доза; DDD – средняя поддерживающая суточная доза; PDD – средняя назначенная суточная доза; NDDD – число средних поддерживающих доз; NPDD – число средних назначенных суточных доз; ДИ – доверительный интервал; ПИТ – палата интенсивной терапии; НЛР – нежелательные лекарственные реакции; ЛИПП – лекарственно-индуцированное поражение печени.

POLYPHARMACY IN MANAGEMENT OF IN-PATIENTS WITH NOVEL CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19)

V.I. Petrov, A.Yu. Ryzanova, N.S. Privaltseva, D.A. Nekrasov

Volgograd State Medical University
1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400131

E-mail: nastasyakus@mail.ru

Received 22 April 2022

After peer review 20 May 2022

Accepted 10 June 2022

Для цитирования: В.И. Петров, А.Ю. Рязанова, Н.С. Привальцева, Д.А. Некрасов. Полипрагмазия при лечении стационарных больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Фармация и фармакология*. 2022;10(3): 267-277. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-3-267-277

© В.И. Петров, А.Ю. Рязанова, Н.С. Привальцева, Д.А. Некрасов, 2022

For citation: V.I. Petrov, A.Yu. Ryzanova, N.S. Privaltseva, D.A. Nekrasov. Polypharmacy in management of in-patients with novel coronavirus disease (COVID-19). *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(3):267-277. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-3-267-277

The aim. To identify polypharmacy cases and develop the ways to optimize pharmacotherapy of patients with COVID-19 hospitalized in infectious disease facilities.

Materials and methods. ATC/DDD analysis with calculation of DDDs/100 bed days and a sample analysis of 500 patients' prescriptions were performed for presenting drug utilization statistics in the infectious disease facilities of Volgograd region, which had been reassigned to treat patients with COVID-19 in 2020 and 2021.

Results. Five or more drugs were administered simultaneously in 96.8% of patients. Antibacterial drugs were in 74.3% of the analyzed prescriptions in 2020 and in 73.5% in 2021. The total consumption of antibiotics was 102.9 DDDs/100 bed-days in 2020 and 95.7 DDDs/100 bed-days in 2021. The cases of multiple administrations of biological disease modifying antirheumatic drugs and the use of cyclophosphamide have been identified. In 73.6% of prescriptions in 2020 and 85.4% of 2021, omeprazole at the dose of 40 mg per day was used (77.3 and 84.6 DDDs/100 bed-days, respectively). In 2021, there were cases of concomitant intravenous prescribing of acetylcysteine under the trade name of Fluimucil® with tableted forms of am-broxol and acetylcysteine under the name of ACC®. The cumulative consumption of hepatotoxic drugs was 269.2 DDDs/100 bed-days in 2020 and 401.5 DDDs/100 bed-days in 2021.

Conclusion. Lack of drugs with proven effectiveness for treatment of COVID-19, worked-out treatment algorithms, a high mortality of patients in the hospitals led to polypharmacy, excessive prescribing of drugs in the hospitals. The prescription of antibacterial drugs, omeprazole, mucolytics, hepatotoxic drugs, immunosuppressors in infectious hospitals should be monitored by clinical pharmacologist.

Keywords: polypharmacy; COVID-19; ATC/DDD analysis; antibiotics; immunosuppressors; mucolytics; omeprazole; drug-induced liver injury

Abbreviations: INN – international nonproprietary name; GEBP – genetically engineered biological; GCS – glucocorticosteroid; NSAIDs – nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PPIs – Proton Pump Inhibitors; ACE – angiotensin converting enzyme; ARDS – acute respiratory distress syndrome; MP(s) – medicinal preparations; RF – Russian Federation; WHO – World Health Organization; SD – standard dose; SCD – standard course dose; DDD – defined daily dose; PDD – prescribed daily dose; NDDDs – Number of Defined Daily Doses; NPDDs – Number of prescribed Daily Doses; CI – confidence interval; ICU – intensive care unit; ADR – adverse drug reactions; DILI – drug-induced liver injury.

ВВЕДЕНИЕ

В условиях пандемии COVID-19 отмечается стремительный рост применения как новых, так и старых препаратов «off-label», эффективность и безопасность которых недостаточно изучена. Высокая летальность, отсутствие препаратов с доказанной эффективностью, стремление помочь пациенту может приводить к назначению большого количества лекарственных средств (ЛС) – полипрагмазии.

Термин «полипрагмазия» (polypragmasia, от греч. poly – много, pragma – предмет, вещь) или в зарубежной литературе «полифармация» (polypharmacy, от греч. poly – много и pharmasy – лекарство) впервые появился в медицинской литературе более 150 лет назад и определялся как «смешивание множества ЛС в одном рецепте», «использование множества ЛС для лечения одного или нескольких заболеваний». Единого консенсуса в понимании «полипрагмазии» выработано не было [1, 2].

Masnoon N. и соавт. в 2017 году опубликовали данные анализа 1156 англоязычных статей, посвященных проблеме определения «полифармации/полипрагмазии». Было выявлено 138 определений, из которых 111 были только количественными, 15 учитывали длительность одновременного применения ЛС и 12 – качественные определения. В количественных определениях наиболее часто под «полипрагмазией» понимали назначение 5 и более ЛС (45,4% статей, включенных в анализ). Некоторые авторы выделяли малую (одновременное назначение 2-4 ЛС), большую (одновременное назначение 5-9 ЛС) и чрезмерную (одновременное назначение 10 и более ЛС) полипрагмазию. При качественном определении

полипрагмазию описывали как «назначение пациенту большего количества ЛС, чем требует клиническая ситуация»; «одновременное назначение нескольких ЛС»; «одновременное и длительное применение разных ЛС одним и тем же человеком». При этом ряд авторов выделяли уместную (рациональную) полипрагмазию и неуместную (необоснованную) [3].

В настоящее время в сфере здравоохранения Российской Федерации (РФ) ведется активная работа по снижению случаев полипрагмазии в медицинской практике. В приказе Министерства здравоохранения РФ № 575н от 2 ноября 2012 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «клиническая фармакология»¹ в пункте 6 прописано, что в случае одномоментного назначения больному 5 и более наименований ЛС или более 10 наименований при курсовом лечении (полипрагмазии) следует направить больного на консультацию к врачу – клиническому фармакологу.

Причиной одновременного назначения нескольких ЛС может быть наличие сопутствующих заболеваний (мультиморбидность), клинические рекомендации, руководства профессиональных медицинских обществ и стандарты лечения, содержащиеся в некоторых случаях рекомендации по применению комплексной терапии более 5 ЛС только по одному показанию, эффективность которых соответствует высоким уровням доказательности [4].

¹ Приказ Минздрава России от 2 ноября 2012 г. № 575н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «клиническая фармакология». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/5534-prikaz-minzdrava-rossiiot-2-noyabrya-2012-g-575n>

В связи с этим, при анализе терапии, проводимой пациенту, исключительно количественная оценка полипрагмазии является недостаточной и требует более полного изучения обоснованности назначения ЛС, оценки риска развития межлекарственных взаимодействий и нежелательных лекарственных реакций (НЛР).

ЦЕЛЬ. Выявить случаи полипрагмазии и разработать пути оптимизации фармакотерапии пациентов с COVID-19, госпитализированных в инфекционные отделения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки объема и структуры потребления ЛС в инфекционных отделениях Волгоградской области, перепрофилированных для лечения больных COVID-19 в 2020 и 2021 гг., был проведен АТС/DDD-анализ с расчетом показателя DDD/100 койко-дней и выборочный анализ 500 историй болезней и листов назначений, включая листы назначений палат интенсивной терапии (ПИТ) и реанимации.

АТС/DDD методология рекомендована Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в качестве международного стандарта для точной характеристики лекарственных назначений, предоставления статистических данных о потреблении ЛС и проведения сравнительных анализов на международном уровне в рамках одного инструментария [5].

Стоит отметить, что рассматриваемая методология, в отличие от ABC- и VEN-анализа, не зависит от стоимости ЛС, данные легко сопоставимы во времени. Однако отсутствие величин DDD для ряда препаратов, включая ЛС отечественного происхождения, вызывает некоторые трудности. DDD (defined daily dose) – это расчетная средняя поддерживающая суточная доза ЛС, применяемого по основному показанию у взрослых. Эксперты подчеркнули, что данная единица измерения не всегда совпадает с PDD (prescribed daily dose – средняя назначенная суточная доза, выведенная на основании выборки назначений для лечения того или иного заболевания). Тем не менее, учитывая задачи нашего исследования по выявлению случаев полипрагмазии, в качестве критериев оценки объема потребления, в большинстве случаев, нами использовались DDD, опубликованные на сайте центра по методологии лекарственной статистики ВОЗ².

Глюкокортикостероиды (ГКС) являются препаратами первого выбора для лечения больных с цитокиновым штормом. Согласно Российским временным методическим рекомендациям³ для терапии средне-

тяжелой и тяжелой форм COVID-19 могут применяться различные схемы введения глюкокортикостероидов (ГКС) с использованием доз, которые в несколько раз превышали DDD, установленные ВОЗ. Так DDD дексаметазона составляло 1,5 мг, в то время как наиболее часто (32,6% врачебных назначений в 2020 г. и 74,3% в 2021 г.) дексаметазон применялся в дозе 20 мг в сутки в течение 3-х дней с последующим снижением дозы (среднесуточная доза при применении данной схемы – 14 мг из расчета на 1 пациента на 12 койко-дней). Максимальная доза дексаметазона у пациентов, госпитализированных в ПИТ, составляла 80 мг/сутки, также встречались назначения дексаметазона в дозе 24 мг, 32 мг и 48 мг в сутки.

Преднизолон (DDD 10 мг) и метилпреднизолон (DDD 20 мг) назначались редко в очень высоких дозах (преднизолон 300–750 мг/сутки, метилпреднизолон 250–1000 мг/сутки) коротким курсом до 3-х дней. Таким образом, применяемые в реальной клинической практике дозы преднизолона и метилпреднизолона превышали DDD в 12,5–75 раз и при расчете показателя DDD/100 койко-дней были получены высокие значения, не отражающие реальное потребление данных ЛС.

Назначение парентеральных антикоагулянтов согласно Российским временным методическим рекомендациям⁴, как минимум в профилактических дозах, показано всем госпитализированным больным. Указанные на сайте ВОЗ DDD для гепарина, эноксапарина и надропарина составляли 10000 ЕД, 2000 анти-Ха МЕ и 2850 анти-Ха МЕ соответственно, в то время как медиана назначений PDD совпадала с так называемыми средними профилактическими дозами, указанными в рекомендациях (22500 ЕД, 800 анти-Ха МЕ и 11400 анти-Ха МЕ соответственно). Омепразол в большинстве случаев использовался в дозе 40 мг в сутки (73,6% листов назначений), в то время как рекомендуемая доза омепразола по большинству показаний⁵ и DDD, указанная на сайте ВОЗ, составляет 20 мг в сутки. Доза левофлоксацина в большинстве историй болезни составила 1,0 г в сутки при DDD 0,5 г, а азитромицина – 0,5 г при DDD 0,3 г.

В связи с тем, что дексаметазон, парентеральные антикоагулянты, омепразол, левофлоксацин и азитромицин назначались в дозах, превышавших DDD и рекомендуемых ВОЗ, для анализа объема потребления этих ЛС применялись PDD.

Число установленных или назначенных суточных доз (NDDD (number of DDD) или NPDD (number of PDD) ЛС рассчитывалось как отношение количества ЛС к DDD или PDD, показатель DDD/100 койко-дней или PDD/100 койко-дней определялся по отношению к потребляемым NDDD или NPDD за год, умноженному на 100, к суммарному койко-дню за год.

² Центр методологии лекарственной статистики ВОЗ (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/

³ Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 15 (22.02.2022). МЗ РФ; 2022.

⁴ Там же.

⁵ Государственный реестр лекарственных средств. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.

Для отечественных препаратов олокизумаб и левелимаб, не имеющих DDD на сайте ВОЗ, а также для других ГИБП для оценки объёма потребления был рассчитан показатель стандартной дозы (СД – доза, рекомендуемая для введения при лёгком и среднетяжёлом течении COVID-19) на 100 пролеченных больных. Для оценки объёма потребления ЛС, применяемых в отделениях в режиме пульс-терапии (введения высоких доз в течении 3-х дней), рассчитывали стандартную курсовую дозу (СК – медиана назначаемых курсовых доз) по листам назначений и отношение количества СК на 100 пролеченных больных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выборочный анализ историй болезни пациентов, госпитализированных с COVID-19, выявил 11 [8; 13] врачебных назначений ЛС на одного пациента за период госпитализации при одновременном приеме 8 [6; 11] ЛС. Одновременно 5 и более ЛС принимали 96,8% пациентов.

По данным учётно-отчётной документации по выдаче ЛС в отделения для лечения 3750 больных (45 315 койко-дней) в 2020 г. и 5130 больных (58 439 койко-дней) в 2021 г., применялись 117 международных непатентованных наименований (МНН) ЛС в 2020 г. и 129 МНН ЛС в 2021 г., треть из которых не имели DDD на сайте ВОЗ. Согласно данным центра международной лекарственной статистики ВОЗ, невозможно было установить среднюю суточную поддерживающую дозу DDD для препаратов местного применения, включая интраназальные формы интерферона, растворы кристаллоидов, коллоидов, парентерального питания, средств местной и общей анестезии, парентеральных форм нитроглицерина и ацетилцистеина. Отечественные препараты олокизумаб и левелимаб, гепатопротекторы и препараты метаболического действия, применяемые в изучаемых отделениях, отсутствовали в базе данных центра ВОЗ.

Расчёт DDD или PDD/100 койко-дней был произведен для 79 ЛС в 2020 г. и 85 ЛС в 2021 г., среди которых были антимикробные ЛС; средства, влияющие на гемостаз; ГКС и другие иммунодепрессанты; бронхолитики; муколитики; препараты сурфактанта; нестероидные противовоспалительные средства (НПВС); антигистаминные препараты; средства, влияющие на желудочно-кишечный тракт; инсулины; сердечно-сосудистые средства; препараты железа и препараты центрального действия (рис. 1).

Детальному анализу в дальнейшем подвергались ЛС, которые не являются основой терапии COVID-19 или препаратами, обязательными для назначения во всех случаях заболевания, объём потребления которых, тем не менее, был высоким в изучаемых отделениях.

Антибактериальные ЛС

COVID-19, как и любое другое заболевание вирусной этиологии, не является показанием для при-

менения антибактериальных ЛС. Бактериальные инфекции нечасто являются осложнением течения новой коронавирусной инфекции [6, 7], поэтому большинство пациентов с COVID-19, особенно при лёгком и среднетяжёлом течении, не нуждаются в назначении антибактериальной терапии⁶. Тем не менее, в 74,3% врачебных назначений в 2020 г. и в 73,5% в 2021 г. встречались антибиотики, а комбинированная антибактериальная терапия – в 35,6%. В 2020 г. в отделениях в качестве стартовой терапии наиболее часто назначались цефтриаксон в виде монотерапии и в комбинации с азитромицином или левофлоксацином, а в 2021 г. – левофлоксацин или цефтриаксон. Во всех проанализированных листах назначений палаты интенсивной терапии (ПИТ) назначались антибактериальные ЛС, из которых наиболее часто – цефоперазон-сульбактам или меропенем в виде монотерапии или в комбинации с ванкомицином или линезолидом.

Сочетание антибактериальных препаратов широкого спектра действия, особенно β-лактамов, длительное время считалось не рациональным, в том числе и в связи с ослаблением действия бактерицидного антибиотика при одновременном приеме с препаратом бактериостатического действия⁷. Однако ещё до пандемии COVID-19 рост антибиотикорезистентных штаммов и изменение структуры возбудителей внебольничной пневмонии внесли коррективы в клинические рекомендации. Так назначение цефтриаксона в комбинации с азитромицином или левофлоксацином рекомендовано в 2018 г. у госпитализированных пациентов с тяжёлой внебольничной пневмонией бактериальной этиологии⁸.

Применяемые в отделениях дозы антибактериальных ЛС в большинстве случаев совпадали с DDD, рекомендованной ВОЗ (исключение – азитромицин и левофлоксацин). Однако суммарный показатель потребления антибактериальных ЛС превышал 100 DDD/100 койко-дней, что явилось следствием назначения комбинированной антибактериальной терапии.

Проведенный ранее АВС-анализ потребления ЛС в отделениях [8] выявил сокращение доли расхода средств на антибиотики в 2021 г. по сравнению с 2020 г. Так на закупку антибактериальных ЛС в 2020 г. приходилось 52% затрат сегмента А, а в 2021 г. – 13,6%. Тем не менее их суммарное потребление по показателю DDD/100 койко-дней в 2020 г. превышало данные

⁶ Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 15 (22.02.2022). МЗ РФ; 2022.

⁷ Страчунский Л.С. Общие особенности антиинфекционных химиопрепаратов. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – М.: РЦ «Фармединфо», 2007. – 427 с.

⁸ Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония // Российское респираторное общество Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. – 2018. – 97 с. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://minzdrav.midural.ru/uploads/clin_recomend%20PF.pdf

2021 г. лишь на 7% (102,9 DDD/100 койко-дней в 2020 г. и 95,7 DDD/100 койко-дней в 2021 г.). Снижение относительной доли расходов на антибактериальные ЛС в 2021 г. при проведении ABC-анализа связано в большей степени с увеличением расходов на генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и антикоагулянты, а также с ограничением закупок дорогостоящих антибиотиков в пользу наиболее доступных, а не снижением частоты назначения антибактериальных ЛС. Таким образом, именно расчет показателя DDD/100 койко-дней, а не ABC-анализ, позволил оценить и сравнить годовое потребление антибактериальных ЛС независимо от режима дозирования, стоимости, количества пролеченных пациентов и сроков госпитализации (рис. 2).

Назначение антибактериальных ЛС для лечения COVID-19 является проблемой не только для здравоохранения РФ, но и всего мира. Langford B.J. и соавт. [9] проанализировали данные 154 исследований, посвящённых антибиотикотерапии COVID-19 (30623 пациента). Частота назначения антибактериальной терапии составила 74,6% (95% ДИ 68,3–80,0%), что совпадает с полученными нами данными. Тем не менее, только у 8,6% (95% ДИ 4,7–15,2%) пациентов по данным 31 исследования бактериальная ко-инфекция была подтверждена лабораторно. Таким образом, более половины назначений антибактериальных ЛС можно охарактеризовать как назначение большего количества ЛС, чем требует клиническая ситуация.

Одной из наиболее вероятных причин избыточного назначения антибактериальных ЛС в начале пандемии COVID-19, на наш взгляд, может быть приверженность практикующих врачей рекомендуемым ранее схемам эмпирической терапии внебольничной пневмонии бактериальной этиологии. Следует отметить, что в 2021 г., на фоне широкого применения иммуносупрессоров для лечения цитокинового шторма, риск инфекционных осложнений, стёртость клинической картины бактериальной инфекции и изменения в общем анализе крови на фоне приёма ГКС, высокая летальность пациентов в стационаре могли послужить поводом к назначению антибактериальных ЛС пациентам с тяжёлым течением COVID-19 без доказанной бактериальной инфекции.

Глюкокортикостероиды, ГИБП, ингибиторы янус-киназ и цитостатики

Открытие роли гипериммунного ответа или цитокинового шторма как основы патогенеза острого респираторного дистресс-синдрома и мультиорганной дисфункции при COVID-19 послужило поводом для применения противовоспалительных средств, широко используемых в ревматологии.

Дексаметазон был отмечен в 37,5% врачебных назначений пациентам с COVID-19 в 2020 г. и 91,3% в 2021 г. Менее 5% назначений включали преднизолон, метилпреднизолон, барицитиниб и циклофос-

фамид. ГИБП назначались в 3,9% случаев в 2020 г. (тоцилизумаб, олокизумаб, левилимаб) и в 11,6% в 2021 г. (тоцилизумаб, олокизумаб, левилимаб, сарилумаб и секукинумаб).

Преднизолон, секукинумаб и циклофосфамид не входили в стандартные схемы лечения COVID-19, рекомендованные Минздравом РФ и действующие на момент назначения этих ЛС⁹.

Ингибиторы янус-киназ (барицитиниб) и ГИБП согласно рекомендациям, показаны пациентам с COVID-19 в сочетании с ГКС и применялись в изучаемых отделениях совместно с дексаметазоном. ГИБП в большинстве листов назначений вводились пациентам с COVID-19 однократно, однако в случае недостаточной эффективности, согласно рекомендациям, возможно было повторное введение препарата через 12–24 ч.

Несмотря на низкую частоту применения ГИБП (табл. 1), нами были выявлены случаи множественных введений, а также введение циклофосфамида у пациентов, госпитализированных в ПИТ после введений ГИБП. В истории болезни одного пациента было зафиксировано 10 введений 3-х ГИБП, что рассматривается нами как полипрагмазия.

Активная тактика применения иммуносупрессоров для лечения больных COVID-19 обусловлена парадигмой «цитокинового шторма», состояния, при котором слишком сильный иммунный ответ, медиаторами которого выступают чрезмерно продуцируемые провоспалительные цитокины, вызывает обширное поражение легких и состояние склонности к тромбозам. Соответственно, предполагается, что летальный исход наступает в первую очередь по причине воспалительного заболевания легких, нарушения микро- и макроциркуляции и наступающих в конечном итоге дыхательной недостаточности или васкулярной коагулопатии [10].

В связи с этим, у пациентов с прогрессирующей дыхательной недостаточностью при отсутствии эффекта от стандартной терапии в условиях реальной клинической практики в качестве терапии «отчаяния» применялись множественные введения ГИБП, пульс-терапия ГКС и циклофосфамид.

Тем не менее, существует и противоположная точка зрения, связанная с нарушением иммунологического защитного механизма, приводящего к неконтролируемому распространению вируса и поражению органов [11]. Несмотря на активно проводимые по всему миру исследования, патофизиологические процессы, играющие решающую роль в заболеваемости и смертности среди пациентов, по-прежнему остаются неизвестными и требуют дальнейших клинических исследований, в том числе ретроспективные, позволяющие оценить пользу/риск иммуносупрессии у пациентов с COVID-19.

⁹ Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версии 4-14 (27.12.2021). МЗ РФ; 2021.

Омепразол и антисекреторная терапия

Одной из частых причин полипрагмазии, по данным Rambhade S. и соавт. [12], является каскад назначений (prescribing cascade), когда ЛС назначаются для лечения или профилактики нежелательных лекарственных реакций (НЛР), вызванных другими ЛС. В 73,6% врачебных назначений в 2020 г. и 85,4% в 2021 г. применялся омепразол в дозе 40 мг в сутки. Высокая частота назначения антисекреторной терапии у пациентов с COVID-19 на фоне широкого применения ГКС, антикоагулянтов, НПВС и высокого

риска желудочно-кишечных кровотечений наиболее вероятно проводилась с профилактической, а не лечебной целью.

Еще до пандемии COVID-19 ретроспективные когортные исследования выявили повышенный риск развития внебольничной и нозокомиальной пневмонии на фоне применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) [13–15]. В настоящее время приём ИПП рассматривается многими авторами как независимый фактор риска более тяжёлых исходов и у пациентов с COVID-19 [16–22].

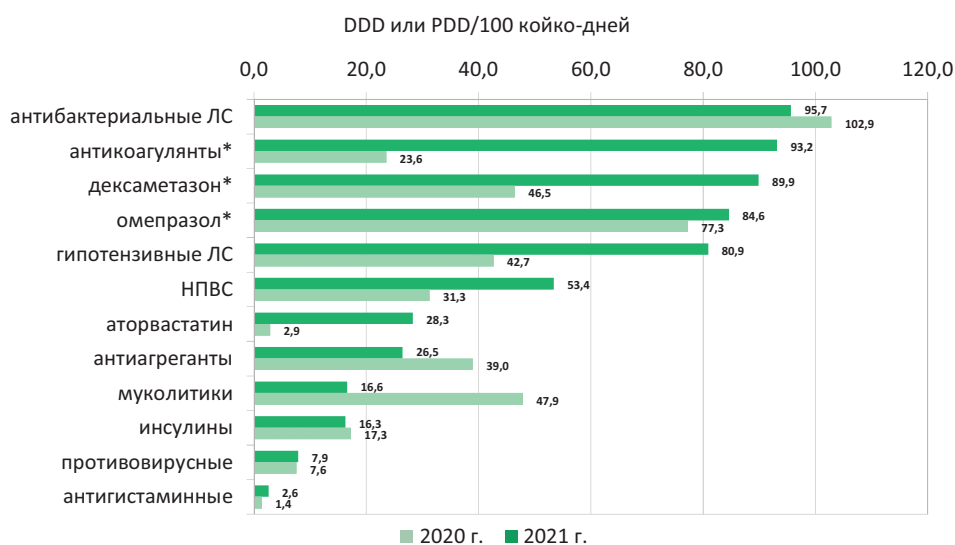


Рисунок 1 – Структура и объём потребления наиболее часто применяемых ЛС и групп препаратов у пациентов с COVID-19

Примечание: * – для расчёта использовались PDD.

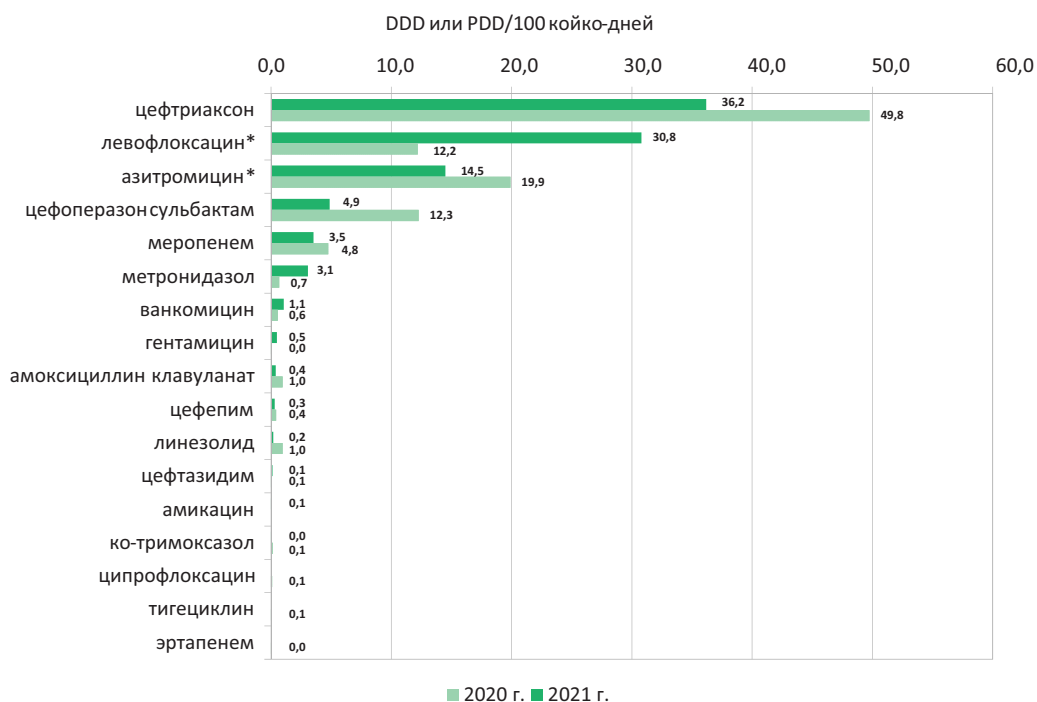


Рисунок 2 – Структура и объём потребления антибактериальных ЛС у пациентов с COVID-19

Примечание: * – для расчёта использовались PDD.

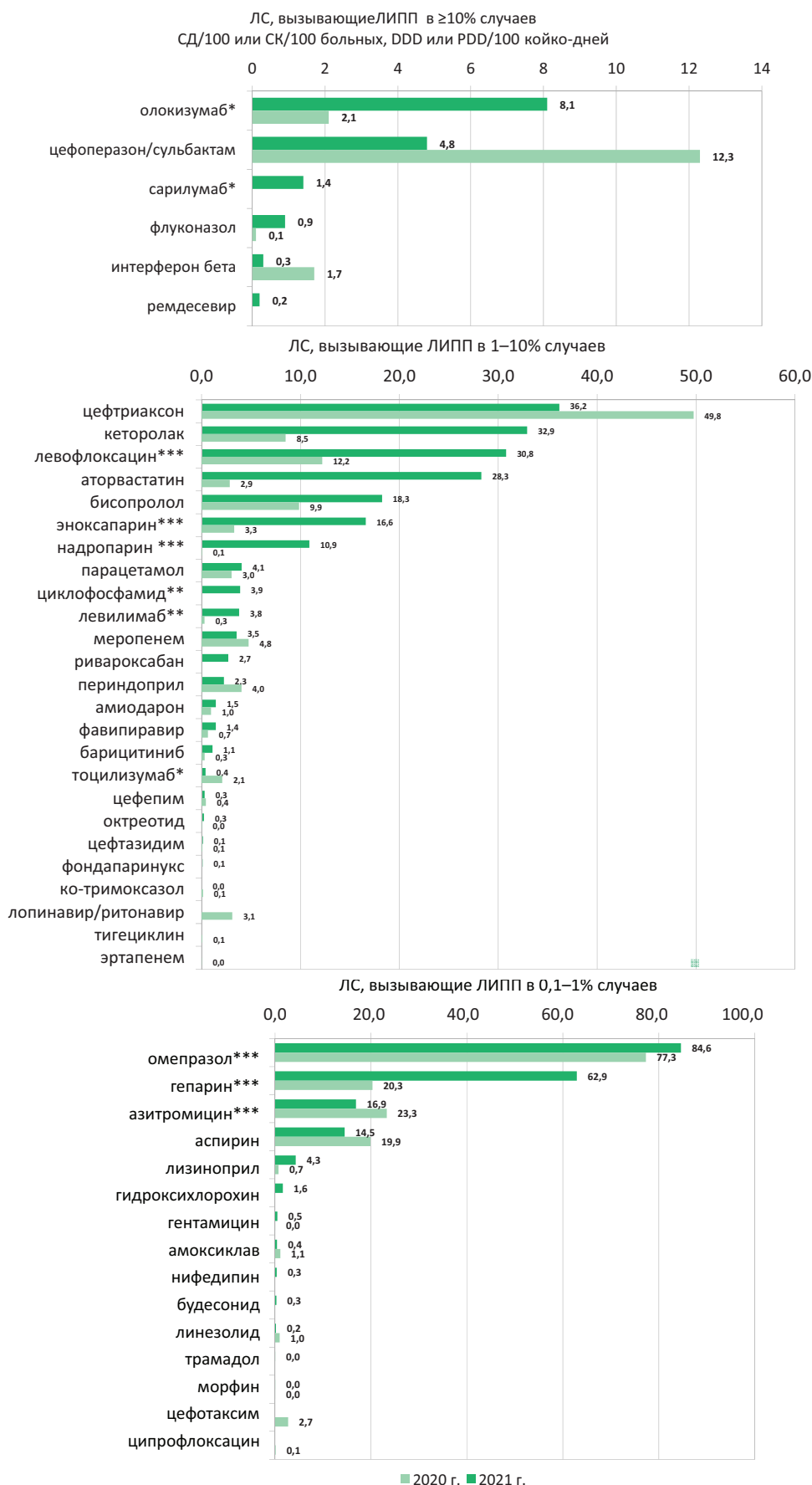


Рисунок 3 – Структура и объём потребления гепатотоксичных ЛС у пациентов с COVID-19.

Примечание: * – для расчёта использовались СД; ** – для расчёта использовались СК; ***- для расчёта использовались PDD

Таблица 1 – Структура и объём потребления иммуносупрессоров у пациентов с COVID-19

МНН	Дозы, применяемые для расчёта	Рассчитываемый показатель	Объём потребления	
			2020 г. 3750 больных (45315 койко-дней)	2021 г. 5130 больных (58439 койко-дней)
Дексаметазон	14 мг	PDD/100 койко-дней	46,5	89,9
Барicitиниб	4 мг	DDD/100 койко-дней (PDD совпадает с DDD)	0,31	1,1
Тоцилизумаб	320 мг	СД/100 больных	2,1	0,44
	20 мг	DDD для лечения РА/100 койко-дней	2,8	0,62
Олоклизумаб	64 мг	СД/100 больных	2,1	8,1
Левелимаб	324 мг	СД/100 больных	0,3	3,8
Сарилумаб	200 мг	СД/100 больных		1,4
	14,3 мг	DDD для лечения РА/100 койко-дней		1,7
Секукинумаб	300 мг	СД/100 больных		0,1
	10 мг	DDD для лечения РА/100 койко-дней		0,26
Преднизолон	1800 мг	СК/100 больных	4,4	13,3
Метилпреднизолон	2250 мг	СК/100 больных	2,6	2,5
Циклофосфамид	800 мг	СК/100 больных		3,9

Примечание: PDD – средняя назначенная суточная доза; DDD – средняя рекомендуемая суточная доза; СД – стандартная доза 1 введения при лёгком и среднетяжёлом течении COVID-19; СК – стандартная курсовая доза на 1 пациента; РА – ревматоидный артрит.

Альтернативой омепразолу и другим ИПП при необходимости назначения антисекреторной терапии могут выступать H_2 -гистаминоблокаторы. В небольших клинических исследованиях в начале пандемии применение фамотидина ассоциировалось с улучшением течения COVID-19, снижением риска интубации и смерти [23–26]. Два исследования, проведенных *in silico*, предположили наличие прямого противовирусного действия фамотидина и в качестве потенциальных молекулярных мишеней предложили одну из двух протеаз SARS-CoV-2 [27, 28], однако последующее исследование *in vitro* не подтвердило этот эффект [29], а проведенный мета-анализ не выявил достоверного снижения летальности от COVID-19 на фоне применения фамотидина [30]. Несмотря на то, что фамотидин не закупался в изучаемых нами инфекционных отделениях в 2020 и 2021 г., анализ историй болезни выявил случаи назначения этого ЛС пациентам, начавшим приём своего препарата до поступления в стационар и высокую частоту рекомендаций по приёму фамотидина при выписке пациента из стационара.

Муколитические средства

Временные методические рекомендации по ведению пациентов с COVID-19 в разделе «симптоматическое лечение» лишь указывают на возможность назначения муколитиков пациентам с бронхитом на фоне COVID-19 без перечисления ЛС и алгоритмов.

Olaleye O.A. и соавт. в сентябре 2020 г. описали возможность применения амброксола, активного метаболита бромгексидина, в качестве блокатора взаимодействия спайк-протеина вируса SARS-

CoV-2 и рецептора АПФ2 и, таким образом нарушать проникновение вируса в клетку [31], что в последующем было подтверждено в исследовании *in vitro* [32]. Концентрации амброксола значительно превышали концентрации ЛС в плазме крови пациентов при применении его в стандартных дозах, что не позволяет перенести эти данные в клинику. Противовоспалительная и антиоксидантная активность, присущая муколитическому ацетилцистеину, также сделала его хорошим кандидатом для профилактики развития цитокинового шторма у пациентов с COVID-19 [33], однако опубликованные в начале 2022 г. результаты крупного когортного исследования не доказали способность ацетилцистеина уменьшать риск развития ОРДС и тяжёлого течения COVID-19 [34].

В 2020 г. более половины врачебных назначений содержали амброксол, а в 2021 г. к амброксолу присоединился ацетилцистеин, применяемый в комбинации с амброксолом. Более того, нами были выявлены случаи одновременного назначения ацетилцистеина под торговым наименованием «Флуимуцил®» внутривенно с таблетированными формами амброксола и ацетилцистеина под наименованием «АЦЦ®». В настоящее время в литературе отсутствуют данные о целесообразности назначения пациентам с бронхитом комбинированной терапии муколитиками, более того, ряд авторов считают, что это может приводить к избыточному образованию мокроты [35]. Также нерациональным считается одновременное применение парентеральных и пероральных форм ЛС, содержащих одно действующее вещество [36].

Гепатотоксичные ЛС

Нарушение функции печени по данным опубликованных исследований встречаются у 37,2–76,3% госпитализированных пациентов с COVID-19 и является следствием действия многих факторов, таких как лекарственно-индуцированное поражение печени (ЛИПП), острая воспалительная реакция и гипоксия на фоне тяжёлой дыхательной недостаточности и ОРДС, а также возможной репликации коронавируса в печени [37–40].

Одновременный приём нескольких ЛС, обладающих потенциальной гепатотоксичностью, чаще вызывает повреждение печени в результате фармакодинамического взаимодействия. В международных¹⁰ и российских базах данных^{11,12} проводился поиск касательно частоты развития ЛИПП для всех ЛС, применяемых в инфекционном стационаре в 2020 и 2021 г.

Среди ЛС, применяемых в 2020 г., только 4 (цефоперазон/сульбактам, интерферон бета, флуконазол и олокизумаб) относятся к ЛС, вызывающим ЛИПП у 10% и более пациентов. В 2021 г. к препаратам с выраженной гепатотоксичностью (ЛИПП \geq 10%) также присоединились ремдесевир и сарилумаб. Объём потребления ЛС с выраженной гепатотоксичностью был относительно невелик, однако суммарные объёмы потребления ЛС, вызывающих ЛИПП у 1–10% пациентов (23 ЛС в 2020 г. и 22 ЛС в 2021 г.) и 0,1–10% пациентов (12 ЛС в 2020 г., 13 ЛС в 2021 г.) в несколько раз превышали 100 DDD/100 койко-дней, что явилось следствием комбинированного назначения 2-х и более ЛС, способных вызывать нарушение функции печени (рис. 3). Наиболее часто назначаемыми группами препаратов с гепатотоксичным действием были ИПП, антибактериальные препараты и антикоагулянты. Объём потребления гепатотоксичных противовирусных ЛС составил 3,8 DDD/100 койко-дней (лопинавир/ритонавир и фавипиравир) в 2020 г. и 1,8 DDD/100 койко-дней (фавипиравир и ремдесевир) в 2021 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 2020 г. система здравоохранения РФ и мира столкнулась с пандемией новой быстро распространяющейся инфекции. Отсутствие препаратов с доказанной эффективностью, отработанных алгоритмов лечения, высокая летальность пациентов в стационаре вынудила практических врачей применять все доступные средства для спасения жизней пациентов, что неизбежно привело к полипрагматии. Следует помнить о том, что назначение большого количества ЛС может приводить не столько к желаемому повышению эффективности терапии, сколько к развитию НЛР и увеличению экономического бремени. Назначение антибактериальных ЛС, омепразола, муколитиков, гепатотоксичных препаратов, иммуносупрессоров в инфекционных отделениях стационаров должно быть ограничено и проводиться под контролем клинического фармаколога.

Последние версии временных методических рекомендаций Минздрава РФ по ведению пациентов с COVID-19 содержат чёткие критерии по назначению антибиотикотерапии, соблюдение которых позволит снизить необоснованное назначение данной группы препаратов. В случае необходимости применения антисекреторной терапии мы рекомендуем рассмотреть применение фамотидина, препарата, не оказывающего негативное влияние на течение COVID-19, в отличие от омепразола, и вызывающего ЛИПП с меньшей частотой (< 0,1%). Следует отказаться от рутинного назначения муколитиков пациентам с COVID-19, тем более комбинированного, и применять их только при наличии трудноотделяемой мокроты. Назначение комбинированной иммуносупрессивной терапии с применением множественных введений ГИБП, пульс-терапии ГКС, циклофосфида в настоящее время необоснованно и требует проведения дальнейших ретроспективных клинических исследований.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

В.И. Петров – разработка дизайна исследования, редактирование и окончательное утверждение статьи;
А.Ю. Рязанова – обработка данных, написание статьи и окончательное утверждение статьи;
Н.С. Привальцева – сбор материала, обработка данных и окончательное утверждение статьи;
Д.А. Некрасов – сбор материала и окончательное утверждение статьи.

¹⁰ VigiAccess (База данных ВОЗ по безопасности ЛС). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.vigiaccess.org/>.

¹¹ Государственный реестр лекарственных средств. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.

¹² EudraVigilance. Европейская база данных НЛР. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.adrreports.eu/>.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Pazan F., Wehling M. Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences // *Eur. Geriatr. Med.* – 2021. – Vol. 12, No.3. – P. 443–452. DOI: 10.1007/s41999-021-00479-3.
- Mangin D., Bahat G., Golomb B.A., Mallery L.H., Moorhouse P., Onder G., Petrovic M., Garfinkel D. International Group for Reducing Inappropriate Medication Use & Polypharmacy (IGRIMUP): Position Statement and 10 Recommendations for Action // *Drugs Aging.* – 2018. – Vol. 35, No. 7. – P. 575–587. DOI: 10.1007/s40266-018-0554-2.
- Masnoon N., Shakib S., Kalisch-Ellett L., Caughey G.E. What is polypharmacy? A systematic review of definitions // *BMC Geriatr.* – 2017. – Vol. 17. – Art. No.230. DOI: 10.1186/s12877-017-0621-2.
- Сычев Д.А., Отделенов В.А., Краснова Н.М., Ильина Е.С. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога // *Терапевтический архив.* – 2016. – Т. 88, № 12. – С. 94–102. DOI: 10.17116/terarkh2016881294-102.
- Васькова Л.Б., Тяпкина М.В., Колосов В.В. Современная методология ВОЗ для оценки потребления лекарственных препаратов в стационаре // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* – 2012. – № 2. – С. 55–59.
- Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Westwood D., MacFadden D.R., Soucy J.R., Daneman N. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2020. – Vol. 26, No.12. – P. 1622–1629. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.016.
- Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *J. Infect.* – 2020. – Vol. 81, No.2. – P. 266–275. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046.
- Петров В.И., Рязанова А.Ю., Пономарева А.В., Шаталова О.В., Левина Я.В. Клинико-экономический анализ потребления генно-инженерных биологических препаратов пациентами с COVID-19 // *Фармация и фармакология.* – 2022. – Т. 10, №2. – С. 198–206. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-198-206.
- Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Soucy J.R., Westwood D., Daneman N., MacFadden D.R. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2021. – Vol. 27, No.4. – P. 520–531. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.12.018.
- Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19 // *J. Infect.* – 2020. – Vol. 80, No.6. – P. 607–613. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
- Trougakos I.P., Stamatelopoulos K., Terpos E., Tsioulonis O.E., Aivalioti E., Paraskevis D., Kastiris E., Pavlakis G.N., Dimopoulos M.A. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications // *J. Biomed. Sci.* – 2021. – Vol. 28. – Art. No.9. DOI: 10.1186/s12929-020-00703-5.
- Rambhade S, Chakarborty A, Shrivastava A, Patil UK, Rambhade A. A survey on polypharmacy and use of inappropriate medications // *Toxicol. Int.* – 2012. – Vol. 19, No.1. – P. 68–73. DOI: 10.4103/0971-6580.94506.
- Lin W.L., Muo C.S., Lin W.C., Hsieh Y.W., Kao C.H. Association of Increased Risk of Pneumonia and Using Proton Pump Inhibitors in Patients With Type II Diabetes Mellitus // *Dose Response.* – 2019. – Vol. 17, No.2. – Art. ID: 1559325819843383. DOI: 10.1177/1559325819843383.
- Hsu W.T., Lai C.C., Wang Y.H., Tseng P.H., Wang K., Wang C.Y., Chen L. Risk of pneumonia in patients with gastroesophageal reflux disease: A population-based cohort study // *PLoS One.* – 2017. – Vol.12, No.8. – Art. ID: e0183808. DOI: 10.1371/journal.pone.0183808.
- Hamai K., Iwamoto H., Ohshimo S., Wakabayashi Y., Ihara D., Fujitaka K., Hamada H., Ono K., Hattori N. Use of proton pump inhibitors is associated with increased mortality due to nosocomial pneumonia in bedridden patients receiving tube feeding // *Geriatr. Gerontol. Int.* – 2018. – Vol. 18, No.8. – P. 1215–1218. DOI: 10.1111/ggi.13450.
- Almarío C.V., Chey W.D., Spiegel B.M.R. Increased Risk of COVID-19 Among Users of Proton Pump Inhibitors // *Am. J. Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 115, No.10. – P. 1707–1715. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000798.
- Conrad K.P. Might proton pump or sodium-hydrogen exchanger inhibitors be of value to ameliorate SARS-CoV-2 pathophysiology? // *Physiol. Rep.* – 2021. – Vol. 8, No.24. – Art. ID: e14649. DOI: 10.14814/phy2.14649.
- Hariyanto T.I., Prasetya I.B., Kurniawan A. Proton pump inhibitor use is associated with increased risk of severity and mortality from coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection // *Dig. Liver Dis.* – 2020. – Vol. 52, No.12. – P. 1410–1412. DOI: 10.1016/j.dld.2020.10.001.
- Kow C.S., Hasan S.S. Use of proton pump inhibitors and risk of adverse clinical outcomes from COVID-19: a meta-analysis // *J. Intern. Med.* – 2021. – Vol. 289, No.1. – P. 125–128. DOI: 10.1111/joim.13183.
- Lee S.W., Ha E.K., Yeniova A.Ö., Moon S.Y., Kim S.Y., Koh H.Y., Yang J.M., Jeong S.J., Moon S.J., Cho J.Y., Yoo I.K., Yon D.K. Severe Clinical Outcomes of COVID-19 Associated with Proton Pump Inhibitors: a Nationwide Cohort Study with Propensity Score Matching // *Gut.* – 2020. – Vol. 70, No.1. – P. 76–84. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322248.
- Lee S.W., Yang J.M., Yoo I.K., Moon S.Y., Ha E.K., Yeniova A.Ö., Cho J.Y., Kim M.S., Shin J.I., Yon D.K. Proton pump inhibitors and the risk of severe COVID-19: a post-hoc analysis from the Korean nationwide cohort // *Gut.* – 2021. – Vol. 70, No.10. – P. 2013–2015. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323672.
- Luxenburger H., Sturm L., Biever P., Rieg S., Duerschmied D., Schultheiss M., Neumann-Haefelin C., Thimme R., Bettinger D. Treatment with Proton Pump Inhibitors Increases the Risk of Secondary Infections and ARDS in Hospitalized Patients with COVID-19: Coincidence or Underestimated Risk Factor? // *J. Intern. Med.* – 2021. – Vol. 289, No.1. – P. 121–124. DOI: 10.1111/joim.13121.
- Janowitz T., Gablenz E., Pattinson D., Wang T.C., Conigliaro J., Tracey K., Tuveson D. Famotidine use and quantitative symptom tracking for COVID-19 in non-hospitalised patients: a case series // *Gut.* – 2020. – Vol. 69, No.9. – P. 1592–1597. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321852.
- Freedberg D.E., Conigliaro J., Wang T.C., Tracey K.J., Callahan M.V., Abrams J.A.; Famotidine Research Group. Famotidine Use Is Associated With Improved Clinical Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients: A Propensity Score Matched Retrospective Cohort Study // *Gastroenterology.* – 2020. – Vol. 159, No.3. – P. 1129–1131.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.053.
- Samimaghani H.R., Hassani Azad M., Haddad M., Arabi M., Hooshyar D., Kazemijahromi M. The Efficacy of Famotidine in improvement of outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients: A structured summary of a study protocol for

- a randomised controlled trial // *Trials*. – 2020. – Vol. 21, No.1. – Art. No.848. DOI: 10.1186/s13063-020-04773-6.
26. Mather J.F., Seip R.L., McKay R.G. Impact of Famotidine Use on Clinical Outcomes of Hospitalized Patients With COVID-19 // *Am. J. Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 115, No.10. – P. 1617–1623. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000832.
 27. Wu C., Liu Y., Yang Y., Zhang P., Zhong W., Wang Y., Wang Q., Xu Y., Li M., Li X., Zheng M., Chen L., Li H. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods // *Acta Pharm. Sin. B.* – 2020. – Vol. 10, No.5. – P. 766–788. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.02.008.
 28. Shaffer L. 15 drugs being tested to treat COVID-19 and how they would work // *Nat. Med.* – 2020. DOI: 10.1038/d41591-020-00019-9.
 29. Loffredo M., Lucero H., Chen D.Y., O'Connell A., Bergqvist S., Munawar A., Bandara A., De Graef S., Weeks S.D., Douam F., Saeed M., Munawar A.H. The in-vitro effect of famotidine on sars-cov-2 proteases and virus replication // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11, No.1. – Art. ID: 5433. DOI: 10.1038/s41598-021-84782-w.
 30. Chiu L, Shen M, Lo CH, Chiu N, Chen A, Shin HJ, Prsic EH, Hur C, Chow R, Leibold B. Effect of famotidine on hospitalized patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16, No.11. – Art. ID: e0259514. DOI: 10.1371/journal.pone.0259514.
 31. Kehinde I.A., Egbejimi A., Kaur M., Onyenaka C., Adebusi T., Olaleye O.A. Inhibitory mechanism of Ambroxol and Bromhexine Hydrochlorides as potent blockers of molecular interaction between SARS-CoV-2 spike protein and human angiotensin-converting Enzyme-2 // *J. Mol. Graph. Model.* – 2022. – Vol. 114. – Art. ID: 108201. DOI: 10.1016/j.jmgm.2022.108201.
 32. Carpinteiro F., Gripp B., Hoffmann V., Pöhlmann S., Hoertel N., Edwards M.J., Kamler M., Kornhuber J., Becker K.A., Gulbins E. Inhibition of acid sphingomyelinase by ambroxol prevents SARS-CoV-2 entry into epithelial cells // *J. Biol. Chem.* – 2021. – Vol. 296. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.100701.
 33. Di Marco F., Foti G., Corsico A.G. Where are we with the use of N-acetylcysteine as a preventive and adjuvant treatment for COVID-19? // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2022. – Vol. 26, No.2. – P. 715–721. DOI: 10.26355/eurev_202201_27898.
 34. Faverio P., Rebora P., Rossi E., Del Giudice S., Montanelli F., Garzillo L., Busnelli S., Luppi F., Valsecchi M.G., Pesci A. Impact of N-acetyl-L-cysteine on SARS-CoV-2 pneumonia and its sequelae: results from a large cohort study // *ERJ Open Res.* – 2021. – Vol. 8, No.1. – Art. ID: 00542–2021. DOI: 10.1183/23120541.00542-2021.
 35. Симонова О.И. Муколитики для детей при ОРВИ: от теории к практике // *Фарматека.* – 2017. – №4 (337). – С. 16–22.
 36. Brahma D., Marak M., Wahlang J. Rational Use of Drugs and Irrational Drug Combinations // *The Internet Journal of Pharmacology.* – 2012. – Vol. 10. – P. 1–5. DOI: 10.5580/2b59.
 37. Cai Q., Huang D., Yu H., Zhu Z., Xia Z., Su Y., Li Z., Zhou G., Gou J., Qu J., Sun Y., Liu Y., He Q., Chen J., Liu L., Xu L. COVID-19: Abnormal liver function tests // *J. Hepatol.* – 2020. – Vol. 73, No.3. – P. 566–574. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.006.
 38. Xie H., Zhao J., Lian N., Lin S., Xie Q., Zhuo H. Clinical characteristics of non-ICU hospitalized patients with coronavirus disease 2019 and liver injury: A retrospective study // *Liver Int.* – 2020. – Vol. 40, No.6. – P. 1321–1326. DOI: 10.1111/liv.14449.
 39. Fan Z., Chen L., Li J., Cheng X., Yang J., Tian C., Zhang Y., Huang S., Liu Z., Cheng J. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 18, No.7. – P. 1561–1566. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.002.
 40. Yadav D.K., Singh A., Zhang Q., Bai X., Zhang W., Yadav R.K., Singh A., Zhiwei L., Adhikari V.P., Liang T. Involvement of liver in COVID-19: systematic review and meta-analysis // *Gut.* – 2021. – Vol. 70, No.4. – P. 807–809. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322072.

АВТОРЫ

Петров Владимир Иванович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; главный внештатный специалист – клинический фармаколог Министерства здравоохранения РФ; заслуженный деятель науки РФ; заслуженный врач РФ. ORCID ID: 0000-0002-0258-4092. E-mail: brain@sprintnet.ru

Рязанова Анастасия Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ

Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-4778-5015. E-mail: nastasyakus@mail.ru

Привальцева Наталья Сергеевна – аспирант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-2578-6228. E-mail: nata5847@yandex.ru

Некрасов Дмитрий Александрович – аспирант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1722-011X. E-mail: dmitiynekrasov@mail.ru